

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

DIMITRY GABRIEL KELIM

**SINAIS E SINTOMAS INICIAIS DE PACIENTES COM SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE:
RELAÇÃO COM O AGENTE ETIOLÓGICO VIRAL**

**PASSO FUNDO – RS
2022**

DIMITRY GABRIEL KELIM

**SINAIS E SINTOMAS INICIAIS DE PACIENTES COM SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE:
RELAÇÃO COM O AGENTE ETIOLÓGICO VIRAL**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como
requisito parcial para obtenção do Título de Médico da
Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo
Fundo – RS.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Jossimara Polettini

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Ivana Loraine Lindemann

PASSO FUNDO – RS

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Kelim, Dmitry Gabriel

Sinais e Sintomas Iniciais de Pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave: Relação com o Agente Etiológico Viral / Dmitry Gabriel Kelim. -- 2022. 93 f.:il.

Orientadora: Profª Drª Jossimara Polettini

Co-orientadora: Profª Drª Ivana Loraine Lindemann

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2022.

1. novo coronavírus. 2. PCR em tempo real. 3. Vírus respiratórios. 4. Sintomas. I. Polettini, Jossimara, orient. II. Lindemann, Ivana Loraine, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

DIMITRY GABRIEL KELIM

**SINAIS E SINTOMAS INICIAIS DE PACIENTES COM SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE:
RELAÇÃO COM O AGENTE ETIOLÓGICO VIRAL**

Trabalho de Curso de graduação apresentado como
requisito parcial para obtenção do Título de Médico da
Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo
Fundo – RS.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

23/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Jossimara Poletini
Orientadora

Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti
Avaliador 1

Prof. Me. Luiz Artur Rosa Filho
Avaliador 2

Aos meus pais e meus irmãos, que
nunca mediram esforços para que eu
realizasse o sonho de me tornar
médico.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Jossimara Polettini, pelo apoio e paciência com os ensinamentos, além de proporcionar o aprendizado em pesquisa e em laboratório. Trabalhar ao lado de uma profissional tão competente foi essencial à minha formação profissional.

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann, pela assistência prestada em qualquer horário que a solicitei, pelas inúmeras correções indicadas e pelo seu amplo conhecimento científico disponibilizado.

À minha amiga, e dupla de coleta, Myla Sasse Rinco, por toda a ajuda, companhia e conversa, seja na abordagem dos pacientes, seja na vida, compartilhar essa experiência ao seu lado deixou os dias mais leves.

A cada paciente que aceitou participar da pesquisa e a toda equipe responsável pelo projeto SRAG.

Ao Hospital de Clínicas de Passo Fundo, por autorizar e viabilizar este estudo.

Aos meus amigos - e futuros colegas de profissão - Camila, Letícia, Nicoli e Gustavo, minha formação se torna melhor, mais feliz e muito mais gratificante ao lado de vocês

À minha família pelo inenarrável suporte sempre oferecido.

Aos meus colegas e amigos que de alguma forma contribuíram com a minha formação.

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) de Graduação, elaborado por Dimitry Gabriel Kelim, acadêmico do curso de medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo – RS. O trabalho é considerado requisito parcial para a obtenção do título de médico e tem por objetivo determinar o agente etiológico causador de um quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e relacioná-lo com a sintomatologia inicial de pacientes internados em um hospital de alta complexidade, e é orientado pela Prof.^a Dr.^a Jossimara Poletini e coorientado pela Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann. Está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso, é composto de projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico e foi desenvolvido no 5º, 6º e 7º semestres do curso, nos Componentes Curriculares Regulares (CCR) de Trabalho de Curso I, Trabalho de Curso II e Trabalho de Curso III, nos semestres de 2021/02, 2022/01 e 2022/02, respectivamente.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma das manifestações mais preocupantes dentre as infecções respiratórias em humanos. Apesar de crianças e idosos serem mais frequentemente acometidos, nos últimos anos observou-se um aumento das taxas de infecção também na idade adulta. Grande parte dessas infecções é provocada por vírus, os quais circulam durante todo o ano e a maioria dos casos parece ser adquirida na comunidade. Nos dois últimos anos, com a pandemia do Novo Coronavírus (SARS-CoV-2), os casos aumentaram, tornando-se necessário o estudo sobre a relação dos sinais e sintomas com o tipo de vírus responsável pela infecção do paciente. **Objetivo:** Determinar a sintomatologia inicial de pacientes internados em um hospital de alta complexidade e sua relação entre o agente etiológico da SRAG. **Metodologia:** Estudo transversal, incluindo pacientes com idade mínima de 18 anos, de ambos os sexos, internados por SRAG num hospital terciário entre outubro de 2021 e agosto de 2022. Os pacientes responderam um questionário acerca de dados clínicos e epidemiológicos, foram coletadas amostras da região nasofaríngea, submetidas à extração de RNA e testadas quanto à positividade para Influenza A (FluA) e SARS-CoV-2 por meio de PCR em tempo real pelo método SYBR Green. Os dados foram apresentados descritivamente, os sinais e sintomas iniciais e a positividade viral relacionados pelo Teste Exato de Fisher, adotando-se nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram incluídos 42 pacientes, dos quais: 59,5% do sexo feminino, 57,1% idosos, 77,3% brancos, 81% residiam na zona urbana e 73,8% não trabalhavam. A maioria reportou hábito tabagista prévio ou atual (54,8%), não etilista (73,8%) e 78,6% apresentavam alguma comorbidade, sendo hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 as mais prevalentes. Os sinais e sintomas mais relatados foram tosse (66,7%), cansaço (64,3%) e dispneia (61,9%). Foram testadas 38 amostras, sendo que 9,5% positivaram para FluA e 66,7% para SARSCoV-2. Não foram encontradas diferenças significativas entre o vírus causador de SRAG e presença de sinais e sintomas. **Conclusão:** Na população estudada, internações causadas por SRAG acometem mais mulheres e idosos, com comorbidades. Os sintomas mais relatados foram tosse, cansaço e dispneia, sendo o SARS-CoV-2 o agente mais relacionado, evidenciando a patogenicidade desse vírus.

Palavras chave: Doença respiratória. Influenza. Coronavírus.

ABSTRACT

Introduction: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is one of the most worrying manifestations of respiratory infections in humans. Although children and the elderly are more frequently affected, in recent years an increase in infection rates has also been observed in adulthood. Most of these infections are caused by viruses, which circulate throughout the year and most cases appear to be community-acquired. In the last two years, with the New Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic, cases have increased, making it necessary to study the relationship of signs and symptoms with the type of virus responsible for the patient's infection. **Objective:** To determine the initial symptomatology of patients admitted to a high-complexity hospital and its relationship between the etiologic agent of SARS. **Methodology:** Cross-sectional study, including patients aged at least 18 years, of both sexes, hospitalized for SARS in a tertiary hospital between October 2021 and August 2022. Patients answered a questionnaire about clinical and epidemiological data, samples were collected from the nasopharyngeal region, subjected to RNA extraction and tested for positivity for Influenza A (FluA) and SARS-CoV-2 by real-time PCR using the SYBR Green method. Data were presented descriptively, the initial signs and symptoms and viral positivity related by Fisher's Exact Test, adopting a significance level of 5%. **Results:** 42 patients were included, of which: 59.5% were female, 57.1% were elderly, 77.3% were white, 81% lived in urban areas and 73.8% did not work. Most reported previous or current smoking (54.8%), non-alcoholic (73.8%) and 78.6% had some comorbidity, with systemic arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus being the most prevalent. The most reported signs and symptoms were cough (66.7%), tiredness (64.3%) and dyspnea (61.9%). 38 samples were tested, with 9.5% positive for FluA and 66.7% for SARS-CoV-2. No significant differences were found between the SARS-causing virus and the presence of signs and symptoms. **Conclusion:** In the population studied, hospitalizations caused by SARS affect more women and the elderly, with comorbidities. The most reported symptoms were cough, tiredness and dyspnea, with SARS-CoV-2 being the most related agent, evidencing the pathogenicity of this virus.

Keywords: Respiratory disease. Influenza. Coronavirus.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. DESENVOLVIMENTO	13
2.1. PROJETO DE PESQUISA	13
2.1.1. Tema	13
2.1.2. Problemas	13
2.1.3. Hipóteses	13
2.1.4. Objetivos	14
2.1.4.1 Objetivo Geral	14
2.1.4.2 Objetivos específicos.....	14
2.1.5. Justificativa.....	14
2.1.6. Referencial teórico	15
2.1.6.1. Síndrome Respiratória Aguda Grave.....	15
2.1.6.2. Agentes Etiológicos de SRAG e Sintomas Clínicos	16
2.1.7. Metodologia.....	18
2.1.7.2. Local e Período de Realização.....	19
2.1.7.3 População e Amostragem	19
2.1.7.4. Instrumentos de Coleta e Variáveis.....	20
2.1.7.4.1. Coleta de material	21
2.1.7.4.2. Extração de RNA viral das amostras, transcrição reversa e PCR em Tempo Real.....	21
2.1.7.5. Processamento, Controle de Qualidade e Análise Estatística dos Dados ...	22
2.1.7.6. Aspectos Éticos.....	23
2.1.7.8. Recursos	24
2.1.7.9. Cronograma	24
2.1.8. Referências	26
2.1.9. Anexos	30
2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA	64
2.2.1. Apresentação	64
2.2.2. Desenvolvimento	64
2.2.2.1. Treinamento para coleta de secreção de nasofaringe.....	64
2.2.2.2. Logística e coleta de dados.....	65
2.2.2.3. Análise molecular	65
2.2.2.4. Análise e processamento das variáveis	67

3. ARTIGO.....	68
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
5. ANEXOS.....	88

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que incluem febre alta, tosse e dispneia, acompanhado de aumento da frequência respiratória, hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente, e, muitas vezes, anosmia, ageusia e anorexia. Tal afecção é provocada, principalmente, pela infecção de vírus, dentre os quais destacam-se o vírus sincicial respiratório (VSR), o metapneumovírus humano (MPVh); o adenovírus (ADV); o parainfluenza (PIV) 1, 2, e 3; o rinovírus; o bocavírus; o influenza (Flu) e os coronavírus (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; MAGALHAES *et. al*, 2017). Dentre estes, os vírus das últimas duas famílias são os mais frequentes e responsáveis pela maioria das síndromes gripais e suas complicações, e, devido ao aparecimento de alguns sintomas comuns nessas infecções, o conhecimento sobre suas particularidades torna-se de fundamental importância.

Enquanto que o Vírus Influenza (FLU) é o agente etiológico da gripe, doença com sintomas que podem variar de leves a graves. Cabe destacar que ocorreu em 2009 uma pandemia causada pela influenza A H1N1, quando esta se comportou de forma diferente da cepa sazonal típica da gripe comum. Além disso, os pacientes apresentaram maior probabilidade de desenvolver complicações do trato respiratório (FELINTO; ESCOSTEGUY; MEDRONHO, 2019; REED *et. al*, 2014).

Destacam-se, ainda, os vírus da Família *Coronaviridae*, que, além de serem vírus com tropismo pelas vias respiratórias, são vírus que infectam animais e podem infectar humanos, além de terem sido protagonistas recentes de duas outras síndromes respiratórias grave: Síndrome Respiratória Aguda Grave nos anos de 2002 e 2003 e Síndrome Respiratória no Oriente Médio em 2012. Em dezembro de 2019, contudo, revelou-se um novo vírus do gênero, responsável por uma nova pandemia, com um maior poder de transmissibilidade, em comparação aos demais betacoronavírus e que pode se manifestar clinicamente de forma assintomática ou muito leve, podendo chegar a ser grave e levar à morte (KANG *et. al*, 2020).

Importante destacar que a sintomatologia clínica inicial dessas infecções pode se apresentar de forma semelhante, e a especificidade em relação ao agente etiológico ainda não está bem estabelecida na literatura.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Tema

Relação entre a sintomatologia de pacientes adultos e idosos internados em um hospital de alta complexidade e o agente etiológico em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

2.1.2. Problemas

Quais os sinais e sintomas clínicos iniciais mais frequentes autorreferidos por pacientes internados e com diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)?

Quais os sinais e sintomas clínicos iniciais mais frequentes em pacientes infectados pelo Vírus Influenza?

Quais os sinais e sintomas clínicos iniciais mais frequentes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2?

Qual o vírus com maior frequência entre os pacientes internados?

2.1.3. Hipóteses

Os sintomas clínicos iniciais autorreferidos por pacientes internados e com diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) mais frequentes serão febre alta, tosse e dispneia, acompanhadas de aumento da frequência respiratória e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente.

Sintomas como mialgia e cefaleia serão referidos repetidas vezes por pacientes com o Vírus Influenza.

A maior frequência de pacientes com quadros de dispneia, tosse seca e ageusia estarão associados ao vírus SARS-CoV-2.

O vírus responsável pelo maior número de internações será o SARS-Cov-2.

2.1.4. Objetivos

2.1.4.1 Objetivo Geral

Determinar a relação entre a sintomatologia inicial autorreferida por pacientes internados em um hospital de alta complexidade e o agente etiológico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

2.1.4.2 Objetivos específicos

Determinar a frequência dos sinais e sintomas clínicos iniciais mais frequentemente autorreferidos por pacientes com SRAG.

Determinar a frequência dos agentes etiológicos virais mais comuns: Vírus Influenza e SARS-CoV-2.

Relacionar os sinais e sintomas clínicos iniciais autorreferidos por pacientes com SRAG com os diferentes tipos virais mais frequentes: Vírus Influenza e SARS-CoV-2.

Determinar a frequência do vírus responsável pelo maior número de internações.

2.1.5. Justificativa

Os resultados desse estudo serão fundamentais para compreender o curso natural das doenças respiratórias e avaliar os desfechos observados. A identificação precoce do SARS-CoV-2 e de outros agentes causadores de SRAG poderá ser útil à definição do plano terapêutico, favorecendo o manejo e a recuperação dos pacientes por meio da diminuição da incidência de morbimortalidade associada.

Importante destacar, também, que a sintomatologia clínica inicial dessas infecções pode se apresentar de forma semelhante, e a especificidade em relação ao agente etiológico ainda não está bem estabelecida na literatura, tornando-se necessário o estudo sobre a relação dos sintomas respiratórios com o tipo de vírus responsável por infectar o paciente e levá-lo a um quadro de SRAG.

Além disso, estudos prévios descreveram as características clínicas, sintomas e curso da doença de pacientes internados (DOCHERTY *et. al*, 2020; CUMMINGS *et. al*, 2020) e ambulatoriais (LUSIGNAN *et. al*, 2020) com SARS-CoV-2, por exemplo,

no entanto, pouco ainda se sabe sobre a história natural da infecção e seu espectro clínico ou sintomático em casos não hospitalizados do vírus.

É válido ressaltar, ainda, que não há estudos como este na região.

2.1.6. Referencial teórico

2.1.6.1. Síndrome Respiratória Aguda Grave

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas que incluem febre alta, tosse e dispneia, acompanhado de aumento da frequência respiratória, hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente, e, muitas vezes, anosmia, ageusia e anorexia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

Devido à complexidade e ao possível agravamento dos casos de SRAG, existe, no Brasil, o sistema de vigilância de notificação compulsória do número de casos via Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). No ano de 2019 foram relatados 40.922 casos de SRAG, sendo que a região Sul concentrou 25,4% do total. Por outro lado, em 2020, devido à pandemia do novo coronavírus, o SARS-CoV-2, o número de casos no país foi de 7.675.973, e na região Sul a proporção destes foi de 18,5% (BRASIL, 2020).

Crianças e idosos possuem maior susceptibilidade a manifestarem sintomatologia de tais infecções, uma vez que o sistema imune nessas faixas etárias é menos eficiente. No entanto, nos últimos anos, observou-se aumento das taxas de infecção também na idade adulta, principalmente devido aos hábitos de vida, sobrecarga de trabalho e comorbidades associadas, tais como hipertensão arterial e diabetes.

O primeiro relato de SRAG foi registrado em novembro de 2002 quando um paciente com suspeita da síndrome deu origem a um grande surto no sudeste asiático depois que quadros semelhantes foram observados em pessoas que haviam realizado viagens aéreas para aquela região ou entrado em contato com doentes que haviam sido infectados naqueles lugares (ZHAO *et. al*, 2003).

2.1.6.2. Agentes Etiológicos de SRAG e Sintomas Clínicos

A maioria dos casos de SRAG é decorrente de infecções provocadas por vírus, os quais circulam durante todo o ano. A maior parte parece ser adquirida na comunidade, uma vez que tais agentes são transmitidos, principalmente, através das secreções das vias respiratórias e disseminação de gotículas contendo partículas virais. Dentre os vírus mais comumente associados às complicações respiratórias, incluindo SRAG, pode-se destacar o vírus sincicial respiratório (VSR), o metapneumovírus humano (MPVh); adenovírus (ADV); parainfluenza (PIV) 1, 2, e 3; rinovírus; bocavírus; influenza (Flu) A e B; e coronavírus (MAGALHAES *et. al*, 2017). No entanto, vírus das famílias Influenza e *Coronaviridae* tem protagonizado a maioria das síndromes gripais e suas complicações, mas apresentam alguns sintomas comuns, portanto, o conhecimento sobre suas particularidades torna-se de fundamental importância e será melhor detalhado nesse estudo.

Outrossim, a gripe é uma infecção aguda do sistema respiratório com grande potencial de transmissão, com sintomas que podem ser leves, como febre, tosse, coriza e mialgia, tornando-se muito parecida com o resfriado comum nos estágios iniciais, mas que pode levar a um quadro grave com possível evolução para um estágio de pneumonia, dor no corpo, dor de cabeça e fadiga (FARIA; GIANISELLA FILHO, 2002). A gripe é comumente causada pelo Vírus Influenza, pertencente à família *Orthomyxoviridae*. É um vírus com oito segmentos de genoma de RNA polaridade negativa, e é classificado em tipos A, B e C. O tipo A, com seus subtipos A(H5N1), A(H7N9), A(H10N8), A(H3N2v), A(H1N2v) e outros, distribui-se em uma variedade de espécies animais e é a única classe envolvida em pandemias, causada devido ao rearranjo de seu material genético (MONTTO *et. al*, 2000).

Cabe destacar, ainda, que em março de 2009, um surto de doenças respiratórias observado pela primeira vez no México se espalhou rapidamente para os Estados Unidos, Canadá e em todo o mundo como resultado de viagens aéreas (KHAN *et. al*, 2009). Surgiu, com isso, uma pandemia de doença respiratória causada pela cepa de Influenza A H1N1, quando esta levou ao surgimento de cepas altamente virulentas ao representar um rearranjo quádruplo de duas cepas suínas, uma cepa humana e uma cepa aviária (COHEN, 2009). É válido ressaltar, também, que durante a pandemia de influenza A H1N1 de 2009 a 2010, mais de 99% dos isolados de

influenza A subtipados na Europa e nos Estados Unidos foram a influenza A pandêmica H1N1 (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Essa se comportou de forma diferente da cepa sazonal típica da gripe comum, visto que os pacientes hospitalizados com H1N1 eram da idade adulta (média de 47 anos de idade), diferentes daqueles com influenza sazonal (média de 68 anos de idade). Além disso, apresentaram maior probabilidade de desenvolver complicações do trato respiratório, eram mais propensos a serem admitidos na unidade de terapia intensiva, exigir ventilação mecânica, evoluir para choque/sepsse, podendo chegar à falência de órgãos (FELINTO; ESCOSTEGUY; MEDRONHO, 2019; REED *et. al*, 2014).

Destacam-se, ainda, os vírus da Família *Coronaviridae*, que, além de disporem de tropismo pelas vias respiratórias, infectam animais e - representantes do gênero Betacoronavirus - podem infectar humanos, além de terem sido protagonistas recentes de duas outras síndromes respiratórias graves: Síndrome Respiratória Aguda Grave (causada pelo vírus SARSCoV – *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus*) nos anos de 2002 e 2003 e Síndrome Respiratória no Oriente Médio (MERS – *Middle East Respiratory Syndrome*) em 2012. Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida foi vinculado a um mercado atacadista de frutos do mar em Wuhan, na China. Revelou-se, com isso, um novo vírus do gênero, descoberto por meio do uso de sequenciamento imparcial em amostras de células epiteliais das vias aéreas de pacientes com pneumonia, nomeado na época de novo coronavírus (2019-nCoV) (ZHU *et.al*, 2020). Após testes por sequenciamento gênico para identificação viral, identificou-se a espécie denominada SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2*), sendo a doença causada por esse vírus chamada de Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) (SOHRABI *et. al*, 2020).

Uma importante característica de evolução do SARS-Cov-2 é o seu maior poder de transmissibilidade, em comparação aos demais betacoronavírus, sendo que sua capacidade de contágio (R_0) é de 2,74, ou seja, uma pessoa doente com a COVID-19 transmite o vírus, em média, a outras 2,74 pessoas (LIU *et. al*, 2020). Com isso, o vírus se espalhou entre os continentes de forma exponencial, e, em 31 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) listou a COVID-19 como Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional, o que significa que pode representar riscos para vários países e requer uma resposta internacional coordenada

(SOHRABI *et. al*, 2020). Desta forma, em 11 de março de 2020, o SARS-CoV-2 era responsável pela quinta pandemia desde a Gripe Espanhola, em 1918 (GUILLOT; MARTÍNEZ; FALCÓN, 2021).

O SARS-CoV-2 possui fita simples de RNA com polaridade positiva e tamanho aproximado de 30Kb. Estruturalmente, o RNA se encontra associado à proteína N (nucleocapsídeo). A composição do capsídeo viral inclui proteínas S (*spike*), responsáveis pela interação com células do hospedeiro, proteínas E (envelope), necessárias para formação de novas partículas virais, e proteínas M (membrana), que junto das proteínas S e E conferem a forma esferoide viral (LI *et. al*, 2020; ZHU *et. al*, 2020).

No que tange às manifestações clínicas, a doença pode ser assintomática ou muito leve, com possibilidade de chegar a ser grave, podendo levar à sepse e à morte. Um dos primeiros sinais da infecção é a tosse seca, e outro sinal clínico indicativo da infecção é a febre, decorrente do aumento de proteínas séricas que atuam no *setpoint* hipotalâmico, responsável pelo controle da temperatura corporal. Além da inflamação decorrente do dano tecidual, a destruição dos pneumócitos tipo II reduz a produção de surfactante, fato que somado ao aumento da pressão causada pelo edema inflamatório, levam ao colapso dos alvéolos com resultante diminuição de trocas gasosas (KANG *et. al*, 2020). Dessa forma, configura-se um quadro de hipoxemia, o qual induz à sensação de afogamento e falta de ar (dispneia) que o paciente acometido pode apresentar (TIAN *et. al*, 2020).

Além da febre, mialgia e tosse persistente serem considerados potenciais preditores de COVID-19 (KHAN *et. al*, 2020), pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 têm um risco 10 vezes maior de terem distúrbios olfativos e gustativos quando comparados a outros vírus, sendo esses os quatro sintomas que demonstram um efeito aditivo e que aumenta a probabilidade de um teste de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) de nasofaringe ser positivo (ADORNI *et. al*, 2020).

2.1.7. Metodologia

2.1.7.1. Tipo de Estudo

Estudo epidemiológico, quantitativo, do tipo observacional, transversal,

descritivo e analítico, representando um recorte da pesquisa intitulada “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo – RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, da qual o acadêmico autor do presente estudo integra a equipe.

2.1.7.2. Local e Período de Realização

O estudo será realizado no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF), RS, entre janeiro e dezembro de 2022.

2.1.7.3 População e Amostragem

A população de estudo será de indivíduos com suspeita de infecção respiratória atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e demais convênios médicos no HCPF. Serão considerados elegíveis indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos de idade, de ambos os sexos e que tiverem a internação hospitalar por SRAG no período de outubro de 2021 a agosto de 2022. A definição de caso de SRAG contempla indivíduos com febre alta mesmo que referida, tosse e dispneia, acompanhada de aumento da frequência respiratória (de acordo com a idade) e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente (BRASIL, 2021).

Para o cálculo do tamanho da amostra do estudo maior, estimou-se uma prevalência de SRAG com precisão relativa. Para isso, foram definidos nível de significância de 5% e erro relativo amostral de 0,10, resultando em um total de 388 indivíduos. Considerando-se um percentual de, aproximadamente, 20% de perdas, o tamanho de amostra foi acrescido obtendo-se um número de 480 indivíduos, para um nível de confiança de 95%. Com a inclusão de 480 participantes no estudo, a amostra será suficiente para identificar cerca de 70 – 90 casos confirmados se a prevalência da doença na população estudada for próxima de 15%. Estima-se a inclusão de $n=120$ indivíduos em cada grupo etário. Para o presente estudo serão analisados dados de duas faixas etárias (indivíduos adultos, a partir de 18 anos, e idosos), o que resulta numa estimativa de um $n=240$ indivíduos.

2.1.7.4. Instrumentos de Coleta e Variáveis

Conforme consta no estudo “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo – RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, desde outubro de 2021, duas vezes por dia, em horário pré-determinado, dois membros da equipe de pesquisa se deslocam até o hospital e, junto aos responsáveis pelo setor de urgência e emergência, identificam os potenciais participantes a partir dos critérios de inclusão descritos acima. Em seguida, o participante (ou cuidador responsável) é abordado para apresentação do estudo e posterior convite à participação.

Àqueles que consentem, respeitados os preceitos éticos e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A), é aplicado um questionário (Anexo B) contendo variáveis sociodemográficas (sexo, idade, cor da pele, escolaridade, situação conjugal), do estado nutricional (peso e altura) e estado de saúde (presença de comorbidades, autopercepção de saúde e uso de medicamentos), características clínicas (sinais e sintomas autorreferidos apresentados antes da internação: coriza, desconforto respiratório, dispneia, dor de garganta, tosse, diarreia, perda de olfato e paladar vômito, cansaço/dor no corpo, febre, sangramento, sonolência, dor torácica, mal-estar geral), de vacinação e uso de medicamentos com intuito de prevenção à infecção de vírus respiratórios (“Kit Covid”).

Em relação às variáveis, serão feitas três análises: na primeira, considerada como variável dependente: detecção de antígeno viral por PCR em Tempo Real, e como variáveis independentes: sexo, idade, cor da pele, local de residência e ocupação; na segunda análise, consideradas como variáveis independentes: hábitos de vida e presença – ou ausência – de comorbidades, e como variável dependente a detecção de antígeno viral; enquanto que na terceira análise, tratada como variável dependente a presença de sinais e sintomas autorreferidos pelos pacientes internados com quadro de SRAG, e como variável independente a presença de agente viral.

Após a entrevista, é realizada a coleta de *swab* da orofaringe. Destaca-se que todos os protocolos de biossegurança estão sendo assegurados e são rigorosamente adotados pelos membros da equipe de pesquisa. A aplicação de questionário e a coleta de amostra da orofaringe é feita em sala reservada, garantindo-se a privacidade do participante. A coleta de dados dos prontuários é feita a partir do login e senha fornecidos pelo serviço, em espaço e horário combinados com a equipe, de modo a não atrapalhar a rotina de trabalho do setor e a garantir a privacidade dos dados.

dos participantes.

2.1.7.4.1. Coleta de material

O paciente é submetido ao procedimento de coleta de material biológico para detecção viral: está sendo realizada a técnica de “*swab*” combinado de nasofaringe e orofaringe, exclusivamente com “*swab de rayon*”. As amostras de secreção respiratória coletadas são colocadas em meio de transporte, mantidas em temperatura adequada de refrigeração (4°C a 8°C) e encaminhadas ao Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da UFFS no mesmo dia da coleta.

As amostras de secreção respiratória serão utilizadas para realização do exame de detecção molecular dos vírus Influenza A e SARS-CoV-2 por PCR em Tempo Real.

2.1.7.4.2. Extração de RNA viral das amostras, transcrição reversa e PCR em Tempo Real

O RNA total das amostras biológicas será extraído empregando-se kit comercial *QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen)*, de acordo com o protocolo proposto pelo fabricante. A concentração e a pureza do RNA obtido serão determinadas por quantificação em espectrofotômetro pela leitura no comprimento de onda de 260nm.

A partir disso, as amostras de RNA serão imediatamente submetidas à transcrição reversa utilizando o kit *High Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems)* na presença de primers randômicos, de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante.

Todas as amostras extraídas e submetidas à reação de transcrição reversa serão submetidas à PCR em tempo real para a amplificação de regiões específicas do genoma dos patógenos virais (Quadro 1) e gene endógeno RNase P. Como controle positivo, uma alíquota de RNA extraído de células infectadas com o vírus específico, ou plasmídeos obtidos comercialmente contendo RNA viral serão submetidos aos mesmos processos que as demais amostras a serem testadas. Os controles positivos foram gentilmente cedidos pelo Laboratório de Estudos de Vírus Emergentes (UNICAMP).

A PCR em tempo real a ser utilizada nesse estudo será feita pelo método de

SYBR GREEN, de acordo com protocolos padronizados (MARINOWIC *et. al*, 2021). As amostras serão testadas em duplicata e todas as corridas incluirão dois controles negativos, controles de extração de RNA negativos e dois controles positivos para cada alvo. Com isso, serão identificados dois tipos de vírus respiratórios Influenza A e SARS-CoV-2, em duas reações independentes (SELVARAJU e SELVARANGAN, 2010; MARINOWIC *et. al*, 2021).

A amplificação será realizada no equipamento de RT-PCR (*QiaQuanti 5-plex*, *Qiagen*) e consistindo em um ciclo de desnaturação de 10 min a 95 °C e 45 ciclos de desnaturação e extensão (95 °C por 15s seguidos de 60 °C por 60s). Os resultados serão analisados utilizando o *software* específico do aparelho utilizado.

Quadro 1. Relação de primers a serem usados no presente estudo.

Especificidade de detecção	Primer	Sequência 5'-3'	Ref.
Vírus Influenza A	FLU_A_F	GACCRATCCTGTACCTCTGAC	(SELVARAJU e SELVARANGAN, 2010)
	FLU_A_R	AGGGCATTYTGACAAKCGTCTA	
Novo Coronavírus SARS-CoV-2	SARS-CoV-2_hCOVassay1_F	GCCTCTTCTCGTTCCTCATCAC	(MARINOWIC <i>et. al</i> , 2021)
	SARS-CoV-2_hCOVassay1_R	AGCAGCATCACCGCCATTG	
	SARS-CoV-2_hCOVassay2_F	AGCCTCTTCTCGTTCCTCATCAC	
	SARS-CoV-2_hCOVassay2_R	CCGCCATTGCCAGCCATTC	
Controle interno GAPDH	GAPDH_F	GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG	
	GAPDH_R	ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA	

2.1.7.5. Processamento, Controle de Qualidade e Análise Estatística dos Dados

Os questionários e os dados dos testes moleculares serão digitados duplamente em uma planilha eletrônica de distribuição livre, EpiData versão 3.1. A análise estatística descritiva consistirá de distribuição de frequências absolutas e relativas das variáveis. Para a análise da distribuição da variável dependente de acordo com as independentes será empregado o Teste de Qui-quadrado, considerando-se o nível de significância estatística de 5%, ou o Teste Exato de Fisher, no caso de um número pequeno na amostra.

Em relação às variáveis, serão feitas duas análises: na primeira, será considerada como variável dependente: detecção de antígeno viral por PCR em

Tempo Real – Vírus Influenza e SARS-CoV-2. E como variáveis independentes: idade, sexo, bairro de residência, escolaridade, histórico de vacinação. Enquanto que na segunda análise, será considerada como variável independente: tipos virais; e como variáveis dependentes: sinais e sintomas autorreferidos pelos pacientes internados com quadro de SRAG, agrupados como sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais ou sintomas sistêmicos.

2.1.7.6. Aspectos Éticos

A pesquisa da qual o presente estudo faz parte, está em consonância com a resolução 466/2012 do conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre a ética em pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS segundo o parecer de número 4.405.773 (Anexo C).

Em relação aos participantes, os princípios éticos serão assegurados por meio de: (1) Garantia do direito de não participação na pesquisa sem prejuízo do atendimento na instituição hospitalar e da desistência; (2) Garantia de anonimato sobre os dados coletados, de forma a preservar a identificação dos participantes.

É válido salientar, ainda, que o grupo etário de participantes do presente estudo tem idade ≥ 18 anos, com isso, a participação destes dar-se-á somente após obtenção do consentimento, expresso por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Em casos em que o paciente não tenha condições cognitivas e/ou físicas de responder será solicitado ao cuidador e/ou responsável que consinta a participação na pesquisa. O questionário, nesses casos, será respondido pelo cuidador e/ou responsável.

2.1.8. Referências

ADORNI, F.; PRINELLI, F.; BIANCHI, F.; GIACOMELLI, A.; PAGANI, G.; BERNACCHIA, D.; RUSCONI, S.; MAGGI, S.; TREVISAN, C.; NOALE, M.. Self-Reported Symptoms of SARS-CoV-2 Infection in a No hospitalized Population in Italy: cross-sectional study of the epicovid19 web-based survey. **Jmir Public Health And Surveillance**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. e21866, 18 set. 2020. JMIR Publications Inc.. <http://dx.doi.org/10.2196/21866>.

BRASIL. SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 28 set. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saiba como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>. Acesso em: 2 dez. 2021.

COHEN, J. Out of Mexico? Scientists Ponder Swine Flu's Origins. *Science*, [S.L.], v. 324, n. 5928, p. 700-702, 8 mai. 2009. News of the week. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.324_700. Acesso em: 03 dez. 2021.

CUMMINGS, M. J.; BALDWIN, M. R.; ABRAMS, D.; JACOBSON, S. D.; MEYER, B. J.; BALOUGH, E. M.; AARON, J. G.; CLAASSEN, J.; RABBANI, L. E.; HASTIE, J.. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, jun. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31189-2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237188/>. Acesso em: 25 set. 2021.

DOCHERTY, A. B.; HARRISON, E. M.; A GREEN, C.; HARDWICK, H. E.; PIUS, R.; NORMAN, L.; A HOLDEN, K.; READ, J. M.; DONDELINGER, F.; CARSON, G.. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **Bmj**, [S.L.], v. 369, n. 2, p. e1985, 22 maio 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444460/>. Acesso em: 27 set. 2021.

FARIA, N. M. X.; GIANISELLA FILHO, J. Prevalência de distúrbios respiratórios e avaliação de vacinação contra gripe entre trabalhadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 2, p.174-184, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/rL6Z7SN465Fbgg7JdsDwqFm/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 3 dez. 2021.

FELINTO, G. M.; ESCOTESGUY, C. C.; MEDRONHO, R. A.. Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A(H1N1). **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 11-19, mar. 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-989529>. Acesso em: 02 out. 2021.

GRECO, D. B.; TUPINAMBÁS, U.; FONSECA, M. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no brasil e no mundo, perspectivas. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 19, n. 2, p. 132-139, 10 jul. 2009. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/467>. Acesso em: 02 dez. 2021.

GUILLOT, C. C.; MARTÍNEZ, R. M.; FALCÓN, A. L.. Grandes pandemias y sus desafíos. **Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 000-47, 1 maio 2021. Asesorias y tutorias para la Investigacion Cientifica en la Educacion Puig-Salabarría S.C.. <http://dx.doi.org/10.46377/dilemas.v8i3.2671>. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-78902021000200047&lang=pt. Acesso em: 06 set. 2021.

KANG, S.; PENG, W.; ZHU, Y.; LU, S.; ZHOU, M.; LIN, W.; WU, W.; HUANG, S.; JIANG, L.; LUO, X.. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 55, n. 5, p. 1114-1123, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105950>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118423/>. Acesso em: 18 set. 2021.

KHAN, K.; ARINO, J.; HU, W. *et al.* Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. **The New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 361, n. 2, p. 212-214, 29 jun. 2009. NEJM Group. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc0904559?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 03 dez. 2021.

KHAN, M.; KHAN, H.; KHAN, S.; NAWAZ, M.. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. **Journal Of Medical Microbiology**, [S.L.], v. 69, n. 8, p. 1114-1123, 1 ago. 2020. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.001231>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7642977/>. Acesso em: 28 set. 2021.

LI, X.; GENG, M.; PENG, Y.; MENG, L.; LU, S.. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal Of Pharmaceutical Analysis**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 102-108, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>. Acesso em: 16 set. 2021.

LIU, J.; LIAO, X.; QIAN, S.; YUAN, J.; WANG, F.; LIU, Y.; WANG, Z.; WANG, F.; LIU, L.; ZHANG, Z.. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 1320-1323, jun. 2020. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200239>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258448/>. Acesso em: 08 nov. 2021.

LUSIGNAN, S. de; DORWARD, J.; CORREA, A.; JONES, N.; AKINYEMI, O.; AMIRTHALINGAM, G.; ANDREWS, N.; BYFORD, R.; DABRERA, G.; ELLIOT, A..

Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 1034-1042, set. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30371-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30371-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422204/>. Acesso em: 26 set. 2021.

MARINOWIC, D.R.; ZANIRATI, G.; RODRIGUES, F.V.F. *et al.* A new SYBR Green real-time PCR to detect SARS-CoV-2. **Scientific Reports** v. 11, p.e-2224 (2021). Nature. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81245-0>.

MAGALHAES, E.F.; BERALDO, C.L.; VIEIRA, A. L. P.; MENDONÇA, P.A.F.S.; TEIXEIRA, D.V.; ROCHA, E.A., *et al.* Análise da prevalência de vírus respiratórios em crianças atendidas em um hospital universitário do sul de Minas Gerais. **Revista Medicina Minas Gerais** 2017, v. 27, p.e-1870. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2233>. Acesso em: 21 set. 2021.

MONTO, A.; GRAVENSTEIN, S.; ELLIOTT, M.; COLOPY, M.; SCHWEINLE, J.. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. **Archives Internal Medicine**, v. 160, n. 21, p. 3243–3247, 2000. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485554>. Acesso em: 22 set. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Síndrome Respiratória Aguda Grave**. 2016. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1. Acesso em: 25 set. 2021.
PARANÁ. SECRETARIA DA SAÚDE. **Influenza (Gripe)**. 2019. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Influenza-Gripe>. Acesso em: 28 set. 2021.

REED, C.; CHAVES, S. S.; PEREZ, A.; D'MELLO, T.; DAILY KIRLEY, P.; ARAGON, D.; MEEK, J. I.; FARLEY, M. M.; RYAN, P.; LYNNFIELD, R.; MORIN, C. A.; HANCOCK, E. B.; BENNETT, N. M.; ZANSKY, S. M.; THOMAS, A.; LINDEGREN, M. L.; SCHAFFNER, W.; FINELLI, L. Complications among adults hospitalized with influenza: A comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 2, p. 166–174, 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/59/2/166/2895783>. Acesso em: 23 set. 2021.

SELVARAJU, S.; SELVARANGAN, R. Evaluation of three influenza A and B real-time reverse transcription-PCR assays and a new 2009 H1N1 assay for detection of influenza viruses. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 48, n. 11, p. 3870-3875, 2010.

SOHRABI, C.; ALSAFI, Z.; O'NEILL, N.; KHAN, M.; KERWAN, A.; AL-JABIR, A.; IOSIFIDIS, C.; AGHA, R.. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (covid-19). **International Journal of Surgery**, [S.L.], v. 76, p. 71-76, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105032/>. Acesso em: 09 set. 2021.

TIAN, S.; HU, W.; NIU, L.; LIU, H.; XU, H.; XIAO, S.-Y.. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **Journal Of Thoracic Oncology**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 700-704, maio

2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128866/>. Acesso em: 09 set. 2021.

ZHAO, Z. *et al.* Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. **Journal Of Medical Microbiology**, [S.L.], v. 52, n. 8, p. 715-720, 1 ago. 2003. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.05320-0>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.05320-0#tab2>. Acesso em: 20 set. 2021.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 8, p. 727-733, 20 fev. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001017>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>. Acesso em: 01 set. 2021.

2.1.9. Anexos

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) Indivíduos com idade ≥ 18 anos de idade

Caro participante,

Você, está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa sobre uma doença respiratória chamada: “*Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)*” que está sendo realizada na cidade de *Passo Fundo – RS* e sendo desenvolvida sob a coordenação das Professoras Dra. Shana Ginar daSilva e Dra. Renata dos Santos Rabello, e com a equipe de pesquisa formada pelos professores Esp. Ana Sílvia Meira, Dra. Caroline Rizzi, Esp. Giani Giocari, Dr. Gustavo Olszanski Acrani, Dr.^a Ivana Loraine Lindemann, Dr.^a Jossimara Poletini, Dr. Júlio César Stobbe docentes do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, RS.

O principal objetivo do estudo é estimar o número de casos dessa doença respiratória, assim como detectar os vírus respiratórios e fatores associados a ocorrência dessa doença. A relevância do estudo é identificar essa prevalência a fim de conhecer o perfil dos pacientes acometidos por doenças respiratórias graves para assim contribuir no diagnóstico e tratamento precoce destas manifestações.

O convite à sua participação se deve ao Sr.(a) ter sido atendido no serviço de urgência e emergência do Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HC), RS apresentando disfunções respiratórias e sinais e sintomas compatíveis ao quadro de síndrome respiratória aguda grave (SRAG).

Sua participação consistirá em responder algumas perguntas relacionadas a sua saúde que serão coletadas por meio de um questionário. Será coletado material biológico por meio de um pequeno cotonete inserido de modo cuidadoso no nariz para pesquisa de vírus respiratório. Toda a pesquisa será realizada por profissional da equipe de pesquisa treinado e durará cerca de 40 minutos. Caso necessário, serão obtidas informações clínicas e de saúde do seu prontuário, garantindo-se o sigilo e privacidade das informações coletadas.

Sua participação não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização no atendimento hospitalar recebido. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desista da mesma. Contudo, ela é muito importante para execução da pesquisa. Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar ao pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser

feito através dos meios de contato explicitados neste termo.

Os riscos estão relacionados à coleta de material biológico para o exame de RT-PCR, à aplicação do questionário e à coleta de dados dos prontuários, envolvendo possível desconforto, mal-estar, constrangimento e divulgação accidental dos dados de identificação. Para minimizar o risco relacionado à coleta do material biológico o procedimento será realizado por profissionais da equipe da pesquisa capacitados, em ambiente reservado, permitindo a assistência necessária durante e após o procedimento, o qual irá seguir todos os protocolos de biossegurança conforme recomendado pelos órgãos nacionais e internacionais de saúde. Se eventualmente os riscos se concretizarem, por exemplo, nos casos de desconforto ou mal-estar o paciente será posicionado deitado em uma maca e será procedida a aferição de pressão arterial e acompanhamento até normalização, caso o mal-estar persista o paciente será encaminhado à assistência médica. Referente à aplicação do questionário, para evitar constrangimentos, estes serão executados por membros da equipe de pesquisa treinados para aplicação do instrumento, em espaço reservado. Caso o risco se concretize, será comunicado ao participante que este poderá se abster de responder as perguntas ou solicitar interrupção da sua participação. Para minimizar os riscos de identificação, no instrumento de coleta de dados o nome de cada participante será substituído por um número, de forma a não divulgar qualquer informação que possa identificá-lo. Ainda, a coleta de dados nos prontuários será realizada em espaço reservado, visando garantir o anonimato e a privacidade dos participantes. Caso o risco se concretize, o participante será contatado, informado sobre o ocorrido e retirado do estudo.

Como benefícios diretos, destaca-se que o diagnóstico específico de vírus respiratório é um importante fator a ser considerado no tratamento, uma vez que alguns vírus, tais como Vírus Sincicial Respiratório e Influenza possuem medicamento específico. Os pacientes serão informados especificamente em relação ao exato vírus que os infecta, o que permitirá ao médico um melhor tratamento, aliviando de maneira mais eficiente os sintomas deste paciente. Ademais, a pesquisa trará como benefício indireto aos participantes, avaliar a distribuição dos vírus respiratórios no município de Passo Fundo - RS, bem como sua relação com os quadros de infecção respiratória aguda grave. Dessa forma, será possível planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que afetem a incidência e o prognóstico da doença, de modo a reduzir a carga de morbimortalidade associada, além de reduzir os custos com as internações hospitalares.

A devolutiva dos resultados da pesquisa será dada à instituição hospitalar envolvida por meio da entrega de uma cópia física impressa em papel das publicações científicas, como por exemplo artigos em revistas e resumos de trabalhos apresentados em eventos nos quais serão divulgados os resultados no projeto, garantindo-se o anonimato dos participantes. Será enviado por e-mail os resultados do estudo para os participantes. Ressalta-se que os resultados dos exames também serão disponibilizados, por e-mail, ou se necessário via impresso, tanto para os participantes como para as instituições envolvidas.

Os dados serão transcritos e armazenados em arquivos digitais, e somente terão acesso a essas informações membros da equipe de pesquisa. Os dados serão armazenados em local seguro e privativo em sala específica na UFFS, Campus Passo Fundo, sala 014, destinada aos trabalhos científicos, por 5 anos e posterior a isso serão destruídos através de incineração e o banco de

dados será deletado dos computadores utilizados no estudo.

Este termo é redigido em duas vias, sendo uma fornecida ao participante e outra permanecerá com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo participante de pesquisa e pelo pesquisador responsável.

Quaisquer dúvidas relativas à pesquisa poderão ser obtidas junto à equipe de pesquisa,

Rua Capitão Araújo, nº 20, Centro, Passo Fundo/RS, CEP 99010-200, pelo telefone (53) 984384368, e-mail: shana.silva@uffs.edu.br.

Em caso de dúvida quanto a condição ética do estudo entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484, Km 02, Chapecó/SC, CEP 89815-899, pelo telefone (49) 2049-3745 ou pelo e-mail cep.uffs@uffs.edu.br

O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Desde já agradecemos sua participação!

Passo Fundo, XX de XX de 2020.

Assinatura Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, e concordo em participar.

Nome completo do participante:

E-mail:

Assinatura Participante

Anexo B – Questionário a ser aplicado via entrevista com os participantes e dados a serem coletados dos prontuários



Questionário coleta de dados fonte primária - Hospital de Clínicas (HC-PF)



Título da pesquisa: Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo – RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados.

BLOCO A – Dados de identificação e sociodemográficos

n°	Questão	
1	ID do questionário	idform_ _ _ _
2	Número do atendimento <i>(utilizar para acesso ao sistema HC)</i>	natend_ _ _ _ _
3	ID do prontuário	idpront
4	Nome do entrevistador	nentr
5	Código do entrevistador	codentr_ _
6	Data da coleta	/ /
7	Data do atendimento no HC:	datend / /
8	Data da internação	dinter / /
9	Nome completo do paciente:	
10	Respondente do questionário (1) próprio paciente (2) outro <i>(acompanhante/responsável legal/ cuidador)</i>	respquest_
10.1	Se foi assinalado a opção “outro” nessa questão identificar qual o vínculo com o paciente? (1) pai/ mãe/responsável (2) companheiro(a)/ familiar (3) filho(a) (4) amigo(a) (5) Outro Qual? _____	vincpac_
10.2	Em caso do respondente ser o cuidador e/ou responsável, inserir o nome completo Nome: _____	
11	Telefone do paciente para contato:	

11.1	Telefone do responsável/ cuidador para contato:	
12	Município de residência:	munic_
13	Local de residência (endereço completo, <i>rua, n°, complemento</i>)	localres
14	E-mail 1 do paciente:	
14.1	E-mail do responsável/cuidador:	
	ATENÇÃO! Todas as perguntas abaixo devem ser referidas ao paciente	
15	Número de pessoas que residem no domicílio do paciente _ _ moradores (9) não sabe informar	ndomic_
16	Sexo (1) feminino (2) masculino	sex_
17	Data de nascimento	dnasc / /
18	Idade (anos completos) _ _	idade _ _
19	Escolaridade (0) Sem escolaridade/ Analfabeto (1) Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) (2) Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) (3) Médio incompleto (1º ao 3º ano) (4) Médio completo (5) Superior incompleto (6) Superior completo (9) Não informado	esc_
20	Exerce atividade remunerada (0) não/aposentado/ pensionista/dona de casa (1) sim/em benefício. Trabalha em que? _____	ocup_
20.1	Se sim, na maior parte dos últimos 15 dias, trabalhou? <i>(ler as opções de resposta)</i> (1) Sim, com deslocamento até o trabalho usando meio de transporte público (2) Sim, com deslocamento até o trabalho usando meio de transporte particular (3) Sim, em casa (4) Não trabalhou na maior parte dos últimos 15 dias (0) Não trabalho	trab15_

	(1) sim, 1° dose (2) Sim, 2 doses (3) não (9) não informado	
25	Se sim, sabe informar qual foi a vacina realizada? (1) coronavac (2) AZN (3) Pfizer (4) Outra Qual?	tipovacovid_
25.1	Se não porque não tomou? Escrever o que o participante informar	
26	Tabagista (1) sim (2) não (3) ex-fumante (9) não informado	tabag_
26.1	Se ex-fumante, quando parou de fumar? (1) <3 meses (2) 4 a 11 meses (3) >1 ano (4) Não lembra (9) Não informado	extabag_
26.2	Tabagistas no ambiente domiciliar? (1) sim (2) não (3) ex-fumantes (9) não informado	tabagdom_
27	Você tem o costume de consumir bebida alcoólica? Às vezes/ De vez em quando, considere “Sim” (1) sim (2) não (9) não informado	etilis_
28	Hábito de realizar atividade física no lazer (1) sim (2) não (9) não informado	aflazer_
28.1	Se sim, quantas dias por semana? __ dias	afdias_
28.2	Se sim, quantas tempo por dia?	aftempo_
28.3	Qual tipo de atividade física você faz? Caminhada (1) Sim (0) Não (9) não informado Corrida (1) Sim (0) Não (9) não informado Esportes (futebol, voleibol, handebol) (1) Sim (0) Não (9) não informado Ginástica/musculação (1) Sim (0) Não (9) não informado Dança/zumba (1) Sim (0) Não (9) não informado Alongamento/yoga/tai-chi-chuan (1) Sim (0) Não (9) não informado Pilates (1) Sim (0) Não (9) não informado Outra (especifique)_____	aftipo_ outra_
28.4	Na maioria das vezes, como você se desloca para ir de um lugar ao outro no dia a dia?	desloca_

	(1) A pé (2) De bicicleta (3) De ônibus (4) De carro/moto	
28.5	Quanto tempo, em média, você gasta caminhando ou pedalando por dia, considerando os trajetos de ida e volta de deslocamentos de um lugar ao outro? (1) Não caminho ou pedalo como meio de deslocamento (2) Menos de 10 minutos (3) De 10 a 29 minutos (4) De 30 a 59 minutos (5) 60 minutos ou mais	tdesloca_
29	Apresenta alguma doença/ comorbidade? (além da SRAG) <i>(1) sim (2) não (9) não informado</i>	prescomorb_
29.1	Se sim, quais? Comorbidade 1: _____ Comorbidade 2: _____ Comorbidade 3: _____ Comorbidade 4: _____ Comorbidade 5: _____	comorbi1_ comorbi2_ comorbi3_ comorbi4_ comorbi5_
30	Já teve COVID anteriormente? (1) sim (2) não (3) Não sabe (9) não informado	covid_
30.1	Se sim, quando teve COVID? / _____ Mês/Ano (3) Não sabe (9) não informado	qcovid_
30.2	Se sim, esteve internado? (1) sim (2) não (9) não informado	intcovid_
30.3	Se sim, ficou com alguma(s) sequela(s)? Escrever o que o participante informar.	
31	Fez uso de tratamento precoce para COVID-19 (kit covid19)? <i>Se o participante demonstrar dúvida, perguntar se ele assinou algum termo no serviço de saúde.</i> (1) sim (2) não (9) não informado	tratprecocecovid_
31.1	Se sim, para qual fim? (1) prevenção da COVID-19 (2) tratamento da COVID-19 (3) Ambos (4) não sabe/não lembra	tratprecocecovidfim_

	(9) não informado	
31.2	Se sim, qual medicamento? Cloroquina/Hidroxicloroquina (0) Não (1) Sim Azitromicina (0) Não (1) Sim Ivermectina (0) Não (1) Sim Nitazoxanida (0) Não (1) Sim Vitamina D (0) Não (1) Sim Vitamina C (0) Não (1) Sim Zinco (0) Não (1) Sim Kit COVID (0) Não (1) Sim Outro (0) Não (1) Sim, qual: _____	medpre1_ medpre2_ medpre3_ medpre4_ medpre5_
31.3	Se sim, o(s) medicamento(s) foram prescritos/receitados pelo médico? (1) sim (2) não (3) Não sabe (9) não informado	
32	Uso de medicamentos contínuos (1) sim (2) não (9) não informado	usomed_
32.1	Se sim, quantos? (9) não informado	nmed_
32.2	Se sim, quais? Medicamento 1: _____ Medicamento 2: _____ Medicamento 3: _____ Medicamento 4: _____ Medicamento 5: _____ Medicamento 6: _____ Medicamento 7: _____ Medicamento 8: _____ Medicamento 9: _____ Medicamento 10: _____	medc1____ medc2____ medc3____ medc4____ medc5____ medc6____ medc7____ medc8____ medc9____ medc10____
33	Peso ____ (9) não informado <i>(orientação para especificar em gramas) perguntar!</i>	pes_ _
34	Altura ____ (9) não informado <i>(orientação para especificar em cm) perguntar!</i>	alt_ _

BLOCO C – Sinais e sintomas relatados no momento do atendimento no HC		
35	Cansaço/dor no corpo (1) Sim (2) não (9) não sabe/ não lembra	cans_
36	Coriza (1) Sim (2) não (9) não sabe/ não lembra	coriz_
37	Desconforto respiratório (1) Sim (2) não (9) não sabe/ não lembra	desconf_
38	Diarréia (1) Sim (2) não (9) não sabe/ não lembra	diarr_
38.1	Número de evacuações/dia __ n/dia (9) não sabe/ não lembra	nevac_ _
39	Dispneia 1) Sim (2) não (9) não sabe/ não lembra	disp_
40	Dor de garganta (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	garg_
41	Febre (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	feb_
42	Perda de olfato e paladar 1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	perdolf_
43	Sangramento (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	sangr_
43.1	Se sim, local do sangramento	local_
44	Sonolência (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	son_
45	Tosse (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	toss_
46	Vômitos (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	vom_
47	Dor torácica (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	dortor_

48	Mal-estar geral (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	malest_
49	Outros sintomas _____	outro_
Bloco com questões específicas para pacientes pediátricos (1-12 anos)		
50	Peso ao nascer (gramas) _____ (9) não lembra/não sabe informar	peso_
51	Comprimento ao nascer (cm) _____ (9) não lembra/não sabe informar	comp_
52	Tipo de parto (1) normal (2) cesarea (9) não informado	parto_
52,1	Semanas de gestação que ocorreu o parto ____ (9) não lembra/não sabe informar	sem_
53	Nasceu prematuro (<37 semanas) (1) sim (2) não (9) não sabe/não informado	prema_
54	Aleitamento materno exclusivo (<i>Obs. Sem oferta de chás ou água</i>) (1) Sim (2) não (9) não sabe/não lembra	aleita_
54.1	Se sim, até quantos meses? ____ (9) não sabe/não lembra () segue em aleitamento materno exclusivo	tempoaleita_
55	História familiar de doenças respiratórias (asma, bronquite...) (1) sim (2) não (9) não informado	histresp_
56	Histórico familiar de doenças hematológicas (anemia) (1) sim (2) não (9) não informado	histhema_
INFORMAÇÕES COLETADAS NO PRONTUÁRIO BLOCO D - Exame clínico disponível no momento do primeiro atendimento no HC		
57	Data de nascimento	dnasc / /
58	Cor da pele (<i>ver informação que consta no prontuário</i>) (1) Branca (2) Preta (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela (9) não informado	corpel_
59	Estado civil (1) Casado(a) (2) solteiro (a) (3) viuvo(a) (4) divorciado(a) (9) não informado (99)	estciv_

	não se aplica	
60	Temperatura _ _ _ (°C) (9) não informado	temp_ _ _
61	FC _ _ _ bpm. (9) não informado	fc_ _ _
62	FR _ _ _ irm (9) não informado	fr_ _ _
63	Pressão arterial sistólica - PAS (9) não informado	pas_ _
64	Pressão arterial diastólica - PAD (9) não informado	pad_ _
65	Saturação O2 _ _ _ (9) não informado	sat_ _ _
66	Tipo sanguíneo e fator rh	tiposang_ fatorrh_
67	Hipoatividade <i>Descrever conforme consta no prontuário</i> (9) não informado	hipo_
68	Estado geral <i>Descrever conforme consta no prontuário</i> (9) não informado	estgeral_
69	Estado de consciência <i>Descrever conforme consta no prontuário</i> (9) não informado	estconsc_
70	Gânglios linfáticos (1) normal (2) alterado/hipertrofia (9) não informado	gang_
70.1	Se gânglios alterados, descrever alteração Alteração: _____	altera_
** Garganta		
71	Petéquias no palato (1) Sim (2) não (9) não informado	pet_

72	Úlceras (1) Sim (2) não (9) não informado	ulc_
73	Placas (1) Sim (2) não (9) não informado	plac_
74	Otosopia/ sinais de OMA (1) Sim (2) não (9) não informado	oton_
** Aparelho respiratório		
75	Tiragem (1) Sim (2) não (9) não informado	tirag_
76	Uso de musculatura acessória (1) Sim (2) não (9) não informado	usomusc_
77	BAN (batimento de asa do nariz) (1) Sim (2) não (9) não informado	ban_
78	Gemência (1) Sim (2) não (9) não informado	gem_
79	Ausulta (1) normal (2) alterada (9) não informado	ausc_
79.1	Se alterada, descrever	auscalter_
** Impressão diagnóstica		
80	Infecção de vias aéreas superiores / síndrome gripal (resfriado) (1) sim (2) não (9) não informado	infecaer_
80.1	Se sim, qual tipo? _____	tipoinfecaer_
81	OMA (otite média aguda) (1) sim (2) não (9) não informado	oma_
82	Sinusite (1) sim (2) não (9) não informado	sinus_
83	Asma (1) sim (2) não (9) não informado	asma_
84	Pneumonia/Broncopneumonia (BCP) (1) sim (2) não (9) não informado	pneum_

85	Tuberculose pulmonar (1) sim (2) não (9) não informado	tb_
86	Bronquiolite (1) sim (2) não (9) não informado	bronq_
87	Outro diagnóstico (1) sim (2) não (9) não informado	outrodiag_
87.1	Se sim, qual diagnóstico	diagnos_
88	Raio-X de tórax (1) sim (2) não (9) não informado	raiox_
88.1	Se sim, resultado raio-x de tórax: (1) normal (2) infiltrado intersticial (3) consolidação (4) misto (5) DPOC/padrão enfizematoso (6) Outro _____ (9) não informado	resultraio_
88.2	Resultado laudo Raio-x <i>(observar nos laudos, nos resultados exames)</i>	laudoraio_
89	Tomografia (1) sim (2) não (9) não informado	tomo_
89.1	Resultado da tomografia <i>(observar nos laudos, nos resultados exames e ver se conseguimos padronizar em opções fechadas de resposta)</i> <i>% de acometimento</i> <i>Infiltrado em vidro fosco</i>	resulttomo_
90	Resultados de exames laboratoriais (1) sim (2) não (9) não informado <i>(pergunta filtro)</i>	resultlab_

(utilizar como referência o primeiro exame realizado e anotar o valor) – nos que se aplica anotar em % e em mm^3 (mm^3 é igual à μL)

Hematócrito (HT ou HCT) (%) ____

hemat%__

Hemoglobina (Hb) ____ g/dL

hemoglob__

Hemáceas

hemaceas__

Leucócitos

leuco__

Neutrófilos % ____ mm^3 ____

neutrofilos%__

Basófilos % ____ mm^3 ____

neutrofilos__

basofilos%__

Linfócitos % ____ mm^3 ____

basofilos__

linfocitos%__

Eosinófilos % ____ mm^3 ____

linfocitos__

eosinofilos%__

Monócitos % ____ mm^3 ____

eosinofilos__

monocitos%__

Plasmócitos % ____ mm^3 ____

monocitos__

plasmo%__

Plaquetas

plasmo__

plaquetas__

Creatinina ____ mg/dL ou mmol/L (observar a unidade que consta nos prontuários para padronizarmos)

creatinina__

Ureia ____ mg/dL ou mmol/L

ureia__

91 **Informações laboratoriais – Marcadores inflamatórios**

Proteína C-reativa ____ mg/dL

proteinac__

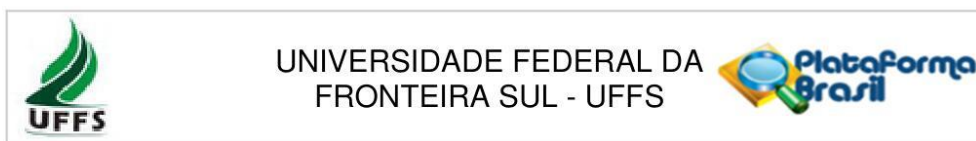
	velocidade de hemossedimentação (VHS) _____mm ³ Dímero-D_____	vhs_ dimerod_
	COLETA NO PRONTUÁRIO BLOCO E – Sinais e sintomas relatados no momento do atendimento no HC	
92	Cansaço/dor no corpo 1) Sim (2) não (9) não informado	cans_
93	Coriza (1) Sim (2) não (9) não informado	coriz_
94	Desconforto respiratório 1) Sim (2) não (9) não informado	desconf_
95	Diarréia (1) Sim (2) não (9) não informado	diarr_
95.1	Número de evacuações/dia _ _ n/dia (9) não informado	nevac_ _
96	Dispneia 1) Sim (2) não (9) não informado	disp_
97	Dor de garganta (1) Sim (2) não (9) não informado	garg_
99	Febre (1) Sim (2) não (9) não informado	feb_
99	Perda de olfato e paladar 1) Sim (2) não (9) não informado	perdolf_
100	Sangramento (1) Sim (2) não (9) não informado	sangr_
100.1	Se sim, local do sangramento	local_
101	Sonolência (1) Sim (2) não (9) não informado	son_
102	Tosse (1) Sim (2) não (9) não informado	toss_

103	Vômitos (1) Sim (2) não (9) não informado	vom_
104	Dor torácica (1) Sim (2) não (9) não informado	dortor_
105	Mal-estar geral (1) Sim (2) não (9) não informado	malest_
106	Outros sintomas _____	outro_
COLETA NO PRONTUÁRIO BLOCO F - Internação hospitalar		
107	Internação hospitalar (1) enfermaria/leito clínico (2) UTI (3) UTI COVID-19 (4) Emergência	localinter_
108	Data de entrada na UTI	daentuti / /
109	Data de saída da UTI	dsaiduti / /
110	Intubação orotraqueal (IOT) (1) sim (2) não (9) não informado	intub_
111	Uso de suporte ventilatório (1) sim (2) não (9) não informado	suport_
111.1	Em caso afirmativo, qual tipo de suporte ventilatório: <i>(Invasivo – cpap, bipap, VM/ Não invasivo – cateter nasal, máscara, máscara com reservatório)</i> (1) Invasivo (2) Não invasivo (3) Ambos	tiposuport_
112	Uso de terapia renal substitutiva (TRS) (1) sim (2) não (9) não informado	usotrs_
112.1	Se sim, número de dias _ _	ntrs_
112.2	Se sim, recuperou função renal? (1) sim (2) não (9) não informado	recfrenal_
113	Tratamento prescrito a partir da internação <i>(considerar medicamentos prescritos somente na data da internação e na data prévia a alta/óbito)</i> Descrito tratamento no prontuário (pergunta filtro)	trat_

	<p>(1) sim (2) não (9) não informado</p> <p><i>(anotar o nome/princípio ativo de todos os medicamentos)</i></p> <p>Medicamento 1: _____</p> <p>Medicamento 2: _____</p> <p>Medicamento 3: _____</p> <p>Medicamento 4: _____</p> <p>Medicamento 5: _____</p> <p>Medicamento 6: _____</p> <p>Medicamento 7: _____</p> <p>Medicamento 8: _____</p> <p>Medicamento 9: _____</p> <p>Medicamento 10: _____</p>	<p>medinter1 _____</p> <p>medinter2 _____</p> <p>medinter3 _____</p> <p>medinter4 _____</p> <p>medinter5 _____</p> <p>medinter6 _____</p> <p>medinter7 _____</p> <p>medinter8 _____</p> <p>medinter9 _____</p> <p>medinter10 _____</p>
114	<p>Coleta de material <i>(identificar se é mencionado o tipo de material coletado e o destino (cultura))</i></p> <p>(1) sim (2) não (9) não informado</p>	coleta_
115	<p>Tipo de material</p> <p>(1) secreção naso-orofaringe</p> <p>(2) lavado bronco-alveolar</p> <p>(3) sangue</p> <p>(4) Outro, qual _____</p>	<p>tipocoleta_</p> <p>outrocoleta_</p>
116	<p>Foi realizado o teste RT-PCR?</p> <p>(1) sim (2) não (9) não informado</p>	testepcr_
116.1	<p>Resultado RT - PCR – detecção da espécie viral</p> <p>(1) positivo (2) negativo (3) não realizado (9) não informado</p>	resultpcr_
116.2	<p>Resultado RT - PCR – detecção da espécie viral</p> <p>SARS-CoV-2</p> <p>(1) sim (2) não (9) não informado</p> <p>Influenza A</p> <p>(1) sim (2) não (9) não informado</p> <p>Influenza B</p> <p>(1) sim (2) não (9) não informado</p>	<p>sarscov2_</p> <p>influa_</p> <p>influb_</p> <p>sincicial_</p> <p>outro_</p>

125	Classificação final do caso (baseada no prontuário) (1) SRAG por influenza (2) SRAG por outro vírus respiratório (3) SRAG por outro agente (4) SRAG não especificado (5) COVID-19 (6) Asma por SRAG (7) Outro Qual? _____	class_ outroclass_
	Resultados testes realizados Laboratório Biologia Molecular UFFS	
126	Data da coleta:	datacolabuffs_
127	Tipo de material (1) secreção naso-orofaringe (2) lavado bronco-alveolar (3) sangue (4) Outro, qual _____ (5) não coletado	tipocoleta_ outrocoleta_
128	Resultado RT - PCR – detecção de espécie viral (1) positivo (2) negativo (3) não realizado	resultpcrlabuffs_
128.1	Resultado RT - PCR – detecção da espécie viral SARS-CoV-2 (1) positivo (2) negativo (3) não realizado Influenza A (1) positivo (2) negativo (3) não realizado Influenza B (1) positivo (2) negativo (3) não realizado Vírus Sincicial Respiratório (1) positivo (2) negativo (3) não realizado	sarscov2_ influa_ influb_ sincicial_
129	Classificação final do caso (lab UFFS) (1) SRAG por Influenza A ou B (2) por SARS-CoV-2 (3) SRAG por VSR (4) SRAG não especificado	classlabuffs_

Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo, RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados

Pesquisador: SHANA GINAR DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38638720.9.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

DADOS DO PARECER

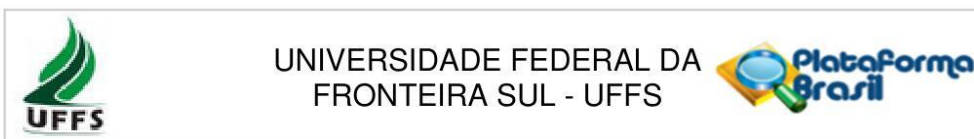
Número do Parecer: 4.405.773

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO – RESUMO:

"A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma afecção sindrômica resultante de complicações pulmonares sendo caracterizada por febre alta, tosse e dispneia, acompanhada ou não de aumento da frequência respiratória, hipotensão, cianose, desidratação e inapetência. No decorrer de 2020, está sendo observado no Brasil um aumento de cerca de dez vezes na média histórica de hospitalizações por SRAG, depois da notificação do primeiro caso de COVID-19 (causada pelo novocoronavírus, SARS-CoV-2) no final de fevereiro. Com a rápida distribuição geográfica observada até o momento, a COVID-19 representa uma grande ameaça à saúde global. Como a gravidade da doença está intimamente relacionada ao prognóstico, são necessárias estratégias para a detecção precoce de pacientes de alto risco. Frente a esse contexto, o presente projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar a prevalência de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), assim como detectar os vírus respiratórios e fatores associados à ocorrência da doença. Trata-se de um estudo de natureza quantitativa, observacional, transversal, descritivo e analítico. O estudo será realizado de outubro de 2020 a julho de 2022. Para atender aos objetivos do estudo, estão previstas três formas de coleta de dados, sendo duas de fonte secundária e uma de fonte primária. A coleta de dados secundários visa a busca de informações nos prontuários disponíveis no Sistema de Gestão Hospitalar do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, de todos os casos de SRAG hospitalizados no período de 01 janeiro a 30 de junho de 2020. A coleta nos

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

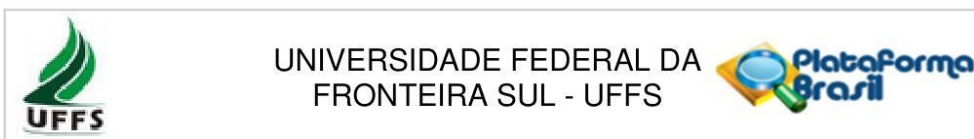


Continuação do Parecer: 4.405.773

prontuários terá como estratégia de captação a busca dos pacientes registrados pelo CID-10 - U04.9 - Síndrome respiratória aguda grave. Ainda tendo como base a fonte secundária de dados, todos os casos de SRAG hospitalizados, confirmados e notificados, assim como os casos suspeitos de síndrome gripal de doença pelo novo coronavírus – COVID-19 (B34.2) no período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2020, por local de residência, serão avaliados por meio da análise das fichas de notificação e de investigação epidemiológica, junto ao banco de dados SIVEPGripe e do e-SUS notifica, obtido junto à Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo, RS. A partir de janeiro de 2021, objetiva-se iniciar a coleta de dados na fonte primária diretamente com os pacientes e/ou pais e responsáveis. A população a ser incluída consistirá de indivíduos com suspeita de infecção respiratória atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no serviço de urgência e emergência do Hospital de Clínicas (HC) situado na cidade de Passo Fundo, RS. Com base nos parâmetros de cálculo amostral, estima-se incluir em torno de 480 participantes, sendo 120 em cada grupo analisado. Serão considerados elegíveis indivíduos classificados em quatro faixas etárias: (1) pacientes pediátricos de 0 a 12 anos; (2) adolescentes de 13 a 17 anos; (3) adultos com idade entre 18 e 59 anos e (4) indivíduos adultos com idade igual ou superior a 60 anos. Para aqueles indivíduos e/ou pais e responsáveis que consentirem a participação no estudo, respeitados os preceitos éticos, será aplicado um questionário contendo informações sociodemográficas, clínicas e de saúde seguido de procedimento de coleta de swab da orofaringe para a detecção da espécie viral, a ser realizada pela técnica de RT-PCR. Na análise dos dados será empregada a estatística descritiva incluindo médias, mediana e desvios-padrão para variáveis contínuas e proporções e respectivos intervalos de confiança (IC95%) para variáveis categóricas. Na análise bivariada será utilizado o teste de qui-quadrado, enquanto que na análise multivariada será aplicada a regressão logística com ajuste para potenciais fatores de confusão. Todas as análises serão realizadas no Programa Stata versão 12.0, licenciado sob o nº30120505989. Com base nos achados desse estudo, espera-se conhecer os vírus respiratórios circulantes na região e fornecer, em tempo real, novas evidências e subsídios ao enfrentamento da pandemia de COVID-19 para a gestão em saúde local o que permitirá o desenvolvimento de estratégias de prevenção e combate à epidemia."

COMENTÁRIOS - RESUMO: Adequado

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – HIPÓTESE:

"- A prevalência de SRAG será 15%.

- Indivíduos do sexo masculino, com idade acima de 60 anos, com baixa renda e escolaridade e piores condições de saúde serão aqueles mais acometidos pela SRAG.
- Os vírus respiratórios mais frequentes em pacientes com diagnóstico de SRAG serão Influenza A e B, Vírus Sincial Respiratório e o Novo coronavírus (SARS-CoV-2).
- A prevalência dos vírus respiratórios serão: 7% influenza A, 5% Influenza B, 13% Vírus Sincial Respiratório e 50% novo coronavírus (SRAS-CoV2) e 25% outros agentes.
- O número de casos suspeitos estimados de síndrome gripal no período analisado será em torno de 5 mil, enquanto que o número de casos confirmados do novo coronavírus (SRAS-CoV-2) será de 2 mil e quinhentos casos."

HIPÓTESE – COMENTÁRIOS: Adequada

TRANSCRIÇÃO – OBJETIVOS:

"Objetivo Primário:

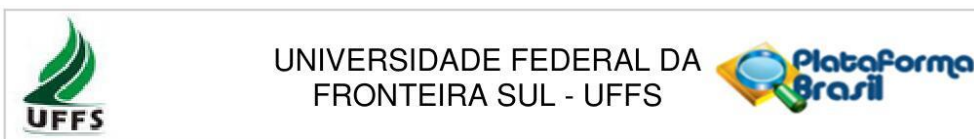
Estimar a prevalência de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em pacientes hospitalizados e os fatores associados.

Objetivo Secundário:

- Determinar os fatores sociais, demográficos e de saúde associados à SRAG.
- Detectar os vírus respiratórios Influenza A e B, Vírus Sincial Respiratório e o Novo Coronavírus (SARSCoV-2) em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por meio da técnica de RT-PCR.
- Identificar a prevalência dos vírus respiratórios Influenza A e B, Vírus Sincial Respiratório e o Novo Coronavírus (SARS-CoV-2) entre os casos suspeitos de pacientes internados por SRAG.
- Estimar o número de casos de síndrome gripal suspeitos e confirmados de doença pelo novo coronavírus (COVID-19) por meio das fichas de notificação e de investigação epidemiológica e os fatores sociodemográficos e de saúde associados."

OBJETIVO PRIMÁRIO – COMENTÁRIOS: Adequado

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS – COMENTÁRIOS: Adequados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

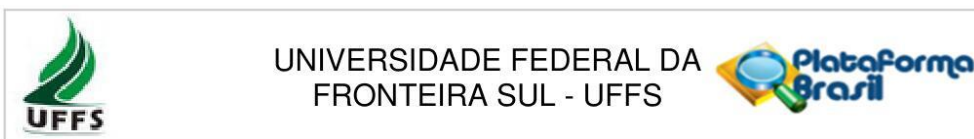
TRANSCRIÇÃO – RISCOS:

"(Amostra 1 e 2) No que se refere aos riscos dos participantes, existe a possibilidade de exposição acidental dos dados de identificação, uma vez que a equipe responsável terá acesso ao prontuário do paciente e às fichas de notificação. Visando minimizar tal possibilidade, e para garantir o anonimato e a privacidade dos participantes, os dados de identificação do paciente serão substituídos por um número na ficha de coleta de dados e, o acesso se dará em horário e local reservado a ser combinado com as equipes.

(Amostra 3) Os riscos estão relacionados à coleta de material biológico para o exame de RT-PCR, à aplicação do questionário e à coleta de dados dos prontuários, envolvendo possível desconforto, mal-estar, constrangimento e divulgação acidental dos dados de identificação. Para minimizar o risco relacionado à coleta do material biológico o procedimento será realizado por profissionais da equipe da pesquisa capacitados, em ambiente reservado, permitindo a assistência necessária durante e após o procedimento, o qual irá seguir todos os protocolos de biossegurança conforme recomendado pelos órgãos nacionais e internacionais de saúde. Se eventualmente os riscos se concretizarem, por exemplo, nos casos de desconforto ou mal-estar o paciente será posicionado deitado em uma maca e será procedida a aferição de pressão arterial e acompanhamento até normalização, caso o mal-estar persista o paciente será encaminhado à assistência médica. Referente à aplicação do questionário, para evitar constrangimentos, estes serão executados por membros da equipe de pesquisa treinados para aplicação do instrumento, em espaço reservado. Caso o risco se concretize, será comunicado ao participante que este poderá se abster de responder as perguntas ou solicitar interrupção da sua participação.. Para minimizar os riscos de identificação, no instrumento de coleta de dados o nome de cada participante será substituído por um número, de forma a não divulgar qualquer informação que possa identifica-lo. Ainda, a coleta de dados nos prontuários será realizada em espaço reservado, visando garantir o anonimato e a privacidade dos participantes. Caso o risco se concretize, o participante será contatado, informado sobre o ocorrido e retirado do estudo."

RISCOS – COMENTÁRIOS: Adequados

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

TRANSCRIÇÃO – BENEFÍCIOS:

"(Amostras 1 e 2) Por se tratar de uma abordagem com análise secundária de dados, não estão previstos benefícios diretos. No entanto, como benefícios indiretos, está a possibilidade de avanço na compreensão dos principais fatores de risco e do perfil epidemiológico de pacientes acometidos pela SRAG, assim como a detecção dos vírus respiratórios mais prevalentes na região, incluindo o SARS-CoV-2. Essas análises permitirão uma compreensão da situação de saúde local no que compete as infecções respiratórias agudas graves podendo assim subsidiar a elaboração de políticas públicas e estratégias e ações de promoção da saúde direcionadas aos grupos de maior risco. (Amostra 3) Como benefícios, destaca-se que o diagnóstico específico de vírus respiratório é um importante fator a ser considerado no tratamento, uma vez que alguns vírus, tais como Vírus Sincicial Respiratório e Influenza possuem medicamento específico. Os pacientes serão informados especificamente em relação ao exato vírus que os infecta, o que permitirá ao médico um melhor tratamento, aliviando de maneira mais eficiente os sintomas deste paciente. Ademais, a pesquisa trará como benefício indireto aos participantes, avaliar a distribuição dos vírus respiratórios no município de Passo Fundo - RS, bem como sua relação com os quadros de infecção respiratória aguda grave. Dessa forma, será possível planejar e executar medidas de promoção e prevenção de saúde que afetem a incidência e o prognóstico da doença, de modo a reduzir a carga de morbimortalidade associada, além de reduzir os custos com as internações hospitalares."

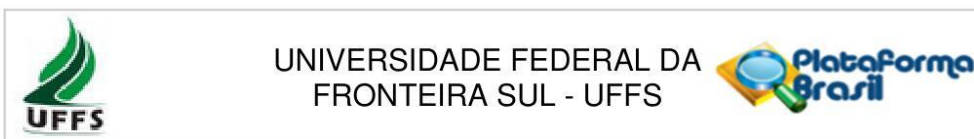
BENEFÍCIOS – COMENTÁRIOS: Adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – DESENHO:

"Trata-se de um estudo de natureza quantitativa, do tipo observacional, transversal, descritivo e analítico. O estudo será realizado na cidade de Passo Fundo, RS, entre 15 de outubro de 2020 e 31 de julho de 2022. Para atender aos objetivos do projeto, estão previstas três formas de coleta de dados, sendo duas de fonte secundária (Amostras 1 e 2) e uma de fonte primária (Amostra 3). A coleta de dados secundários, com amostragem

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



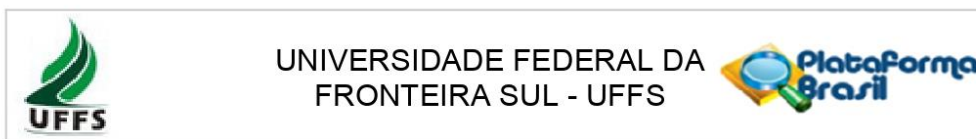
Continuação do Parecer: 4.405.773

não-probabilística, visa a busca de informações nos prontuários disponíveis no Sistema de Gestão Hospitalar do Hospital de Clínicas (HC), de todos os casos de SRAG hospitalizados, tanto pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pelo sistema privado, de pacientes residentes em Passo Fundo, RS, no período de 01 janeiro a 30 junho de 2020. Estima-se incluir em torno de 500 casos de SRAG no período avaliado. Ainda tendo como

base a fonte secundária de dados, e amostragem do tipo não probabilística, a amostra 2 desta pesquisa incluirá todos os casos de SRAG hospitalizados, confirmados e notificados, assim como os casos suspeitos e confirmados de síndrome gripal de doença pelo novo coronavírus – COVID-19 (B34.2) no período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2020, por local de residência, tendo como unidade de análise o município de Passo Fundo. Os dados serão avaliados do banco de dados SIVEPGripe e do e-SUS notifica gerado a partir das fichas de notificação e de investigação epidemiológica obtidas da Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo, RS. Estima-se incluir em torno de 5 mil casos suspeitos de síndrome gripal pelo novo coronavírus e 2,500 casos confirmados da doença COVID-19 no período avaliado. Para a SRAG estima-se incluir em torno de 1000 casos. A partir de janeiro de 2021, objetiva-se iniciar a coleta na fonte primária diretamente com os pacientes. A população incluirá indivíduos com suspeita de infecção respiratória atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no serviço de urgência e emergência do Hospital de Clínicas (HC) situado no município de Passo Fundo, RS. Serão considerados elegíveis indivíduos residentes em Passo Fundo, RS, classificados em quatro faixas etárias: (1) pacientes pediátricos de 0 a 12 anos; (2) adolescentes de 13 a 17 anos; (3) adultos com idade entre 18 e 59 anos e (4) indivíduos adultos com idade igual ou superior a 60 anos e que tiverem a internação hospitalar por SRAG no período analisado. Baseado no cálculo de tamanho amostra, o qual utilizou os parâmetros de um nível de significância de 5% e erro relativo amostral de 0,10, considerando-se 20% de perdas e

recusas, estima-se que sejam incluídos em torno de n=480 indivíduos para um nível de confiança de 95%. Dos prontuários médicos (Amostra1), serão coletadas informações sociodemográficas, características clínicas e de saúde, estado nutricional, uso de medicamentos, sinais e sintomas apresentados pelo paciente, assim como a realização de teste para detecção da espécie viral. Das fichas de notificação, especialmente do banco de dados SIVEPGripe e do e-SUS notifica (Amostra 2), serão extraídas informações sociodemográficas, sinais e sintomas, fatores de risco e comorbidades, vacinação, dados de internação hospitalar e de biologia molecular, classificação assim como evolução do caso. Em relação as fichas de notificação de casos suspeitos de síndrome gripal de doença pelo novo coronavírus serão extraídas informações demográficas, sintomatologia, fatores de risco e comorbidades, realização, tipos e resultados dos testes realizados, assim como

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



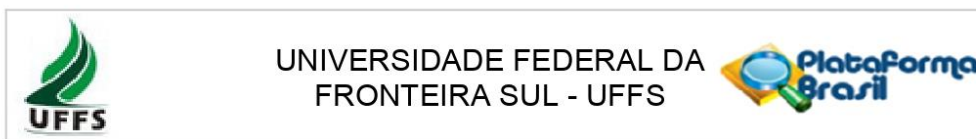
Continuação do Parecer: 4.405.773

classificação e evolução do caso. Para a amostra 3 será aplicado um questionário contendo variáveis sociodemográficas, de saúde e do estado nutricional. Do prontuário desses pacientes, serão coletadas informações sobre os sinais e sintomas apresentados no momento da internação, assim como características do quadro clínico. Além da aplicação do questionário, a partir da coleta de swab de orofaringe serão também identificados os vírus respiratórios pela técnica de RT-PCR."

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA PROPOSTA:

"A metodologia do presente projeto no que se refere a logística e procedimentos para a coleta de dados está descrita conforme segue. Para a Amostra 1, cinco vezes por semana, em horário pré-determinado, um membro da equipe se deslocará até o hospital para acessar o Sistema de Gestão Hospitalar e coletar as informações de interesse nos prontuários. O acesso ao sistema se dará por meio de login e senha fornecidos pelos serviços de saúde. Todo o processo de coleta de dados será realizado de modo a garantir o anonimato e a privacidade dos participantes. A relação de pacientes, assim como os números de prontuários (pacientes registrados pelo CID-10 - U04.9 - Síndrome respiratória aguda grave) será obtida no hospital, junto ao setor responsável. Para a Amostra 2, 3 vezes por semana, em horário pré-determinado, um membro da equipe se deslocará até a Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo e junto aos setores responsáveis acessará as informações das fichas de notificação e de investigação epidemiológica de casos SRAG hospitalizados e os casos suspeitos e confirmados de síndrome gripal de doença pelo novo coronavírus (B34.2), por meio do acesso aos bancos SIVEP-Gripe e E-SUS notifica. Por fim, para a amostra 3, o estudo iniciará a partir de janeiro de 2021 e para essa fonte de informação, duas vezes por dia, em horário pré-determinado, um membro da equipe se deslocará até o hospital e, junto aos responsáveis pelo setor de urgência e emergência, identificará os potenciais participantes com base nos critérios de inclusão e exclusão já mencionados. Logo, abordará o participante (ou cuidador responsável) para apresentação do estudo e posterior convite à participação. Àqueles que consentirem, respeitados os preceitos éticos, será aplicado um questionário. Do prontuário desses pacientes, serão coletadas informações sobre o estado de saúde e características do quadro clínico. Após a entrevista, será realizado a coleta de swab da orofaringe. Destaca-se que todos os protocolos de biossegurança estarão assegurados e serão rigorosamente adotados pelos membros da equipe de pesquisa composta por acadêmicos de Medicina, médicos e docentes do Curso de Medicina da UFFS, campus Passo Fundo, RS. As amostras de secreção respiratória serão colocadas em meio de transporte, mantidas em

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

temperatura adequada de refrigeração e encaminhadas ao Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular - Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo, RS, no mesmo período da coleta. As amostras de secreção respiratória serão utilizadas para realização do exame de detecção molecular dos vírus Influenza A e B, Vírus Sincicial Respiratório e Novo Coronavírus (SARS-CoV-2) por PCR em Tempo Real. Após diagnóstico viral, as amostras serão estocadas em freezer a -70°C, no Biorrepositório da Instituição. Em relação as amostras 1 e 2, considerando a característica da amostra, os resultados não serão devolvidos para os participantes, em virtude da dificuldade de contato e pelo fato de ser uma patologia grave e muitos pacientes terem vindo a óbito. Para a amostra 3, será solicitado o e-mail dos participantes para enviar os resultados dos testes laboratoriais, além dos resultados gerais da pesquisa. Os resultados serão ainda divulgados às instituições envolvidas por meio da entrega de uma cópia impressa em papel das publicações científicas, como por exemplo artigos em revistas e resumos em anais de eventos. Os dados serão armazenados em local seguro e privativo em sala específica na UFFS, Campus Passo Fundo destinada aos trabalhos científicos, por 5 anos e posterior a isso serão destruídos através de incineração e o banco de dados será deletado dos computadores. A identificação precoce do SARS - Cov2 e outros agentes causadores de SRAG poderá ser útil à definição do plano terapêutico, favorecendo o manejo e a recuperação dos pacientes por meio da diminuição da incidência de morbimortalidade associada, além de reduzir os custos com as internações hospitalares."

DESENHO e METODOLOGIA PROPOSTA – COMENTÁRIOS: Adequados

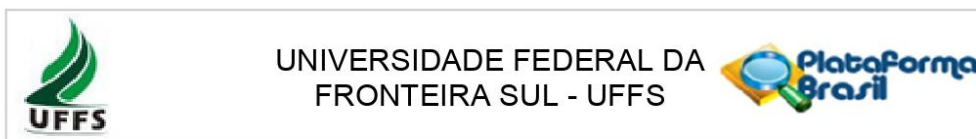
TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

"Amostra 1 – Serão considerados elegíveis indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias que tiveram a internação hospitalar por SRAG no HC, tanto pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pelo sistema privado, de pacientes residentes em Passo Fundo, RS, no período de 01 de janeiro de 2020 a 30 de junho de 2020.

Amostra 2 – Os critérios de inclusão da amostra 2 incluem todos os casos de SRAG hospitalizados, confirmados e notificados, assim como os casos suspeitos e confirmados de síndrome gripal de doença pelo novo coronavírus –COVID-19 (B34.2) no período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2020, por local de residência, tendo como unidade de análise o município de Passo Fundo.

Amostra 3 - Serão considerados elegíveis indivíduos residentes em Passo Fundo, RS, classificados em quatro faixas etárias: (1) pacientes pediátricos de 0 a 12 anos; (2) adolescentes de 13 a 17 anos; (3) adultos com idade entre 18 e 59 anos e (4) indivíduos adultos com idade igual ou

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

superior a 60 anos e que tiverem a internação hospitalar por SRAG no HC a partir de 01 de janeiro de 2021."

CRITÉRIO DE INCLUSÃO – COMENTÁRIOS: Adequados

TRANSCRIÇÃO – CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

"Amostra 1 – Serão excluídos prontuários incompletos que não permitam a realização das análises principais do estudo.

Amostra 2 – Serão considerados inelegíveis os participantes que possuam muitas perdas de informação nas variáveis do banco de dados que inviabilizem a inclusão do caso no estudo.

Amostra 3 - Indivíduos que possuam alguma deficiência cognitiva que os impeça de consentir a participação na pesquisa serão excluídos do estudo"

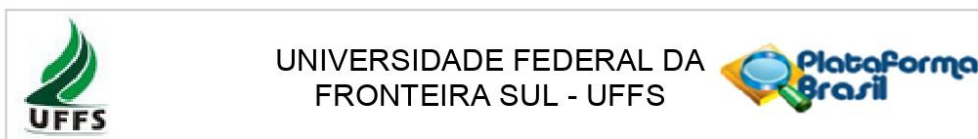
CRITÉRIO DE EXCLUSÃO – COMENTÁRIOS: Adequados

TRANSCRIÇÃO – METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:

"Os dados serão digitados duplamente em uma planilha eletrônica (distribuição livre). Com base nas informações coletadas serão construídos três bancos de dados, referente as amostras 1, 2 e 3, respectivamente, detalhadas nesse projeto. A estatística descritiva consistirá em médias, mediana e desvios-padrão para variáveis contínuas e proporções e respectivos intervalos de confiança (IC95%) para variáveis categóricas. Para a análise da distribuição da variável dependente de acordo com as independentes será empregado o Teste de Qui-quadrado (wald para heterogeneidade ou tendência linear), considerando-se estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$. Na análise ajustada será utilizada a Regressão Logística respeitando a hierarquia entre os possíveis fatores associados com o(s) desfecho(s) de interesse. Para a seleção das variáveis que permanecerão no modelo de regressão será utilizado o processo backward, ficando no modelo as variáveis que apresentarem valor $p < 0,20$. Todas as análises estatísticas serão realizadas no Programa Stata versão 12.0 (CollegeStation, TX: StataCorp LLC), licenciado sob o número de série: 30120505989."

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS – COMENTÁRIOS: Adequada

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

TRANSCRIÇÃO – DESFECHOS:

"Em ambas as amostras (1 e 3), a ocorrência dos casos de SRAG será considerada variável dependente no estudo. Na amostra 3, além da prevalência de casos de SRAG, a detecção da espécie viral por RT-PCR também será definida como desfecho no estudo. Na amostra 2 o desfecho será o número de casos de síndrome gripal suspeitos e confirmados de doença pelo novo coronavírus (COVID-19)."

DESFECHOS – COMENTÁRIOS: Adequados

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:

Período previsto para coleta de dados:

- Coleta de dados prontuários e fichas de notificação (Amostras 1 e 2): 04/01/2021 a 29/10/2021

- Coleta de dados (Amostra 3): 04/01/2021 a 30/11/2021

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO – COMENTÁRIOS: Adequado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO: Adequada

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido: Adequado

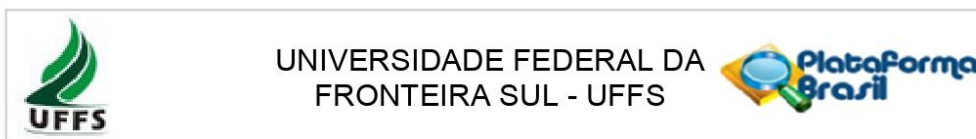
Termo de assentimento (para menores de 18 anos): Adequado

Termo de consentimento livre e esclarecido para os pais ou responsáveis: Adequado

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ONDE SERÃO COLETADOS OS DADOS: Adequada

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO: Adequado

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

JUSTIFICATIVA PARA A NÃO-OBTENÇÃO (OU DISPENSA) DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: Adequada

Recomendações:

Considerando a atual pandemia do novo coronavírus, e os impactos imensuráveis da COVID-19 (Coronavirus Disease) na vida e rotina dos/as Brasileiros/as, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS) recomenda cautela ao/à pesquisador/a responsável e à sua equipe de pesquisa, de modo que atentem rigorosamente ao cumprimento das orientações amplamente divulgadas pelos órgãos oficiais de saúde (Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde). Durante todo o desenvolvimento de sua pesquisa, sobretudo em etapas como a coleta de dados/entrada em campo e devolutiva dos resultados aos/às participantes, deve-se evitar contato físico próximo aos/às participantes e/ou aglomerações de qualquer ordem, para minimizar a elevada transmissibilidade desse vírus, bem como todos os demais impactos nos serviços de saúde e na morbimortalidade da população. Sendo assim, sugerimos que as etapas da pesquisa que envolvam estratégias interativas presenciais, que possam gerar aglomerações, e/ou que não estejam cuidadosamente alinhadas às orientações mais atuais de enfrentamento da pandemia, sejam adiadas para um momento oportuno. Por conseguinte, lembramos que para além da situação pandêmica atual, continua sendo responsabilidade ética do/a pesquisador/a e equipe de pesquisa zelar em todas as etapas pela integridade física dos/as participantes/as, não os/as expondo a riscos evitáveis e/ou não previstos em protocolo devidamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

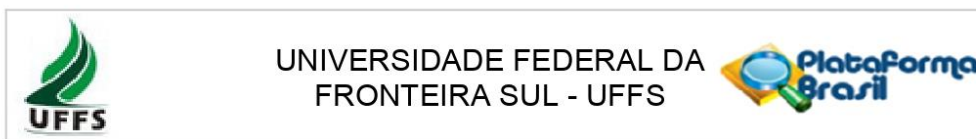
Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento “Deveres do Pesquisador”.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1634144.pdf	22/10/2020 15:08:46		Aceito
Outros	Projeto_SRAG_ressubmissao1.pdf	22/10/2020 15:07:35	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	carta_resposta_pendencias_CEP.pdf	22/10/2020 15:05:25	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	ApendiceA1.pdf	25/09/2020 14:09:23	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	ApendiceB.pdf	25/09/2020 14:05:55	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	ApendiceA.pdf	25/09/2020	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

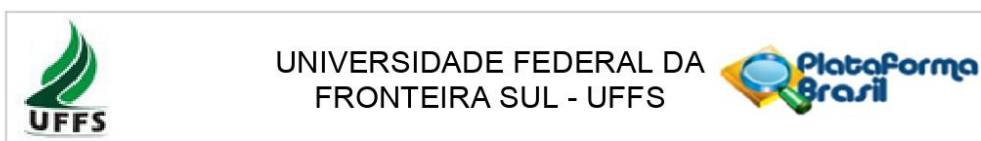
CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

Outros	ApendiceA.pdf	14:03:51	SILVA	Aceito
Outros	AnexoB.pdf	25/09/2020 14:02:41	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	AnexoA.pdf	25/09/2020 14:02:26	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceG.pdf	25/09/2020 14:01:21	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceF.pdf	25/09/2020 14:00:20	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceE.pdf	25/09/2020 13:59:59	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Outros	ApendiceD_TCUDA.pdf	25/09/2020 13:59:38	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceC.pdf	25/09/2020 13:56:59	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Declaração de concordância	Termo_HC_SMS.pdf	25/09/2020 13:53:31	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Declaração do Patrocinador	resultado_edital270uffs.pdf	25/09/2020 13:49:33	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	25/09/2020 13:46:46	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/09/2020 13:46:29	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisa_SRAG_final.pdf	25/09/2020 13:45:57	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_cep_SRAG_final.pdf	25/09/2020 13:44:51	SHANA GINAR DA SILVA	Aceito

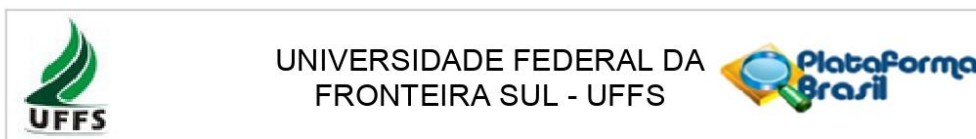
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.773

CHAPECO, 18 de Novembro de 2020

Assinado por:
Fabiane de Andrade Leite
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1. Apresentação

O relatório tem o objetivo de detalhar o projeto de pesquisa “Sinais e Sintomas iniciais de pacientes com síndrome respiratória aguda grave: relação com o agente etiológico viral”, desenvolvido pelo acadêmico Dimitry Gabriel Kelim, sob orientação da Prof.^a Dr.^a Jossimara Poletini e coorientação da Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann. O presente relatório visa elucidar como se desenvolveu o trabalho e quais alterações foram realizadas no decorrer do mesmo.

2.2.2. Desenvolvimento

O Projeto de Pesquisa foi desenvolvido no segundo semestre letivo de 2021 e não precisou ser submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP-UFFS) por se tratar de um recorte da pesquisa intitulada “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo – RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, da qual o acadêmico autor do presente estudo integra a equipe e que já conta com o parecer do CEP-UFFS (Anexo C).

2.2.2.1. Treinamento para coleta de secreção de nasofaringe

Para elaboração do Projeto Maior, foram necessárias coletas de dados secundários - as quais tiveram início no primeiro semestre de 2021 -; e dados primários, que se iniciaram no segundo semestre de 2021. A coleta de dados primários se utilizou de dois instrumentos: o formulário de pesquisa (Anexo B do Projeto de Pesquisa) e a coleta de secreção de nasofaringe com *swab* nasal. Para isso, em setembro de 2021, o autor do presente estudo participou de um treinamento disponibilizado pela equipe do laboratório de análises clínicas do HCPF. No momento em questão, o acadêmico foi apresentado à equipe e ao fluxo do laboratório, além do treinamento propriamente dito. No início, foram apresentados os instrumentos a serem utilizados - *swab*, tubo e solução salina – e em seguida, foi instruído os passos para uma coleta eficiente e que trouxesse o menor desconforto possível ao paciente.

2.2.2.2. Logística e coleta de dados

Com relação à logística e coleta de dados, uma vez por semana, o acadêmico se deslocou até o HCPF e fez a seleção dos pacientes elegíveis à pesquisa da seguinte forma: nas enfermarias, na Unidade de Terapia Intensiva Covid-19 (UTI) e na ala Covid-19, leu-se os prontuários dos pacientes internados e assim que fosse deparado com um caso de paciente com quadro de SRAG, o acadêmico fazia a captação – em leito de enfermaria, UTI ou ala Covid-19.

Em seguida, a pesquisa foi apresentada e informado como a coleta ocorreria (aplicação do questionário e coleta de secreção de nasofaringe) a partir do consentimento do paciente, realizou-se a coleta da seguinte forma: entrevistou-se os pacientes conforme questionário padronizado (Anexo A) com perguntas acerca das características sociodemográficas (idade, cor da pele, local de residência) e de saúde (comorbidades, medicamentos e sintomas prévios); após isso, utilizando-se do *swab* de *Ryon*, fez-se a coleta da secreção de nasofaringe e colocada em tubos com solução salina.

Em sequência, os tubos foram armazenados sob refrigeração e transportados ao Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal da Fronteira Sul, onde foram mantidos à temperatura de -80°C, até a extração do RNA total; e os questionários armazenados em um armário reservado para a Pesquisa em questão nas dependências da Universidade.

Ao final do período de coleta, em agosto de 2022, totalizaram-se 42 pacientes entrevistados e 38 amostras de secreção de nasofaringe coletadas – 4 pacientes se recusaram à coleta de nasofaringe.

2.2.2.3. Análise molecular

Para purificação e extração do RNA viral das 38 amostras, foi utilizado o kit de purificação de ácido nucleico total ReliaPrepR (Promega, Madison, WI, USA). O *pellet* celular foi obtido após centrifugação por 3 minutos a 13.000 rpm e ressuspensão em 200µL de solução salina estéril, a partir de 1mL de amostra coletada.

Em suma, o protocolo primariamente incluiu adição de 20µL da solução de proteinase K (PK) e 200µL de *Cell Lysis Buffer (CLD)* a cada amostra e incubação a 56°C por 10min. Após esse procedimento, foram adicionados 250µL de isopropanol e

o conteúdo foi transferido para uma coluna com um tubo coletor e levado à centrífuga por 1min a 13.000rpm. Assim que o filtrado foi descartado, foram adicionados 500µL de *Column Wash Solution (CWD)* às colunas e levados à centrifuga por 3min a 13.000rpm. Vale destacar que esse último passo de lavagem foi repetido por três vezes. Em seguida, as colunas foram colocadas em novos tubos de 1,5mL e o RNA foi eluído em 40µL de Nuclease-Free Water no final do processo.

Para verificar se a extração do material genético ocorreu de maneira correta, a concentração e a pureza do RNA obtidas em cada amostra foram determinadas por quantificação em espectrofotômetro (MultiSkan µDropR Plate, Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) pela leitura no comprimento de onda de 260nm e cálculo específico para RNA. Todas as amostras foram submetidas à transcrição reversa e à Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) para a amplificação de regiões específicas dos genomas dos vírus, utilizando-se os *primers* FLU A Foward 5'- GAC CRA TCC TGT CAC TCT TGA-3' FLU A Reverse 5'-AGG GCA TTY TGG ACA AAK CGT CTA-3' hCOVassay1 Foward 5'-GCC TCT TCT CGT TCC TCA TCA-3' hCOVassay 1 Reverse 5'-AGC AGC ATC ACC GCC ATT-3' e do gene endogeno GAPDH Foward 5'-ACC ACC CTG TTG CTG TAG CCA-3' e GAPDH Reverse 5'-GTC TCC TCT GAC TTC AAC AGC-3'.

Como controles positivos foram utilizados cDNA obtidos a partir de RNA total extraído de células em cultura infectadas por FLUA e SARS-CoV-2, gentilmente cedidos pelo Prof. José Luiz Proença Modena, do Laboratório de Estudos de Vírus Emergentes (LEVE) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). As reações foram realizadas separadamente para cada gene, utilizando-se os reagentes disponíveis em GoTaqR 1-Step RT-qPCR System Kit (Promega), seguindo as instruções do fabricante. A primeira etapa da reação consiste na transcrição do RNA a DNA complementar, seguida da etapa de amplificação dos produtos específicos, de acordo com os genes de interesse, utilizando-se o método de *SYBR green* de detecção.

Para iniciar o processo de PCR em tempo real, as amostras foram diluídas a 6,25ng de RNA total em cada 5µL de amostra. Em seguida, o mix foi preparado com os *primers* necessários, agente fluorescente (GoTaqR Green Master Mix, Promega Winsconsin, EUA) e água. Com isso, cada poço da placa que foi para leitura no termociclador foi preenchido com 15µL de mix e 5µL de amostra. Cabe destacar que as etapas de ciclagem da reação foram realizadas em termociclador no aparelho

Qiagen Qiaquant 96-5plex (Qiagen, Hilden, GE) e consistem, primeiramente, na Transcrição Reversa, uma vez que os vírus trabalhados apresentam RNA no seu material genético, à temperatura de 37°C por 15min, seguida do início da PCR a 95°C por 10min.

Depois disso, foi iniciada a ciclagem de abertura, realizada na temperatura de 95°C por 45 ciclos de 10 segundos. Feito isso, deu-se início a ciclagem, por 45 ciclos, de abertura, realizada na temperatura de 95°C por 10 segundos, de anelamento dos iniciadores e de extensão da polimerase, realizados à temperatura de 58°C e 72°C respectivamente, ambos por 30 segundos.

A etapa final da ciclagem foi a formação da curva de *melting*, a temperaturas variando de 60°C a 95°C por 36 ciclos de 15 segundos cada. Após o término de cada ciclagem, os dados da reação em tempo real foram transferidos do termociclador para análise no computador com o programa da mesma fabricante do aparelho.

2.2.2.4. Análise e processamento das variáveis

Em relação às variáveis, foram feitas duas análises: na primeira, foi tratada como variável dependente a presença/tipo de agente viral, e como variável independente as características sociodemográficas e de saúde dos pacientes; enquanto que na segunda análise foi tratada como variável dependente a presença de sinais e sintomas autorreferidos pelos pacientes internados com quadro de SRAG, e como variável independente a presença/tipo de agente viral.

Ao final das análises, nenhuma obteve significância estatística, devido a isso, a primeira análise não foi incluída no Artigo Científico, enquanto que a segunda se manteve no artigo, em decorrência do teor do presente estudo. Os dados obtidos foram duplamente digitados e validados no software EpiData, versão 3.1, de distribuição livre.

A amostra, então, foi caracterizada a partir das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e, a relação das variáveis de sintomatologia com o agente viral (positivo/negativo para SARS-CoV-2) foi analisada pelo Teste Exato de Fisher. As análises foram realizadas em *software* PSPP, versão 6.1.6.2, de distribuição livre e o nível de significância adotado foi de 5%.

O artigo foi redigido CCR de TCIII, seguindo as normas da Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas.

3. ARTIGO

SINAIS E SINTOMAS INICIAIS DE PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE: RELAÇÃO COM O AGENTE ETIOLÓGICO VIRAL

D.G. Kelim¹, I.L. Lindemann¹, PhD¹, J. Poletini, PhD¹.

¹Universidade Federal da Fronteira Sul.

Todos os autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho.

Não há conflitos de interesse.

RESUMO

Objetivos: Determinar a relação entre sintomatologia autorreferida por pacientes internados e agente etiológico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

Métodos: Estudo transversal, incluindo pacientes com, no mínimo, 18 anos, de ambos os sexos, internados por SRAG num hospital terciário entre outubro de 2021 e agosto de 2022. Os pacientes responderam um questionário padronizado sobre dados clínicos e epidemiológicos, amostra da região nasofaríngea foi coletada utilizando-se *swab de rayon*, submetidas à extração de RNA e testadas quanto à positividade para Influenza A (FluA) e SARS-CoV-2 por meio de PCR em tempo real pelo método *SYBR Green*. Os dados foram apresentados descritivamente, os sinais e sintomas iniciais e a positividade viral relacionados pelo Teste Exato de Fisher, adotando-se nível de significância de 5%. **Resultados:** Incluíram-se 42 pacientes, 59,5% do sexo feminino, 57,1% idosos, 77,3% brancos, 81% residiam na zona urbana e 73,8% não trabalhavam. A maioria reportou hábito tabagista prévio ou atual (54,8%), não etilista (73,8%) e 78,6% apresentavam alguma comorbidade, sendo hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 as mais prevalentes. Os sinais e sintomas mais relatados foram tosse (66,7%), cansaço (64,3%) e dispneia (61,9%). Testaram-se 38 amostras por meio de PCR em tempo real: 9,5% positivaram para FluA e 66,7% para SARS-CoV-2. Não foram encontradas diferenças significativas entre o vírus causador de SRAG e presença de sinais e sintomas. **Conclusão:** Na população estudada, internações causadas por SRAG acometem mais mulheres e idosos, com

comorbidades. Os sintomas mais relatados foram tosse, cansaço e dispneia, sendo o SARS-CoV-2 o agente mais relacionado, evidenciando a patogenicidade desse vírus.

Palavras-chave: novo coronavírus, PCR em tempo real, vírus respiratórios, sintomas

ABSTRACT

Objectives: To determine the relationship between self-reported symptoms by hospitalized patients and the etiologic agent of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). **Methods:** Cross-sectional study, including patients aged at least 18 years, of both sexes, hospitalized for SARS in a tertiary hospital between October 2021 and August 2022. Patients answered a standardized questionnaire regarding clinical and epidemiological data, and nasopharyngeal sample was collected by using a rayon swab, which had the RNA extracted and tested for positivity for Influenza A (FluA) and SARS-CoV-2 by real-time PCR using the SYBR Green method. The data were presented descriptively, and the signs and symptoms and the viral positivity were related by Fisher's Exact Test, with a significance level of 5%. **Results:** The study has included 42 patients, 59.5% female, 57.1% elderly, 77.3% white, 81% living in urban areas and 73.8% not working. The majority has reported previous or current smoking (54.8%), non-alcoholic habits (73.8%) and 78.6% presented some comorbidity, being systemic arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus the most prevalent. The most reported signs and symptoms were cough (66.7%), tiredness (64.3%) and dyspnea (61.9%). A total of 38 samples were tested, of which 9.5% were positive for FluA and 66.7% for SARS-CoV-2. No significant differences were found between SARS-causing virus and the presence of signs and symptoms. **Conclusion:** In the studied population, hospitalizations caused by SARS affect more women and the elderly, with associated comorbidities. The most reported symptoms were cough, tiredness and dyspnea, with SARS-CoV-2 being the most related agent, evidencing the pathogenicity of this virus.

Keywords: novel coronavirus, real-time PCR, respiratory viruses, symptoms

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que incluem febre alta, tosse e dispneia, acompanhados de aumento da frequência respiratória, hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente, e, muitas vezes, anosmia, ageusia e anorexia. Tal afecção é provocada,

principalmente, por infecções virais, dentre os quais destacam-se o vírus sincicial respiratório (VSR), o metapneumovírus humano (MPVh); o adenovírus (ADV); o parainfluenza (PIV) 1, 2, e 3; o rinovírus; o bocavírus; o influenza (Flu) e; os coronavírus.^(1,2) Dentre estes, os vírus das últimas duas famílias são os mais frequentes e responsáveis pela maioria das síndromes gripais e suas complicações, e, devido ao aparecimento de alguns sinais e sintomas comuns nessas infecções, o conhecimento sobre suas particularidades torna-se de fundamental importância.

O Vírus Influenza (Flu) é o agente etiológico da gripe, doença com sintomas que podem variar de leves a graves. Cabe destacar que ocorreu em 2009 uma pandemia causada pela influenza A H1N1, quando esta se comportou de forma diferente da cepa sazonal típica da gripe comum. Além disso, os pacientes acometidos por tal infecção apresentaram maior probabilidade de desenvolver complicações do trato respiratório.^(3,4)

Destacam-se, ainda, os vírus da Família *Coronaviridae*, que, além de serem vírus com tropismo pelas vias respiratórias, são vírus que infectam animais e podem infectar humanos, além de terem sido protagonistas de duas outras síndromes respiratórias grave: Síndrome Respiratória Aguda Grave nos anos de 2002 e 2003 e Síndrome Respiratória no Oriente Médio em 2012. Em dezembro de 2019, contudo, revelou-se um novo vírus do gênero, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), responsável por uma nova doença nomeada de COVID-19 e uma pandemia nos 2 anos subsequentes. Este vírus apresentou um maior poder de transmissibilidade, em comparação aos demais betacoronavírus, e que pode se manifestar clinicamente de forma assintomática ou muito leve, podendo chegar a ser grave e levar à morte.⁽⁵⁾

Vale ressaltar que os sinais e sintomas clássicos causados pelo Flu são febre súbita, tosse, dor de cabeça, dores musculares e articulares, mal-estar, dor de garganta e coriza, sendo que a tosse pode ser forte e durar duas ou mais semanas. Enquanto isso, o SARS-CoV-2 cursa com febre, tosse seca, cansaço e perda do paladar ou do olfato.^(6,7)

Importante destacar, portanto, que a sintomatologia clínica inicial dessas infecções pode se apresentar de forma semelhante, e a especificidade em relação ao agente etiológico ainda não está bem estabelecida na literatura. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi determinar a relação entre a sintomatologia inicial

autorreferida por pacientes internados em um hospital de alta complexidade e o agente etiológico de SRAG.

METODOLOGIA

Trata-se de um recorte da pesquisa intitulada “Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Passo Fundo – RS: prevalência de vírus respiratórios e fatores associados”, sendo um estudo transversal prospectivo realizado com pacientes com SRAG internados no Hospital das Clínicas (HC) de Passo Fundo, RS, Brasil. A amostra foi definida por conveniência e composta por pacientes hospitalizados por SRAG no período de outubro de 2021 a agosto de 2022. Os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam a um questionário acerca de seus dados demográficos, socioeconômicos, sintomatologia e comorbidades e tiveram amostra de nasofaringe coletada. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (parecer nº 4.405.773).

Coleta e processamento de material biológico

Os pacientes internados elegíveis foram abordados em leito, e, após concordância, foi aplicado o questionário estruturado para o estudo, devidamente identificado com os dados do participante e numerado, assim como o material biológico, o qual também foi identificado e numerado de acordo com o questionário correspondente.

Para realização da coleta de material de nasofaringe, foram usados *kits* estéreis (Kolplast®, Itupeva, SP, BRA) sendo introduzido uma haste flexível com ponta de algodão (*swab de ryon*) em cada narina e, ao ser encontrada a resistência do final da cavidade, foi realizado giro de 360° para raspagem de células. Após, ambas as hastes foram colocadas em um tubo *falcon* estéril com 3mL de solução salina. Em sequência, os tubos foram armazenados sob refrigeração e transportados ao Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal da Fronteira Sul, onde foram mantidas à temperatura de -80°C, até a extração do RNA total.

Para purificação e extração do RNA viral do meio, foi utilizado o kit de purificação de ácido nucleico total ReliaPrep® (Promega, Madison, WI, USA). O *pellet* celular foi obtido após centrifugação por 3 minutos a 13.000 rpm e ressuspensão em 200µL de solução salina estéril, a partir de 1mL de amostra coletada.

Em suma, o protocolo primariamente incluiu adição de 20µL da solução de proteinase K (PK) e 200µL de *Cell Lysis Buffer (CLD)* a cada amostra e incubação a 56°C por 10min. Após esse procedimento, foram adicionados 250µL de isopropanol e o conteúdo foi transferido para uma coluna com um tubo coletor e levado à centrífuga por 1min a 13.000rpm. Assim que o filtrado foi descartado, foram adicionados 500µL de *Column Wash Solution (CWD)* às colunas e levados à centrifuga por 3min a 13.000rpm. Vale destacar que esse último passo de lavagem foi repetido por três vezes. Em seguida, as colunas foram colocadas em novos tubos de 1,5mL e o RNA foi eluído em 40µL de Nuclease-Free Water no final do processo.

Análise molecular

Para verificar se a extração do material genético ocorreu de maneira correta, a concentração e a pureza do RNA obtidas em cada amostra foram determinadas por quantificação em espectrofotômetro (MultiSkan µDropR Plate, Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) pela leitura no comprimento de onda de 260nm e cálculo específico para RNA. Todas as amostras foram submetidas à transcrição reversa e à Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) para a amplificação de regiões específicas dos genomas dos vírus, utilizando-se os *primers* FLU A Foward 5'- GAC CRA TCC TGT CAC TCT TGA-3' FLU A Reverse 5'-AGG GCA TTY TGG ACA AAK CGT CTA-3' hCOVassay1 Foward 5'-GCC TCT TCT CGT TCC TCA TCA-3' hCOVassay 1 Reverse 5'-AGC AGC ATC ACC GCC ATT-3' e do gene endógeno GAPDH Foward 5'-ACC ACC CTG TTG CTG TAG CCA-3' e GAPDH Reverse 5'-GTC TCC TCT GAC TTC AAC AGC-3'.

Como controles positivos foram utilizados cDNA obtidos a partir de RNA total extraído de células em cultura infectadas por FluA e SARS-CoV-2, gentilmente cedidos pelo Prof. José Luiz Proença Modena, do Laboratório de Estudos de Vírus Emergentes (LEVE) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). As reações foram realizadas separadamente para cada gene, utilizando-se os reagentes disponíveis em GoTaqR 1-Step RT-qPCR System Kit (Promega), seguindo as instruções do fabricante. A primeira etapa da reação consiste na transcrição do RNA a DNA complementar, seguida da etapa de amplificação dos produtos específicos, de acordo com os genes de interesse, utilizando-se o método de *SYBR green* de detecção.

Para iniciar o processo de PCR em tempo real, as amostras foram diluídas a 6,25ng de RNA total em cada 5µL de amostra. Em seguida, o mix foi preparado com os *primers* necessários, agente fluorescente (GoTaqR Green Master Mix, Promega) e água. Com isso, cada poço da placa que foi para leitura no termociclador foi preenchido com 15µL de mix e 5µL de amostra. Cabe destacar que as etapas de ciclagem da reação foram realizadas em termociclador no aparelho Qiagen Qiaquant 96-5plex (Qiagen, Hilden, GE) e consistem, primeiramente, na Transcrição Reversa, uma vez que os vírus trabalhados apresentam RNA no seu material genético, à temperatura de 37°C por 15min, seguida do início da PCR a 95°C por 10min.

Depois disso, foi iniciada a ciclagem de abertura, realizada na temperatura de 95°C por 45 ciclos de 10 segundos. Feito isso, deu-se início a ciclagem, por 45 ciclos, de abertura, realizada na temperatura de 95°C por 10 segundos, de anelamento dos iniciadores e de extensão da polimerase, realizados à temperatura de 58°C e 72°C respectivamente, ambos por 30 segundos.

A etapa final da ciclagem foi a formação da curva de *melting*, a temperaturas variando de 60°C a 95°C por 36 ciclos de 15 segundos cada. Após o término de cada ciclagem, os dados da reação em tempo real foram transferidos do termociclador para análise no computador com o programa da mesma fabricante do aparelho.

Coleta das variáveis sociodemográficas e clínicas

O questionário utilizado na coleta de dados dos pacientes internados contou com informações de identificação e dados sociodemográficos como idade, local de residência, número de moradores da residência, sexo, grau de escolaridade e perguntas acerca de atividade remunerada; além de características de saúde e hábitos de vida, os quais colhiam informações sobre vacinação, hábitos como prática de exercício físico, tabagismo e etilismo, além de comorbidades pré-existentes, medicações de uso contínuo e sintomatologia antecedentes à internação.

Análise e processamento das variáveis

Em relação às variáveis, foi tratada como variável dependente a presença de sinais e sintomas autorreferidos pelos pacientes internados com quadro de SRAG, e como variável independente a presença/tipo de agente viral. Os dados obtidos foram duplamente digitados e validados no software EpiData, versão 3.1, de distribuição livre.

A amostra, então, foi caracterizada a partir das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e, a relação das variáveis de sintomatologia com o agente viral (positivo/negativo para Flu e SARS-CoV-2) foi analisada pelo Teste Exato de Fisher. As análises foram realizadas em *software* PSPP, versão 6.1.6.2, de distribuição livre e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

No período estudado, 42 pacientes aceitaram participar e foram incluídos na pesquisa. As características da amostra e seus respectivos dados sociodemográficos estão dispostos na Tabela 1. Observa-se o predomínio do sexo feminino (59%), idosos (57%), residentes em zona urbana (81%), brancos (77%), além da proeminência de pacientes que não trabalham ou que são aposentados (73%).

Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes internados por SRAG no Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Passo Fundo – RS, outubro de 2021 a agosto de 2022. (n=42)

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	17 (40,5)
Feminino	25 (59,5)
Idade	
Adultos (18-59 anos)	18 (42,9)
Idosos (≥60 anos)	24 (57,1)
Cor da Pele	
Brancos	34 (77,3)
Não brancos	10 (22,7)
Local de Residência	
Zona Urbana	34 (81,0)
Zona Rural	08 (19,0)
Ocupação	
Não trabalha/aposentado(a)	31 (73,8)
Trabalha	11 (29,2)

Ao serem questionados sobre hábitos de vida e doenças prévias à internação, dados dispostos na Tabela 2, menos de 1/3 da amostra relatou consumir álcool (26%), apesar disso, mais da metade reportou hábito tabagista (23%) ou ex-tabagista (31%). Em relação às comorbidades, quase 80% dos participantes informou apresentar pelo menos uma enfermidade pré-internação e 61% dos pacientes apresentavam mais de uma comorbidade. É válido ressaltar que nos indivíduos com comorbidades, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM) foram as doenças mais prevalentes, com 74,3% e 45,7%, respectivamente. Além disso, outras

comorbidades observadas incluíram: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (28%) e Asma (22%).

Tabela 2. Hábitos de vida e comorbidades de pacientes internados no Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Passo Fundo – RS, outubro de 2021 a agosto de 2022. (n=42)

Variáveis	n(%)
Tabagismo	
Tabagista	10 (23,8)
Ex-tabagista	13 (31,0)
Não tabagista	19 (45,2)
Etilismo	
Sim	11 (26,2)
Não	31 (73,8)
Comorbidades	
Sim	33 (78,6)
Não	09 (21,4)

Quando questionados sobre os sinais e sintomas presentes até o momento da internação, tosse, cansaço e dispneia, foram os mais frequentemente autorreferidos pelos pacientes, com 65%, 63% e 61%, respectivamente (Tabela 3). Além disso, mais da metade dos entrevistados relatou mal-estar e desconforto respiratório. Outrossim, cerca de 1/3 dos pacientes mencionaram quadro de febre (38%) e/ou sonolência (34%); e apenas um paciente referiu ter algum sangramento após os sintomas terem iniciado. Cabe destacar, ainda, que parte dos pacientes não lembraram – ou não sabiam – a ocorrência de alguns sintomas.

Tabela 3. Sinais e sintomas autorreferidos por pacientes internados por SRAG no Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, outubro de 2021 a agosto de 2022. (n= 42)

Variáveis	n(%)
Tosse	28 (66,7)
Cansaço/Dor no Corpo	27 (64,3)
Dispneia	26 (61,9)
Mal-estar	23 (54,8)
Desconforto Respiratório	21 (50,0)
Coriza	19 (45,2)
Febre	16 (38,1)
Sonolência	14 (33,3)
Dor Torácica	12 (28,6)
Dor de Garganta	10 (23,8)
Diarreia	09 (21,4)
Perda de Olfato/Paladar	08 (19,0)
Vômito	07 (16,7)
Sangramento	01 (02,4)

Em relação à detecção dos dois vírus analisados (FluA e SARS-CoV-2), é relevante expor que durante a coleta, apesar de todos os participantes responderem ao questionário aplicado, 04 participantes se recusaram à coleta de secreção de nasofaringe, totalizando, com isso, 38 amostras para a análise de RT-PCR. Para tal análise, observou-se positividade de ambos os vírus, sendo que a maior frequência se deu ao SARS-CoV-2, o qual esteve presente em quase 70% das amostras ($n=28$; 66,7%), enquanto o FluA esteve presente apenas em 04 participantes (9,5%).

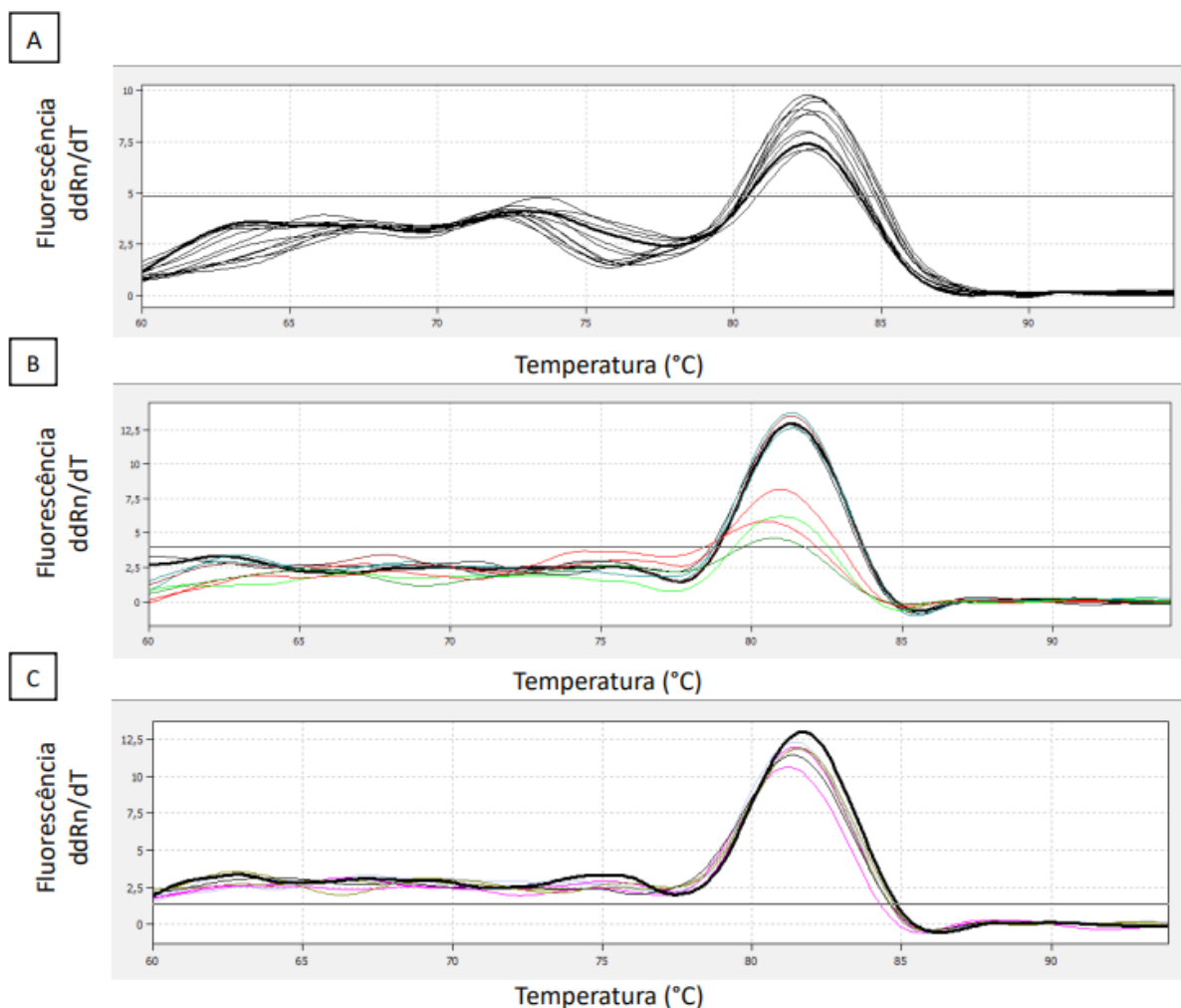


Figura 2. Curvas de *melting* demonstrando especificidade de amplificação com os primers utilizados. **A.** Gene endógeno GAPDH. **B.** Gene de SARS-CoV-2. **C.** Gene de Influenza A. (As amostras de controles positivos encontram-se em destaque (negrito); a linha horizontal representa o *threshold*; ddRn=fluorescência).

Não se observou diferença estatisticamente significativa na distribuição dos sinais e sintomas de tosse, cansaço, dispneia, mal-estar, desconforto respiratório, coriza, febre, sonolência, dor torácica, dor de garganta e outros sintomas (diarreia, perda de olfato/paladar, vômito e sangramento) e a positividade para SARS-CoV-2

(Tabela 5). Além disso, não foi possível realizar a análise com as amostras positivas para FluA devido ao baixo número encontrado.

Tabela 5. Distribuição da sintomatologia autorreferida conforme positividade para SARS-CoV-2 em amostras de pacientes internados no Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, outubro de 2021 a agosto de 2022. (n=38)

Variáveis SARS-CoV-2	Sim n(%)	Sintomas Não n(%)	p*
		Tosse	0,549
Positivo	18 (64,3)	10 (35,7)	
Negativo	06 (60,0)	04 (40,0)	
		Cansaço/Dor no corpo	0,122
Positivo	19 (67,9)	09 (32,1)	
Negativo	04 (40,0)	06 (60,0)	
		Dispneia	0,122
Positivo	19 (67,9)	09 (32,1)	
Negativo	04 (40,0)	06 (60,0)	
		Mal-estar	0,612
Positivo	15 (53,6)	13 (46,4)	
Negativo	05 (55,6)	04 (44,4)	
		Desconforto Respiratório	0,568
Positivo	13 (46,4)	15 (53,6)	
Negativo	05 (50,0)	05 (50,0)	
		Coriza	0,223
Positivo	11 (39,3)	17 (60,7)	
Negativo	06 (60,0)	04 (40,0)	
		Febre	0,549
Positivo	10 (35,7)	18 (64,3)	
Negativo	04 (40,0)	06 (60,0)	
		Sonolência	0,615
Positivo	09 (32,1)	19 (67,9)	
Negativo	03 (30,0)	07 (70,0)	
		Dor Torácica	0,612
Positivo	15 (53,6)	13 (46,4)	
Negativo	04 (40,0)	06 (60,0)	
		Dor de Garganta	0,440
Positivo	06 (21,4)	22 (78,6)	
Negativo	03 (30,0)	07 (70,0)	
		Outros Sintomas**	0,451
Positivo	11 (39,3)	17 (60,7)	
Negativo	03 (30,0)	07 (70,0)	

*Teste Exato de Fisher, $p < 0,05$. **Diarreia, perda de olfato/paladar, vômito e sangramento.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou aspectos sociodemográficos, de saúde e a frequência dos vírus FluA e SARS-CoV-2. Além disso, avaliou os sintomas iniciais autorreferidos em pacientes com SRAG internados em um hospital terciário na região

norte do Rio Grande do Sul e sua relação com os agentes etiológicos virais responsáveis pelo quadro.

Entre os internados, houve uma frequência maior de pacientes do sexo feminino, idosos, brancos, moradores da zona urbana e que não trabalham ou são aposentados. Além disso, a maioria reportou ter - ou já ter tido - hábito tabagista. Tosse, cansaço/dor no corpo, dispneia, mal-estar e desconforto respiratório foram os sintomas mais autorreferidos, sendo o SARS-CoV-2 o agente etiológico viral responsável pelo maior número de internações e, conseqüentemente, pelos sintomas supracitados.

Em relação às características sociodemográficas, tratando-se especificamente de um quadro de SRAG, independente da causa, estudos demonstraram o predomínio do sexo feminino,^(8,9) o que vai ao encontro dos resultados observados neste estudo, o qual encontrou 59% de pacientes do sexo feminino. Em contrapartida, estudos demonstraram que a maioria da população acometida pela SRAG causada por COVID-19 é do sexo masculino,^(10,11) o que pode estar relacionado à maior quantidade de enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2) presente nas células alveolares do sexo masculino,⁽¹²⁾ local de ação do SARS-CoV-2.

Em se tratando da idade e do quadro de SRAG, seja ele associado à COVID-19 ou não, tem-se o predomínio de idosos, dado endossado no presente estudo, e que pode ser justificado devido ao aumento da incidência de doenças crônicas com o decorrer da idade, consideradas fatores de risco à infecção por SARS-CoV-2, principalmente, fato este que expõe essa população a maiores vulnerabilidade e morbimortalidade.^(11,13)

Apesar de um estudo também encontrar uma maior frequência de pacientes de cor branca internados por SRAG,⁽¹¹⁾ a maioria dos estudos revela que há uma relação entre a cor da pele e a infecção por SARS-CoV-2, sendo pardos e negros mais suscetíveis ao vírus.^(9,14,15) Vale destacar que no presente estudo, nenhum paciente se autodeclarou negro. Contudo, essa discrepância entre os dados pode ser explicada principalmente pela característica da população do Rio Grande Sul, a qual é majoritariamente branca.⁽¹⁶⁾

Devido à transmissão dos vírus respiratórios estudados ser pelo ar, principalmente através da tosse, catarro e contato pessoal próximo, como toque ou aperto de mão,⁽¹⁷⁾ estudos reportam a maior frequência de infecções pelo vírus em pacientes que residem em área urbana,^(9,13) dado também encontrado no presente

estudo. Isso pode ser explicado pelo fato de que nessas áreas, cujo adensamento ocupacional das residências e áreas comerciais é extremamente elevado, as medidas de isolamento social e de quarentena se tornam tarefas impraticáveis.⁽¹⁸⁾

Em relação à ocupação, mais de 70% da amostra relatou não trabalhar ou reportou estar aposentado. Esse dado pode ser explicado pela idade dos participantes, visto que a maioria é idosa. Além disso, como mencionado anteriormente, essa população é mais suscetível à infecção por SARS-CoV-2, devido ao fato de que o aumento da incidência de comorbidades está diretamente proporcional ao acréscimo da idade.^(11,13,19)

Quando questionados sobre hábitos de vida, a maioria relatou ser ou já ter sido tabagista. Os danos causados pelo tabaco nos pulmões favorecem o desenvolvimento de infecções respiratórias virais e bacterianas. Fumantes apresentam maior número de resfriados por ano e maior incidência de gripes devido ao vírus FluA.^(20,21) Além disso, há evidências a favor da associação entre tabagismo ativo e maior gravidade da doença causada pelo SARS-CoV-2. Assim, convém salientar que os fumantes com COVID-19 apresentam mais sintomas respiratórios e necessitam com maior frequência de internação em Unidade de Terapia Intensiva e/ou ventilação mecânica.^(22,23) Nesse contexto, estudos observaram aumento da expressão dos genes que codificam a proteína ACE-2 em fumantes, o que implica no aumento do número de receptores para o vírus. Isso pode explicar o porquê os fumantes podem ser mais suscetíveis a desenvolver a doença, além de que a ACE-2 pode proteger o vírus dos mecanismos de vigilância imunológica, favorecendo a infecção.^(24,25)

No que tange à presença de comorbidade observada neste estudo (78,6%) foi maior à observada em uma pesquisa realizada no Ceará (75%)⁽²⁶⁾ e menor que a observada num estudo feito em Florianópolis (93,2%).⁽²⁷⁾ Vale destacar que no contexto da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, as comorbidades prévias se apresentam como um fator de risco para populações com idade igual ou superior a 60 anos. Em estudo realizado no Maranhão,⁽²⁸⁾ evidenciou-se que nos óbitos ocorridos pela COVID-19, a faixa etária predominante foi a de 60 anos ou mais e dentre as comorbidades relacionadas aos óbitos registrados por infecções por SARS-CoV-2, houve maior ocorrência de doenças crônicas do sistema cardiovascular e imunológico. Adicionalmente, um estudo realizado na China,⁽²⁹⁾ que avaliou 150 casos de infecção pelo vírus, evidenciou que pacientes com doença cardiovascular associada à COVID-

19 tiveram maior risco de morte, além de que houve diferença estatisticamente significativa para idade avançada nos pacientes que evoluíram a óbito.

Referente às manifestações sintomáticas observadas no estudo foram identificados, quanto à frequência de aparecimento, o total de 14 sintomas, que são pouco específicos e demonstram o potencial que os vírus respiratórios tem de se apresentar de diversas formas. No presente estudo, a tosse foi o sinal que acometeu o maior percentual de pacientes, assim como observado em estudos prévios, nos quais a tosse esteve dentre os sinais mais precoces, com uma frequência média de 62%.^(9,30-35) A presença de cansaço/dor no corpo foi outro sintoma frequentemente relatado pelos participantes da pesquisa, no entanto, esse não é um sintoma muito comum, visto que é um sintoma presente em 1/5 dos pacientes, em média.^(9,30-32,34,35)

Outro sintoma que foi motivo de queixa dentre os pacientes foi a dispneia, o qual, somado ao desconforto respiratório, pode configurar um quadro de mal-estar. Assim como no presente estudo, esse sintoma costuma estar entre os 5 mais frequentes em outras pesquisas.^(9,30-35) Em particular nos casos de SRAG por COVID-19, sua causa pode estar associada à destruição dos pneumócitos tipo II pelo SARS-CoV-2, o que leva à redução da produção de surfactante, fato que somado ao aumento da pressão causada pelo edema inflamatório, levam ao colapso dos alvéolos com resultante diminuição de trocas gasosas.⁽⁶⁾ Dessa forma, configura-se um quadro de hipoxemia, o qual induz à sensação de afogamento e falta de ar que o paciente acometido pode apresentar.⁽³⁶⁾

Apesar de a febre estar presente em menos de 40% dos pacientes – um valor ainda elevado -, é um sinal que não esteve entre os 5 mais frequentes no presente estudo. Isso vai de encontro ao verificado na maioria das pesquisas, nas quais a febre costuma estar em 1º lugar, sendo um dos sinais mais importantes para SRAG.^(9,30-35) Considerando que os dados foram referentes ao início dos sintomas, pode ser subestimado, uma vez inferir que a febre decorre, principalmente, do aumento de proteínas séricas que atuam no *setpoint* hipotalâmico, responsável pelo controle da temperatura corporal.⁽⁶⁾ e pode levar 2-3 dias para se manifestar.

Além disso, vale ressaltar que os demais sintomas encontrados na pesquisa como sonolência, dor torácica e perda de paladar não costumam estar presentes em muitos pacientes. Isso pode ser elucidado pelo fato de que estes possuem uma relação com quadros persistentes, principalmente de COVID-19, logo, os pacientes precisam de um tempo maior para apresentá-los.^(37,38)

Por fim, embora os resultados encontrados no presente estudo não tenham apresentado significância estatística, pesquisas anteriores mostram que há relação particularmente entre COVID-19 e a presença, principalmente, de tosse, febre, desconforto respiratório, diarreia, perda de olfato e dispneia,^(9,31) o que reitera a importância da suspeita diagnóstica de SRAG causado por SARS-CoV-2 frente a um paciente que apresente um quadro semelhante.

Desse modo, um ponto forte do presente estudo foi a demonstração da aplicação prática de uma metodologia acessível e rápida de um teste diagnóstico de custo mais baixo. Utilizando-se da técnica de qPCR pelo método *SYBR Green*, a pesquisa exemplificou a maximização do custo-benefício da detecção viral e a possibilidade de análise em larga escala de uma forma viável, fundamental em tempos de necessidade, como na pandemia. Ainda, convém inferir que o presente estudo apresenta limitações de dados parciais e baixo número de casos analisados, provavelmente devido à vigência de variantes, uma vez que as internações com agravos são menores,⁽³⁹⁾ além de que no período avaliado foi observado uma mudança no perfil da infecção por SARS-CoV-2, uma vez que muitos indivíduos se encontravam vacinados, o que pode ter diminuído o número de casos graves e hospitalizações.

CONCLUSÃO

Na população estudada, internações causadas por SRAG acometem mais mulheres e idosos, com comorbidades associadas. A alta frequência de sintomas como tosse e dispneia se mostra sugestiva a um quadro de infecção por SARS-CoV-2, além deste ser o vírus responsável pelo maior número de internações no período estudado e desenvolvimento dos principais sintomas apresentados no estudo.

Ainda são necessários mais estudos aprofundados sobre pacientes com COVID-19 e FluA acerca dos sinais e sintomas iniciais que possam ser mais específicos e talvez direcionar a suspeita diagnóstica, uma vez que a COVID-19 apresenta manifestações clínicas e mecanismos fisiopatológicos ainda indefinidos.

REFERÊNCIAS

- 1- Organização Mundial da Saúde. Síndrome Respiratória Aguda Grave. Genebra. WHO; 2016 [cited 2022 out 1]. Available from: https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1. Acesso em: 25 set. 2021.
- 2- Magalhaes EF, Beraldo CL, Vieira ALP, Mendonça PAFS, Teixeira DV, Rocha EA, et al. Análise da prevalência de vírus respiratórios em crianças atendidas em um hospital universitário do sul de Minas Gerais. Revista Médica de Minas Gerais [Internet]. 2017 Sep 18 [cited 2022 Sep 21];26:e-1828. DOI [dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20160128](https://doi.org/10.5935/2238-3182.20160128).
- 3- PARANÁ. SECRETARIA DA SAÚDE. **Influenza (Gripe)**. 2019. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Influenza-Gripe>. Acesso em: 28 set. 2022.
- 4- Felinto GM, Escosteguy CC, Medronho RA. Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A(H1N1)pdm09. Biblioteca Virtual em Saúde [Internet]. 2029 Jan 19 [cited 2022 Oct 2];27:11-19. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-989529>
- 5- Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou Min, Lei W et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatments. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 Mar 29 [cited 2022 Sep 20];55(5):1-9. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105950>
- 6- Reed C, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Kirley PD, Aragon D. Complications Among Adults Hospitalized With Influenza: A Comparison of Seasonal Influenza and the 2009 H1N1 Pandemic. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2014 Apr 09 [cited 2022 Sep 23];59:166-174. DOI <https://doi.org/10.1093/cid/ciu285>.
- 7- **WHO**. World Health Organization. Influenza (Seasonal). 6 nov. 2018. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Acesso em: 1 out. 2022

- 8- Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [published correction appears in *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1832]. *Lancet*. 2003;361(9371):1761-1766. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13410-1
- 9- Silva AB, Coêlho HFC, Faria ARQP, Lima CMBL. Fatores associados aos casos de SRAG causada por SARS-CoV-2 em idosos com doença cardiovascular. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022 May 14 [cited 2022 Oct 14];11(7):e1711729549. DOI <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29549>
- 10-Niquini RP, Lana RM, Pacheco AG, Cruz O, Coelho FC, Carvalho LM et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020, v. 36, n. 7.
- 11-Custódio ACD, Ribas FV, Toledo LV, Carvalho CJ, Lima LM, Freitas BAC. Internações hospitalares e mortalidade por síndrome respiratória aguda grave: comparação entre os períodos pré-pandêmico e pandêmico. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 12];24:e210052. DOI <https://doi.org/10.1590/1980-549720210052>.
- 12-Safadi MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 3];96(3):265-268. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.001>.
- 13-Paiva KMd, Hillesheim D, Rech CR, Delevatti RS, Brown RVS, Gonzáles AI, et al. Prevalência e Fatores Associados à SRAG por COVID-19 em Adultos e Idosos com Doença Cardiovascular Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021 Jun 10.
- 14-Hillesheim D, Tomasi YT, Figueiró TH, Paiva KMd. Síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38ª Semana Epidemiológica de 2020. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(5).

- 15-Sousa ELd, Gaído SB, Sousa RAd, Cardoso OdO, Matos Neto EMd, Menezes Júnior JMPd, et al. Perfil de internações e óbitos hospitalares por síndrome respiratória aguda grave causada por COVID-19 no Piauí: estudo descritivo, 2020-2021. *Epidemiol Serv Saúde*. 2022;31(1)

- 16-AUGUSTIN, A. C. *et al.* **Panorama das desigualdades de raça/cor no RS.** Porto Alegre: SPGG/DEE, 2021. (Relatório Técnico). Disponível em: <https://dee.rs.gov.br/upload/arquivos/202111/18175612-relatorio-tecnico-dee-panorama-das-desigualdades-de-raca-cor-no-rio-grande-do-sul.pdf>. Acesso em: 30 set. 2022.

- 17-Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6)

- 18-Rizzatti M, Spode PLC, Batista NL, Erthal DB, Mauro de Faria R. EVOLUÇÃO E PERIFERIZAÇÃO DA COVID-19 NA ÁREA URBANA DE SANTA MARIA, RS: TRAÇANDO PADRÕES ESPACIAIS. *Hygeia*. 2020 Jun 25; 441-9.

- 19-Almeida KC, Marcelino CHdS, Cruz LLd, Rocha LAS, Falcão FCdOS, Santos JC, et al. Prevalência e correlação das comorbidades por idade e sexo dos óbitos por COVID-19 no estado de Sergipe - Brasil: Parte I. *Acervo Saúde*. 2020 Nov 27;12(11):e4806.

- 20-Tonnesen P, Marott J, Nordestgaard B, Bojesen S, Lange P. Secular trends in smoking in relation to prevalent and incident smoking-related disease: A prospective population-based study. *Tob Induc Dis*. 2019 Oct 7;17(October)

- 21-Almirall J, Blanquer J, Bello S. Neumonía adquirida en la comunidad en fumadores. *Archivos de Bronconeumología*. 2014 Jun;50(6):250-4.

- 22-Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020 Mar 20;18(March)

- 23-Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020 Aug 24;22(9):1653-6.
- 24-Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *JCM*. 2020 Mar 20;9(3):841.
- 25-Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1557-9.
- 26-Pereira DS, Nogueira JAD, Silva CABd. Quality of life and the health status of elderly persons: a population-based study in the central sertão of Ceará. *Rev bras geriatr gerontol*. 2015 Dec;18(4):893-908.
- 27-Confortin SC, Schneider IJC, Antes DL, Cembranel F, Ono LM, Marques LP, et al. Condições de vida e saúde de idosos: resultados do estudo de coorte EpiFloripa Idoso*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2017 Mar;26(2):305-17.
- 28-Almeida JDS, Cardoso JA, Cordeiro EC, Lemos M, De Araújo TME, Sardinha AHD. EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF COVID-19 CASES IN MARANHÃO: A BRIEF ANALYSIS. *Rev Infec e Saude*. 2020 May 10;6.
- 29-Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-8.
- 30-Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127:104363.
- 31-Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Aug;26(8):1063-8.

- 32-Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):706-12.
- 33-Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-41.
- 34-Liu K, Fang Y, Deng Y, Liu W, Wang M, Ma J, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*. 2020 Feb 15;133(9):1025-31.
- 35-Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507-13.
- 36-Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020 May;15(5):700-4.
- 37-Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603.
- 38-Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan;27(1):89-95.
- 39-He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm*. 2021 Dec;2(4):838-45.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O término desse volume é de grande valia para mim. Estar imerso no ambiente hospitalar num momento pandêmico e acompanhar de perto a rotina do Hospital e como este organizou sua logística para assistir a todos os pacientes, contribuiu imensamente ao meu aprendizado. Com certeza encontrei na pesquisa aquilo que me faz querer estudar e espero poder levar um pouco disso para a minha carreira profissional. Por fim, encerro este ciclo, repleto de desafios e superações com um sentimento dever cumprido. Agradeço a todos que contribuíram à conclusão deste trabalho.

Dimitry Kelim

Passo Fundo, 23 de novembro de 2022.

5. ANEXOS

ANEXO A - Orientações aos autores segundo Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas

Títulos no texto

- Posicione todos os títulos alinhados com a margem esquerda.
- Mantenha os títulos curtos (três ou quatro palavras).
- Use apenas três tipos de títulos no texto. Indique claramente o tipo de nível de títulos usando as seguintes convenções tipográficas.
 - **Primeiro nível** : Somente a 1ª letra da 1ª palavra é maiúscula, fonte tamanho 11 , **tipo negrito** .
 - **Segundo nível** : Apenas a 1ª letra da 1ª palavra é maiúscula, fonte tamanho 9 , **tipo negrito** .
 - *Terceiro nível* : Somente a 1ª letra da 1ª palavra é maiúscula, fonte tamanho 11, *tipo itálico* como início da primeira frase do parágrafo.

Abreviaturas

As abreviaturas devem ser reduzidas ao mínimo. Defina todas as abreviaturas no primeiro uso no resumo e no texto. Abreviaturas não padronizadas não devem ser usadas a menos que apareçam pelo menos três vezes no texto.

- Explique todas as abreviaturas nas legendas do resumo, texto, figuras e tabelas **quando elas aparecerem pela primeira vez** . Mantenha o número de abreviações no mínimo.
- Não explique abreviações para unidades de medida [3 mL, não 3 mililitros (mL)] ou símbolos científicos padrão [Na, não sódio (Na)].
- Abreviar nomes longos de substâncias químicas e termos para combinações terapêuticas. Nomes abreviados de testes e procedimentos que são mais conhecidos por suas abreviações do que pelo nome completo (teste VDRL, SMA-12).
- Use abreviaturas nas figuras e tabelas para economizar espaço, mas **devem ser definidas na legenda** .
- Se o seu manuscrito citar $\mu\text{m/mL}$, $\mu\text{g/mL}$ ou mg/mL , a letra grega para micro (μ) deve ser usada e a letra “L” deve estar em maiúscula no texto e nas figuras.

- Todos os detalhes da centrifugação incluindo **unidades g** (não rpm), tempo e temperatura (° C) devem ser citados na seção Material e Métodos.

Nomenclatura

O uso de nomenclatura padronizada em todos os campos da ciência e da medicina é um passo essencial para a integração e vinculação das informações científicas relatadas na literatura publicada. Iremos impor o uso de nomenclatura correta e estabelecida sempre que possível:

Nós encorajamos fortemente o uso de unidades SI .

- s para segundo
- min por minuto
- h por hora
- L por litro
- m por metro
- kDa para massa em quilodaltons
- 5 mM em vez de 5×10^{-3} M ou 0,005 M

Nomes de espécies (por exemplo, *Homo sapiens*), genes, mutações, genótipos e alelos devem estar em itálico. Use o nome recomendado consultando o banco de dados de nomenclatura genética apropriado, por exemplo, HUGO para genes humanos. Às vezes é aconselhável indicar os sinônimos do gene na primeira vez que ele aparece no texto.

Todos os papéis devem conter:

- Resumo de no máximo 250 palavras,
- palavras-chave: não mais de 6,
- título corrido para ser usado como cabeçalho de página, que não deve exceder 60 letras e espaços,
- texto: quando apropriado, deve ser dividido em seções separadas (Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão), sem seção separada para conclusões.

Referências

Artigo Completo e Conceitos e Comentários não devem conter mais de **40 referências**.

Título – O título deve ser o mais curto e informativo possível, não deve conter siglas ou abreviaturas não padronizadas e não deve exceder duas linhas impressas.

Exemplo:

Purificação em etapa única de crotapotina e crotactina do veneno de *Crotalus durissus terrificus* usando focagem isoelétrica preparativa

Forneça também um breve “título corrido” de até 60 caracteres e espaços.

Exemplo:

Purificação de crotapotina e crotactina

Autores e Afiliações

Iniciais e sobrenome(s) do(s) autor(es) (combinados com números sobrescritos que identificam as instituições). Instituição(ões) (Departamento, Faculdade, Universidade, Cidade, Estado, País) de cada autor (em português se os autores forem do Brasil).

¹ Divisão de Animais Peçonhentos, Instituto Vital Brazil, Niterói, RJ, Brasil

² Laboratório de Microsequenciamento de Proteínas, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³ Departamento de Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

Um dos autores deve ser designado como autor correspondente. É responsabilidade do autor correspondente garantir que a lista de autores seja precisa e completa. Se o artigo foi submetido em nome de um consórcio, todos os membros do consórcio e afiliações devem ser listados após os Agradecimentos.

Autor correspondente: Nome, endereço completo para correspondência, incluindo CEP, telefone, fax e e-mail do autor para quem a correspondência deve ser enviada.

Palavras-chave

Uma lista de palavras-chave ou termos de indexação (não mais que 6) deve ser incluída. Uma letra maiúscula deve ser usada para a primeira letra de cada palavra-chave, separada por um ponto e vírgula. A Revista recomenda o uso de cabeçalhos de assuntos médicos do Index Medicus para palavras-chave para evitar o uso de vários sinônimos como termos de entrada no índice para diferentes artigos sobre o mesmo assunto. **Lembre** -se , palavras-chave são utilizadas pela Base de Dados

Scielo (ver [http://www.scielo.br/bjmbr;pesquisa de artigos/assunto](http://www.scielo.br/bjmbr;pesquisa%20de%20artigos/assunto)) para indexar artigos publicados.

Título em execução

Este título curto, para ser usado como cabeçalho de página, não deve exceder 60 letras e espaços.

Resumo

Como os resumos são publicados separadamente pelos Serviços de Informação, eles devem conter dados concretos suficientes para serem apreciados pelo leitor. A *Revista Brasileira* publica **resumos não estruturados** em um único parágrafo. O resumo não deve exceder 250 palavras.

O resumo deve apresentar de forma breve e clara o objetivo, abordagem experimental, novos resultados como dados quantitativos, se possível, e conclusões. Deve mencionar as técnicas utilizadas sem entrar em detalhes metodológicos e mencionar os resultados mais importantes.

As abreviaturas devem ser reduzidas ao mínimo e devem ser definidas tanto no resumo quanto no texto.

Por favor, não inclua nenhuma citação de referência no resumo. Se o uso de uma referência for inevitável, a citação completa deve ser fornecida no resumo.

Introdução

A Introdução deve colocar o foco do manuscrito em um contexto mais amplo. Ao compor a introdução, pense nos leitores que não são especialistas neste campo. Deve indicar o objetivo da investigação e a justificativa para a realização da pesquisa e a relação com outros trabalhos na área. Uma extensa listagem ou revisão da literatura não deve ser usada. Se houver controvérsias ou desacordos relevantes no campo, eles devem ser mencionados para que um leitor não especialista possa se aprofundar nessas questões. A Introdução deve ser concluída com uma breve declaração do objetivo geral dos experimentos e um comentário sobre o que foi alcançado.

Material e métodos

Informações suficientes devem ser fornecidas no texto ou por referência a artigos em periódicos geralmente disponíveis para permitir que o trabalho seja repetido.

Esta seção deve fornecer detalhes suficientes para a reprodução dos resultados. Protocolos para novos métodos devem ser incluídos, mas protocolos bem estabelecidos podem simplesmente ser referenciados. Encorajamos os autores a enviar, como arquivos separados, protocolos detalhados para métodos mais novos ou menos bem estabelecidos. Estes serão vinculados ao artigo e estarão totalmente acessíveis.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados de forma clara e concisa. Tabelas e figuras devem ser usadas somente quando necessário para a compreensão efetiva dos dados. A seção Resultados deve fornecer resultados de todos os experimentos necessários para apoiar as conclusões do artigo. Não há limite de palavras específico para esta seção, mas não deve ser incluída uma descrição de experimentos que sejam periféricos à mensagem principal do artigo e que desviem o foco do artigo. A seção pode ser dividida em subseções, cada uma com um subtítulo conciso. Grandes conjuntos de dados, incluindo dados brutos, devem ser enviados como arquivos suplementares; estes são publicados on-line vinculados ao artigo. A seção Resultados deve ser escrita no passado. Em algumas situações, pode ser desejável combinar Resultados e Discussão em uma única seção.

Discussão

O objetivo da Discussão é identificar resultados novos e relevantes e relacioná-los com o conhecimento existente. Informações fornecidas em outras partes do texto, especialmente em Resultados, podem ser citadas, mas todos os resultados não devem ser repetidos em detalhes na Discussão. A Discussão deve explicitar as principais conclusões e interpretações do trabalho, incluindo alguma explicação sobre o significado dessas conclusões. Como as conclusões afetam as premissas e modelos existentes no campo? Como pesquisas futuras podem se basear nessas observações? Quais são os principais experimentos que devem ser feitos? A discussão deve ser concisa e bem argumentada. Se necessário, os Resultados e a Discussão podem ser combinados em uma seção.

Agradecimentos

Quando apropriado, reconheça brevemente a assistência técnica, conselhos e contribuições de colegas. As pessoas que contribuíram para o trabalho, mas não se

enquadram nos critérios para autores, devem ser listadas nos Agradecimentos, juntamente com suas contribuições. As doações de animais, células ou reagentes também devem ser reconhecidas. Você também deve garantir que qualquer pessoa mencionada nos Agradecimentos concorde em receber esse nome. O apoio financeiro para a pesquisa e bolsas deve ser reconhecido nesta seção (agência e número da bolsa).

Figuras

As figuras devem ser submetidas em versão de alta resolução (600 dpi). Certifique-se de que os arquivos estejam em conformidade com nossas Diretrizes para Preparação de Figuras ao preparar suas figuras para produção.

Se o manuscrito tiver blots, os autores devem enviar o original uncropped blots como material suplementar. Essas manchas não cortadas devem conter as anotações do filme e a escada indicando o peso molecular da proteína.

Lembre-se de identificar os borrões, as bandas e a figura a que correspondem.

Referências

Apenas manuscritos publicados ou aceitos devem ser incluídos na lista de referências. Resumos de reuniões, conferências ou trabalhos que foram submetidos, mas ainda não aceitos, não devem ser citados. A citação limitada de trabalhos inéditos deve ser incluída apenas no corpo do texto. Todas as comunicações pessoais devem ser apoiadas por uma carta dos autores relevantes. Os autores são responsáveis pela exatidão e integridade de suas referências e pela citação correta do texto. Sempre que possível, devem ser citadas as referências facilmente disponíveis em inglês.

O BJMBR utiliza o método de citação numerada (citação-sequência). As referências são listadas e numeradas na ordem em que aparecem no texto. No texto, as citações devem ser indicadas pelo número de referência entre parênteses. Várias citações dentro de um único conjunto de parênteses devem ser separadas por vírgulas sem espaço (1,5,7). Onde houver mais de três citações sequenciais, elas devem ser fornecidas como um intervalo (4-9).

Como todas as referências serão vinculadas eletronicamente (doi), se possível, aos artigos citados, a formatação adequada das referências é crucial. Para todas as referências, **liste os primeiros 6 autores** seguidos de et al., Título, Revista (abreviação), Ano, Volume, Páginas completas.