



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
LEONARDO MAGALHÃES ANDRADE E SILVA

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO TECIDO PULMONAR EM CASOS FATAIS DE
COVID-19**

**Salvador
2022**

LEONARDO MAGALHÃES ANDRADE E SILVA

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO TECIDO PULMONAR EM CASOS FATAIS DE
COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Geraldo Gileno de Sá Oliveira

**Salvador
2022**

Dedico esse trabalho a minha avô materna, Marisa Magalhães de Almeida, por mostrar-me o mérito na diligência e cujo empenho inabalável irá sempre me gerar inspiração. A ela, devo o meu futuro.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de reservar essa seção a todos aqueles, que me proveram suporte durante a confecção desse trabalho. O apoio inestimável de todos foi, sem dúvidas, um determinante ímpar na qualidade do processo de aprendizagem que vivenciei nesse período. Guardo um carinho enorme e os tenho como pessoas queridas.

Em primeiro lugar, agradeço a meus pais, Paulo Andrade e Silva e Silvana Magalhães de Almeida, minha avô, Marisa Magalhães de Almeida, minha tia, Carolina Magalhães de Almeida e minha irmã, Nathalia Magalhães Andrade e Silva. Se é dito que o meio de convívio é capaz de exercer a mais profunda influência sobre o indivíduo, não tenho dúvidas do quão benéfico foi tê-los ao meu lado nesses 24 anos.

Agradeço à equipe do Laboratório de Patologia Estrutural e Molecular (LAPEM) do Instituto Gonçalo Moniz (IGM) por terem contribuído de forma ativa no começo da minha formação científica. Destaco, especialmente, Dr. Geraldo Gileno de Sá Oliveira, meu orientador, cujos ensinamentos irão perdurar por toda minha vida, pois moldaram o indivíduo que sou hoje, tanto na esfera acadêmica quanto como ser humano. Ainda, agradeço aos seletos membros da equipe com quem estive em contato íntimo ao logo dessa trajetória: João Victor Simões Castro Perrone, meu colega e grande amigo; Dr. Carlos Gustavo Regis da Silva, que sempre se demonstrou solícito e disposto a dar apoio; Dra. Lilian Verena da Silva Carvalho, que possibilitou minha capacitação para desenvolver o trabalho; Fabiana Santana Souza, amiga com quem estive junto desde o começo da iniciação científica.

Por fim, quero manifestar minha gratidão àqueles que permaneceram ao meu lado em todos os momentos, fossem eles de adversidade ou de jubilo. Meus inestimáveis colegas que tive a imensa sorte de relacionar-me quando ingressei no curso de Medicina, são eles: Marllus Robertos Cunha dos Santos, João Lucas Cabral Campos, Gabriel Vianna Pereira Aragão e João Victor Simões Castro Perrone. Agradeço-lhes por poder desfrutar da verdadeira essência da amizade.

“The body is a cell state in which every cell is a citizen. Disease is merely the conflict of the citizens of the state brought about by the action of external forces.”¹

Rudolf Virchow

RESUMO

Silva, LMA. Oliveira, GGSO. **Análise histopatológica do tecido pulmonar em casos fatais de COVID-19.** Trabalho de conclusão de curso, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Medicina). Salvador, Bahia, 2022.

INTRODUÇÃO: No início de 2020, o SARS-CoV-2 alcançou proporções globais e levou a instalação da pandemia, que foi responsável pela sobrecarga do sistema de saúde de diversos países e pelo óbito de milhares de indivíduos ao redor do mundo. Apesar dos esforços para produção de conhecimento básico da doença, os mecanismos de agravamento da COVID-19 no tecido pulmonar ainda não são totalmente compreendidos. **OBJETIVO:** O presente trabalho tem como principal finalidade explorar e descrever os mecanismos de lesão tecidual pulmonar em indivíduos que faleceram por COVID-19. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo exploratório de autópsias, em que foram inscrites uma amostra de conveniência 14 pacientes que faleceram com diagnóstico clínico-laboratorial de COVID-19. As amostras de tecido pulmonar foram obtidas através da técnica de autopsia minimamente invasiva guiada por ultrassom e foram processadas para histologia convencional. Todos os dados referentes aos pacientes foram coletados no sistema de prontuários eletrônicos de um centro de referência de COVID-19. **RESULTADOS:** Foram identificados sinais compatíveis com dano alveolar difuso em todos os casos avaliados. Os achados histopatológicos sugerem alterações citopáticas na morfologia e funcionalidade dos pneumócitos tipo 2, infiltrado inflamatório em grande parte dos casos, presença de trombos na microcirculação e início do processo de fibrose. Os dados laboratoriais mostram alterações em leucócitos e frações, e nas proteínas envolvidas no processo de coagulação. **CONCLUSÃO:** A avaliação dos aspectos histopatológicos do pulmão revelou um conjunto de alterações teciduais que provavelmente estão envolvidas nos mecanismos fisiopatológicos de agravamento em indivíduos que progridem para a forma severa da COVID-19 e vão a óbito.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Patologia

ABSTRACT

Silva, LMA. Oliveira, GGSO. **Histopathological analysis of lung tissue in fatal cases of COVID-19**. Course completion paper, Bahiana School of Medicine and Public Health (Medicine). Salvador, Bahia, 2022.

INTRODUCTION: In the early 2020s, SARS-CoV-2 reached global proportions and led to the establishment of a pandemic, which was responsible for overloading the healthcare system of several countries and the death of thousands of individuals around the world. Despite efforts to produce basic knowledge of the disease, the mechanisms of aggravation of COVID-19 in lung tissue are still not fully understood. **OBJECTIVES:** The main purpose of the present work is to explore and describe the mechanisms of lung tissue injury in individuals who died from COVID-19. **METHODS:** This is an exploratory autopsy study, in which a convenience sample of 14 patients who died with a clinical-laboratory diagnosis of COVID-19 were enrolled. Lung tissue samples were obtained using the ultrasound-guided minimally invasive autopsy technique and were processed for conventional histology. All patient data were collected from the electronic medical record system of a COVID-19 referral center. **RESULTS:** Signs compatible with diffuse alveolar damage were identified in all the cases that were evaluated. The histopathological findings suggest cytopathic alterations in the morphology and functionality of type 2 pneumocytes, inflammatory infiltrate in most cases, presence of thrombi in the microcirculation and the beginning of the fibrosis process. Laboratory data shown alterations in leukocytes and its fractions, and in proteins involved in the coagulation process. **CONCLUSION:** Evaluation of the histopathological aspects of the lung revealed several tissue changes that are likely involved in the pathophysiological mechanisms of aggravation in individuals who progress to the severe form of COVID-19 and go on to die.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Pathology

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO	10
2.1. Objetivo Geral	10
2.2. Objetivos Específicos	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	11
4. METODOLOGIA	14
4.1. Delineamento do Estudo.....	14
4.2. Pacientes inscritos	14
4.3. Coleta dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais	14
4.4. Coleta de amostras do tecido pulmonar	14
4.5. Processamento histológico	15
4.6. Análise estatística.....	15
4.7. Declaração de ética	15
5. RESULTADOS	16
5.1 Dados demográficos do casos fatais de COVID-19	16
5.2 Dados clínicos do casos fatais de COVID-19	17
5.3 Dados laboratoriais do casos fatais de COVID-19	20
5.4 Achados histopatológicos do tecido pulmonar em casos fatais de COVID-19.....	22
6. DISCUSSÃO	24
7. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES E FINANCIAMENTO	26
8. CONCLUSÃO.....	26
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
10. ANEXOS	33

1. INTRODUÇÃO

No final de 2019, surgiu em Wuhan, na China, uma epidemia de pneumonia atípica causada por um coronavírus ainda não catalogado ². Posteriormente, descobriu-se que o patógeno correspondia a uma nova espécie de coronavírus, sendo denominado de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), capaz de causar a doença chamada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ^{2,3}. A partir de Wuhan, o SARS-CoV-2 disseminou-se ao redor do globo causando uma pandemia e tornando-se uma enorme fonte de preocupação para saúde pública, profissionais da saúde e a dimensão biopsicossocial dos indivíduos da sociedade ^{4,5}. Até 11 de junho de 2021, a pandemia já resultou na infecção de 175.172.767 pessoas e em 3.780.167 casos de morte, sendo 10% desses casos de infecção e 13% dos casos de morte no Brasil ⁶.

A infecção exibe um amplo espectro clínico, variando desde casos assintomáticos e manifestações brandas, até a forma mais severa da doença, caracterizada pela síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) devido ao dano alveolar difuso (DAD) causado pelo vírus e pela resposta imune do hospedeiro ⁷⁻⁹. Apesar de sua baixa letalidade geral, a sua alta transmissibilidade contribuiu para um grande número de infectados e alta taxa de mortalidade, com ênfase nos grupos de risco, como idosos e indivíduos com outras comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidade etc.), em que a letalidade da doença é significativamente maior ^{10,11}. Os pacientes que desenvolvem as formas mais graves da doença requerem internamento hospitalar, ventilação mecânica e tratamento intensivo ¹²⁻¹⁴. Eles, frequentemente, exibem lesões endoteliais que favorecem trombooses ^{15,16}, podem desenvolver infecções secundárias, por bactérias e fungos, ¹⁷ e são submetidos ao tratamento com várias drogas (antibióticos, vasopressores etc.) ¹³, que é capaz de levar à deterioração do quadro clínico.

Apesar dos rápidos avanços na compreensão do vírus, sua epidemiologia e o manejo clínico da doença, ainda existem limitações e lacunas no conhecimento sobre a natureza das lesões teciduais e os mecanismos de agravamento e morte na COVID-19, especialmente na perspectiva regional do estado da Bahia. Ao longo da história, autópsia tem sido usada como uma ferramenta vantajosa para uso em diversas finalidades, incluindo: a) o estabelecimento de correlações anatomoclínicas, e com isso o desenvolvimento científico, b) melhoria da qualidade do tratamento médico, c) o estudo de doenças novas, e d) o treinamento médico ^{18,19}. A cerca de duas décadas, uma técnica denominada “autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassom” vem sendo utilizada com sucesso para o estudo de várias doenças, pois oferece consistentemente menos riscos de exposição do profissional ao patógeno, que os métodos de

autópsia convencionais ²⁰. Em nosso laboratório, foi estabelecido um grupo técnico para a realização de autópsias minimamente invasivas guiadas por ultrassonografia em casos fatais de COVID-19, em que serão coletados fragmentos de pulmão. As autópsias permitirão uma melhor caracterização das lesões associadas à COVID-19 através da identificação de alterações histológicas envolvidas nos casos mais graves da doença, ou em consequência ao tratamento, e deverão fornecer informações úteis para o atual panorama de conhecimento sobre a doença. A execução do trabalho poderá ter um impacto imediato no ajuste do tratamento de casos graves da COVID-19 no Estado da Bahia.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Ampliar o conhecimento fisiopatológico a respeito das lesões teciduais no pulmão em casos fatais de COVID-19.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de indivíduos que sofreram desfecho fatal por complicações da COVID-19;
- Caracterizar por histologia convencional as lesões causadas pela COVID-19 no parênquima pulmonar em casos fatais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) é um vírus envelopado de fita de RNA simples positiva do gênero dos Betacoronavírus capaz de infectar e causar doença no ser humano²¹. O seu genoma codifica as proteínas estruturais S (Spike), M (Membrane), N (Nucleocapsid) e E (Envelope) que compõem o vírion, além das proteínas não estruturais responsáveis pelas alterações da maquinaria celular do hospedeiro e patogenicidade do vírus²². A proteína S, presente na face externa do envelope viral, é responsável pela adesão e entrada do vírus na célula hospedeira mediante interação com receptores. Inicialmente, suspeitava-se que a molécula Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) pudesse estar funcionando como seu receptor, dada a semelhança genética do novo coronavírus com o SARS-CoV^{23,24}; sendo confirmado mais tarde por Lekto *et al.*²⁵. Apesar de interagirem com o mesmo receptor, a proteína S do SARS-CoV-2 se liga com 10 a 20 vezes mais afinidade à ECA2 do que a sua contraparte no SARS-CoV, o que talvez possa, em parte, explicar sua maior transmissibilidade^{26,27}. Portanto, naturalmente, se levanta a hipótese de que tecidos que expressam ACE2 (pulmão, trato gastrointestinal, coração, testículos etc.) estariam suscetíveis ao vírus e sofreriam as repercussões da infecção. Contudo, o grau de expressão de ACE2 e de infecção no tecido aparentemente não constituem uma relação linear, sugerindo que outros fatores podem estar em jogo influenciando a migração, afinidade e lesão em outros tecidos²⁸.

O SARS-CoV-2 é capaz de causar a COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), uma doença com amplo espectro de apresentação clínica e sintomas predominantemente respiratórios¹¹. Estima-se que em torno de 42,5% dos indivíduos infectados permanecem assintomáticos durante todo o curso da infecção, contudo, levando em conta a heterogeneidade metodológica dos estudos e seus resultados, ainda há incerteza quanto a informação^{29,30}. Dentre os indivíduos que tornam-se sintomáticos, 81% desenvolvem a forma branda, 14% a forma severa e 5% são pacientes críticos, sendo que a taxa de letalidade da COVID-19 gira em torno de 2,3%¹¹. O tempo de incubação do SARS-CoV-2 possui uma mediana de 4 a 5 dias após a exposição ao patógeno^{31,32}. Os sintomas da COVID-19 e sua frequência entre os indivíduos doentes constituem-se, respectivamente, de tosse (50%), febre >38°C (43%), mialgia (36%), cefaleia (34%), dispneia (29%), dor de garganta (20%), diarreia (19%), vômito (12%) e anosmia (<10%)⁷. Quando há evolução para a forma severa da doença, a apresentação mais comum é a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), em que o paciente cursa com insuficiência respiratória por conta da presença de líquido nos espaços alveolares, levando à hipoxemia grave^{12,33,34}.

Na análise histológica do pulmão, a SARA é caracterizada por dano alveolar difuso (DAD) e pode ser dividida em duas fases: (i) exsudativa e (ii) proliferativa ³⁵. (i) Em decorrência da lesão tecidual em endotélio e células epiteliais, há aumento significativo da permeabilidade capilar, resultando no extravasamento de líquido para o espaço intersticial (edema intersticial) e, posteriormente, à luz alveolar ^{36,37}. Esse líquido, considerado exsudativo, é rico em fibrina e acaba por se depositar na parede dos alvéolos junto aos restos celulares, levando a formação de um achado histológico chamado de membrana hialina ³⁶. Concomitantemente, há migração de outras células do sistema imune para o sítio da lesão, que contribuem para a exacerbação do processo inflamatório e lesão epitelial dos pneumócitos que compõem a parede alveolar ³⁴. Portanto, considerando todas as alterações patológicas da SARA, notadamente: formação de membrana hialina, espessamento de septos por edema intersticial e infiltrado leucocitário, líquido no espaço alveolar e hiperplasia de pneumócitos tipo 2, ocorre um prejuízo grave no processo de trocas gasosas, que é potencialmente fatal ao paciente se cuidados intensivos não forem fornecidos a curto prazo ¹³. (ii) Por outro lado, a fase proliferativa é marcada pela proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, que começam a depositar matriz extracelular, como colágeno, e levar ao remodelamento tecidual, frequentemente visto como aglomerados de tecido fibroso ^{38,39}.

Os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentam a forma severa da COVID-19 frequentemente desenvolvem um quadro de insuficiência respiratória que é compatível com os critérios diagnósticos da SARA ^{13,40}. Um dos primeiros estudos de patologia pulmonar em casos de COVID-19 envolveu a autopsia de um paciente que faleceu por SARA; os autores fizeram histologia convencional e descreveram a presença exsudato formação de membrana hialina, descamação de pneumócitos, infiltrado inflamatório mononuclear, células sinciciais multinucleadas nos espaços alveolares mostrando alterações citopáticas ⁴¹. Outro estudo que realizou a autopsia de pulmão com quatro pacientes falecidos por COVID-19 mostrou heterogeneidade entre os achados histológicos, em que apenas um dos casos houve um grande conjunto de alterações mais avançadas; os achados envolviam presença de membrana hialina em alguns espaços, grandes áreas de hemorragia interalveolar e formação de agrupamentos de fibrina, septos alveolares com aumento de células estromais, fibrina e células mononucleares ⁴². Duarte-Neto *et al.* coletaram amostras de tecido pulmonar de 10 casos fatais de COVID-19 utilizando a técnica de autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassom; todos os pacientes mostraram sinais de DAD com intenso exsudato alveolar e membrana hialina, edema septal e infiltrado linfocitário moderado a brando; além disso, os pneumócitos exibiram alterações pleomórficas, como: citoplasma alargado e distorcido, núcleo aumentado, nucléolo eosinofílico

e descamação epitelial, sugestivos dos efeitos citopático do SARS-CoV-2 ⁴³. Merdji *et al.* descreveram as alterações histopatológicas de forma cronológica em pacientes com COVID-19 que faleceram por SARA; foi visto que o tempo de estabelecimento das alterações teciduais estavam intimamente relacionadas à evolução da SARA ⁴⁴.

Apesar da convergência de informações relacionadas às alterações histopatológicas em casos fatais de COVID-19, os artigos ainda trazem conhecimentos fragmentários a respeito do tópico. Cruzar e associar essas informações às alterações histológicas em uma mesma amostra pode nos ajudar a elucidar os possíveis mecanismos patogênicos da lesão e talvez abrir oportunidade para novos alvos terapêuticos. Ademais, nenhum estudo desse caráter foi realizado no estado da Bahia e, dada as diferenças fenotípicas e de prevalência de comorbidades entre a Bahia e outros locais, o projeto pode contribuir imensamente sob uma perspectiva regional.

4. METODOLOGIA

4.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo exploratório de autópsias em seres humanos.

4.2. Pacientes inscritos

O estudo utiliza uma amostra de conveniência de 14 pacientes que possuíam o diagnóstico clínico e laboratorial de COVID-19 e que faleceram em decorrência de complicações da doença. Para serem incluídos no estudo, foi necessário que a família, ou responsáveis legais, do falecido assinassem um termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a inclusão no estudo e realização dos procedimentos. Todos os pacientes foram provenientes do Instituto Couto Maia e Hospital Espanhol, ambos da rede pública do Estado da Bahia e designados como Centros de Referência para a situação específica da COVID-19 com ampla infraestrutura e corpo clínico. O diagnóstico laboratorial foi confirmado através da técnica de RT-PCR a partir de amostras do swab nasofaríngeo dos pacientes.

4.3. Coleta dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais

A coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos 14 casos fatais de COVID-19 foi feita de forma retrospectiva a partir da revisão do sistema de prontuários médicos eletrônicos do Instituto Couto Maia, Salvador, Bahia, entre novembro de 2021 e março de 2022. Como dados demográficos, foram obtidas as informações a respeito da idade, sexo, raça, estado civil, nível escolaridade e procedência dos casos. No dados clínicos, foram coletadas informações acerca das manifestações clínicas apresentadas durante o curso da doença, informações cronológicas (tempo de doença, internamento, enfermagem e UTI), hábitos de vida, comorbidades, causas dos óbitos de cada caso e uso de medicamentos. Em dados laboratoriais, foram incluídas as informações referentes à concentração de leucócitos, proporção de linfócitos, proporção de neutrófilos segmentados, contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina e valor de RNI. Os dados coletados foram registrados em tabelas no software Microsoft Excel, versão 2019. A coleta de dados foi realizada sob a orientação e supervisão de Dr^a Lílian Verena da Silva Carvalho, médica infectologista e membro da equipe hospitalar do projeto, e em colaboração com o estudante de iniciação científica João Victor Simões Castro Perrone que também faz parte da equipe do presente projeto.

4.4. Coleta de amostras do tecido pulmonar

As amostras do tecido pulmonar foram coletadas utilizando a técnica de autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassonografia (AMI-GU) que foi realizada por patologistas com treinamento em radiologia intervencionista. Foram obtidos em torno de 6 fragmentos de cada quadrante (superior medial, superior lateral, inferior medial e inferior

lateral) dos dois pulmões através de punção transcutânea usando-se uma agulha guia coaxial com calibre 13G e dispositivos Tru-Cut com a agulha 14g, conforme método previamente descrito ⁴⁵.

4.5. Processamento histológico

Os fragmentos do tecido pulmonar utilizados para o estudo histológico foram colocados em tubos separados e rotulados contendo solução de paraformaldeído 4%, sendo fixados por 24-48h à temperatura ambiente. Em seguida, lavados com água e acondicionados em cassetes para processamento histológico em solução de álcool 70%. Posteriormente, os fragmentos foram embebidos em parafina e seccionados com 3-4 μm de espessura e coradas em hematoxilina e eosina. A análise das lâminas foi feita visando a identificação, estimativa da intensidade e da extensão dos achados histopatológicos observados.

4.6. Análise estatística

Para a análise estatística, foi empregado o software GraphPad Prism versão 9.3.1 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com). As variáveis categóricas foram descritas em números absolutos (porcentagem) e as variáveis contínuas em média (desvio padrão) ou em mediana (intervalo interquartil), a depender do seu tipo de distribuição. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para averiguar o pressuposto de normalidade das variáveis quantitativas contínuas. O teste de hipóteses one-way ANOVA foi utilizado para comparar as médias de mais de dois grupos, seguido do teste *post hoc* de Tukey para múltiplas comparações. Na análise de hipóteses, foi adotado um nível de significância $\alpha=0.05$. A diferença entre grupos foi considerada significativa quando valor de p foi <0.05 .

4.7. Declaração de ética

O projeto de pesquisa “guarda-chuva” “Análise da estrutura histológica e expressão gênica pulmonar em casos fatais de COVID-19” foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Número do parecer: 4.526.485 (**vide anexos**).

5. RESULTADOS

O estudo foi realizado a partir de uma amostra de 14 pacientes falecidos com diagnóstico clínico-laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 no Instituto Couto Maia (ICOM), Salvador-BA. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes foram obtidos a partir da análise do sistema de prontuários eletrônicos do ICOM. Os corpos dos pacientes foram submetidos à autópsia minimamente invasiva por ultrassonografia para a coleta de fragmentos de pulmão para posterior análise histopatológica. O tempo entre a morte e a realização das autópsias variou de 6 a 10 horas

5.1 Dados demográficos do casos fatais de COVID-19

Os dados demográficos do presente estudo são mostrados na Tabela 1. A idade dos pacientes variou entre 37 e 82 anos, sendo a mediana e intervalo interquartil (ITQ) 59,5 e 11,8 anos, respectivamente. Uma percentagem de 71,4% (n=10) dos casos eram do sexo masculino e 100% (n=14) se autodeclararam pardos. Quanto ao estado civil, 50% (n=7), 35,7% (n=5), 7% (n=1) e 7% (n=1) eram casados, solteiros, viúvo e divorciado, respectivamente. Os pacientes tinham os seguintes graus de escolaridade: a) ensino fundamental incompleto 28,5% (n=4), ensino fundamental completo 7% (n=1), ensino médio incompleto, 7% (n=1), ensino médio completo 28,5% (n=4) e ensino superior completo 28,5% (n=4). Todos os pacientes procediam do Estado da Bahia, sendo 8 casos de Salvador e um caso de cada um dos municípios: Monte Santo, Inhambupe, Conceição do Jacuípe, Santo Amaro, Simões Filho e Lauro de Freitas.

Tabela 1 - Dados demográficos de casos fatais de COVID-19 (N=14) provenientes de um centro de referência para COVID-19, Salvador, Bahia (2021).

Idade (anos) - mediana (IQT)	60.5 (15)
Sexo masculino - n. (%)	
<i>Masculino</i>	10 (71,4)
<i>Feminino</i>	4 (28,6)
Raça - n. (%)	
<i>Branca</i>	0
<i>Parda</i>	14 (100)
<i>Negra</i>	0
Estado civil - n. (%)	
<i>Solteiro</i>	5 (35,7)
<i>Casado</i>	7 (50)
<i>Divorciado</i>	1 (7)
<i>Viúvo</i>	1 (7)
Escolaridade - n. (%)	
<i>Ensino fundamental incompleto</i>	4 (28,5)
<i>Ensino fundamental completo</i>	1 (7)
<i>Ensino médio incompleto</i>	1 (7)
<i>Ensino médio completo</i>	4 (28,5)
<i>Ensino superior completo</i>	4 (28,5)
Procedência - n. (%)	
<i>Salvador</i>	8 (57,1)
<i>Monte Santo</i>	1 (7)
<i>Inhambupe</i>	1 (7)
<i>Conceição do Jacuípe</i>	1 (7)
<i>Santo Amaro</i>	1 (7)
<i>Simões Filho</i>	1 (7)
<i>Lauro de Freitas</i>	1 (7)

Fonte: Instituto Couto Maia (ICOM). As variáveis de distribuição normal foram expressas em médias \pm desvio padrão e as de distribuição não-normal em mediana (intervalo interquartil). DP = Desvio padrão; ITQ = Intervalo interquartil. n. = Número absoluto.

5.2 Dados clínicos do casos fatais de COVID-19

Ao longo do curso da doença, a dispneia foi o sintoma relacionado ao aparelho respiratório mais frequente, referido por 85,7% (n=12), seguido pela tosse em 50% (n=7) e rinorreia em 7% (n=1) pacientes (Tabela 2). Outros sintomas como expectoração, congestão nasal, dor pleurítica e hemoptise não foram relatados. Em relação a outros sintomas, foram relatados febre (71,4%, n=10), inapetência (7%, n=1), mialgia (7%, n=1), episódios de êmese (28,5%, n=4) e náusea 7% (n=1). Quanto a sintomas neurológicos, a cefaleia foi mencionada

por 21,4% (n=3) indivíduos, e ageusia e anosmia referidas por apenas um paciente cada (Tabela 2).

O tempo total de doença, desde início de sintomas até o óbito, variou de 10 a 46 dias, sendo a mediana de 20 dias e intervalo interquartil de 11,5. O intervalo entre o início dos sintomas e o momento do internamento variou de 4 a 10 dias, com uma mediana e intervalo interquartil de 7,5 dias e 2, respectivamente. O intervalo de tempo entre o internamento no ICOM e o óbito foi de 2 a 37 dias, sendo a mediana de 11 dias e intervalo interquartil de 9,5 dias. Quando já internados, apenas 5 casos permaneceram pelo menos 1 dia na enfermaria, enquanto os outros foram admitidos diretamente na unidade de terapia intensiva (UTI); o tempo de enfermaria variou de 1 a 3 dias, com mediana e intervalo interquartil de 1,5 e 1,75, respectivamente. O tempo de UTI, desde a admissão na unidade até o óbito, correspondeu a um intervalo de 2 a 37 dias, com uma mediana de 10,5 dias e intervalo interquartil de 8,75 (Tabela 2).

Em relação aos hábitos de vida dos casos estudados, apenas 14,2% (n=2) relataram tabagismo e 7% (1) etilismo. Na história médica pregressa dos indivíduos, a comorbidade mais frequente foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (64,2%, n=9); seguida por obesidade (42,8%, n=6), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) (35,7%, n=5) e doença renal crônica (DRC) (7%, n=1) (Tabela 2).

As causas de morte, descritas pelos médicos clínicos nos atestados de óbito, foram as seguintes: a) insuficiência respiratória aguda (IRA) (50%, n=7), b) choque séptico (21,4%, n=3), c) choque obstrutivo secundário a um tromboembolismo pulmonar (7,1%, n=1), d) hipopotassemia secundária a insuficiência renal aguda (7,1%, n=1), choque hipovolêmico (7,1%, n=1) e choque cardiogênico secundário a uma insuficiência cardíaca congestiva prévia (7,1%) (Tabela 2).

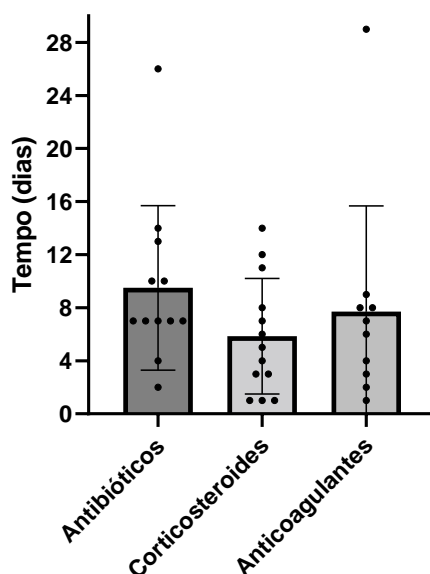
No decorrer do internamento, uma proporção significativa de pacientes foi tratada com antibióticos, corticosteroides ou anticoagulantes (Tabela 2). O tratamento com antibióticos foi realizado em 10 pacientes em algum momento do internamento. Esses pacientes receberam antibióticos de forma empírica ou para combater uma infecção já confirmada laboratorialmente por uma média de 9,5 dias. Além disso, 13 pacientes foram tratados com corticosteroides por uma média de 5,8 dias. Finalmente, 10 indivíduos foram medicados com drogas anticoagulantes por um período médio de 7,7 dias (Figura 1).

Tabela 2 - Dados clínicos de casos fatais de COVID-19 (N=14) provenientes de um centro de referência para COVID-19, Salvador, Bahia (2021).

Manifestações clínicas - n. (%)	
<i>Dispneia</i>	12 (85,7)
<i>Tosse</i>	7 (50)
<i>Rinorreia</i>	1 (7)
<i>Febre</i>	10 (71,4)
<i>Inapetência</i>	1 (7)
<i>Mialgia</i>	1 (7)
<i>Êmese</i>	4 (28,5)
<i>Náusea</i>	1 (7)
<i>Cefaleia</i>	3 (21,4)
<i>Ageusia</i>	1 (7)
<i>Anosmia</i>	1 (7)
Informações cronológicas (dias) - mediana (IQT)	
<i>Tempo de doença</i>	20 (11,5)
<i>Intervalo entre início de sintomas e internamento</i>	7,5 (2)
<i>Tempo de internamento</i>	11 (9,5)
<i>Tempo de enfermaria</i>	1,5 (1,75)*
<i>Tempo de UTI</i>	10,5 (8,75)
Hábitos de vida - n. (%)	
<i>Tabagismo</i>	2 (14,2)
<i>Etilismo</i>	1 (7,1)
Comorbidades - n. (%)	
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	9 (64,2)
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	5 (35,7)
<i>Obesidade</i>	6 (42,8)
<i>Doença renal crônica</i>	1 (7,1)
Causas do óbito - n. (%)	
<i>Insuficiência respiratória aguda</i>	7 (50)
<i>Choque séptico</i>	3 (21,4)
<i>Tromboembolismo pulmonar</i>	1 (7,1)
<i>Insuficiência renal aguda</i>	1 (7,1)
<i>Choque hipovolêmico</i>	1 (7,1)
<i>Choque cardiogênico</i>	1 (7,1)
Uso de medicamentos - n. (%)	
<i>Antibióticos</i>	12 (85,7)
<i>Corticosteroides</i>	13 (92,8)
<i>Anticoagulantes</i>	10 (71,4)

Fonte: Instituto Couto Maia (ICOM). As variáveis de distribuição normal foram expressas em médias \pm desvio padrão e as de distribuição não-normal em mediana (intervalo interquartil). DP = Desvio padrão; ITQ = Intervalo interquartil. n. = Número absoluto. * Correspondente a uma amostra de 5 casos.

Figura 1 – Tempo de uso de medicamentos dos casos fatais de COVID-19 (N=14) provenientes de um centro de referência para COVID-19, Salvador, Bahia (2021).



Fonte: Instituto Couto Maia (ICOM). Os valores são expressos em médias \pm desvio padrão. Cada círculo cheio representa o dado de cada caso.

5.3 Dados laboratoriais do casos fatais de COVID-19

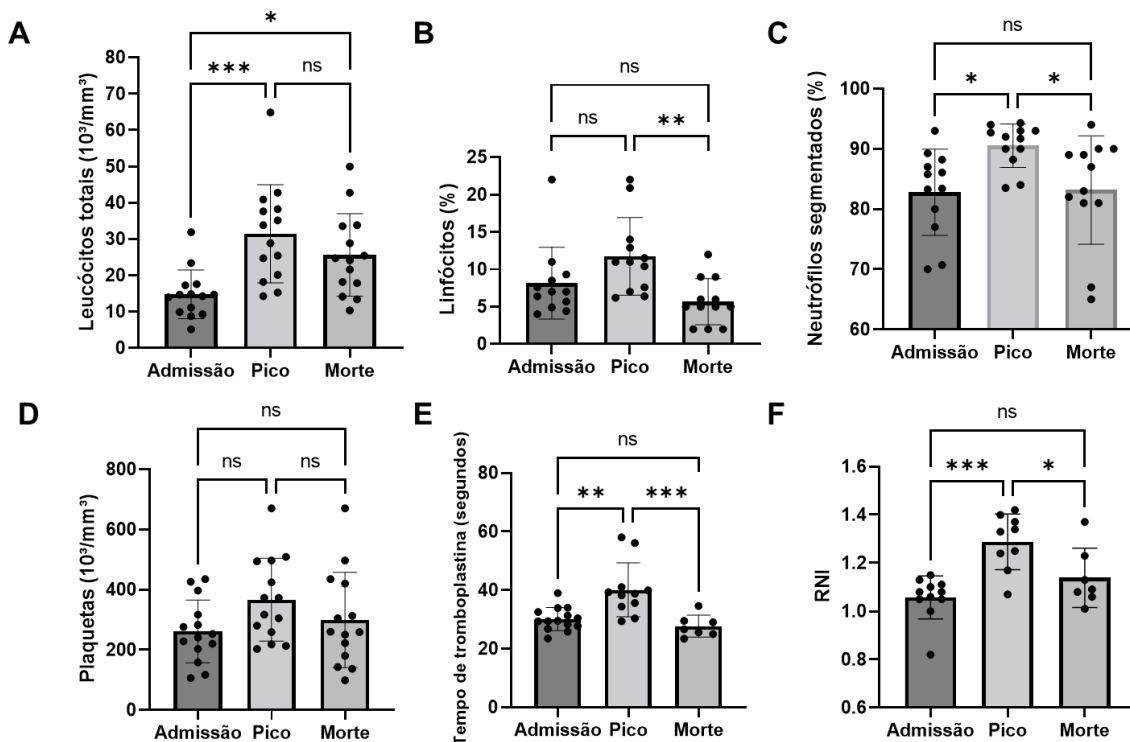
Durante o tempo de permanência no hospital, os pacientes foram submetidos diariamente à coleta de amostras de sangue para realização das análises laboratoriais de bioquímica e de populações celulares. Por estarem ligados à fisiopatologia da forma severa da COVID-19, serão apresentados os dados dos leucócitos totais, da proporção de linfócitos, da proporção de neutrófilos segmentados, da concentração de plaquetas, do tempo de tromboplastina e do valor de RNI. Os dados foram organizados com base nos seguintes momentos: de admissão do paciente ao instituto, no valor de pico da variável e no dia do óbito.

Observou-se que a média dos leucócitos totais nos três momentos encontrou-se acima do limite superior de normalidade, sendo que as concentrações eram significativamente maiores no nível de pico e no dia do óbito quando comparados com os níveis na admissão (Gráfico A, Figura 2). A proporção de linfócitos estava abaixo do limite inferior de normalidade nos três momentos e que, no geral, o nível de linfopenia na admissão não foi significativamente diferente do nível de pico dos linfócitos (Gráfico B, Figura 2). A média da proporção de neutrófilos segmentados estava acima do valor superior de normalidade nos três momentos, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores no momento da

admissão e no momento de morte, enquanto o momento de pico apresentou valores maiores que ambos. (Gráfico C, Figura 2).

A média de concentração das plaquetas nos três momentos estava dentro dos limites de normalidade, apesar de alguns casos apresentarem a anormalidade, e não houve diferença significativa entre os momentos (Gráfico D, Figura 2). Em relação ao tempo de tromboplastina, a sua média no momento de admissão e no dia de óbito estavam dentro da faixa de normalidade e não foram significativamente diferentes entre si, contudo, foram significativamente menores que o nível de pico, o qual estava um pouco acima do limite superior de normalidade (Gráfico E, Figura 2). Por fim, as médias do valor de RNI nos três momentos estavam acima da faixa de normalidade, e o momento de pico apresentou níveis significativamente maiores que os de admissão e o do dia de óbito, que não foram diferentes entre si. (Gráfico F, Figura 2).

Figura 2 – Dados laboratoriais dos casos fatais de COVID-19 (N=14) provenientes de um centro de referência, Salvador, Bahia (2021).



Fonte: Instituto Couto Maia (ICOM). Os resultados foram agrupados em três momentos: dia da admissão no ICOM, valores máximos alcançados durante a hospitalização (pico) e dia do óbito. Os valores estão expressos em médias \pm desvio padrão. A análise estatística foi realizada por ANOVA unidirecional, seguida pelo teste de Tukey para múltiplas comparações. ns $p > 0.05$, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.0001$. Os valores de referência são os seguintes: concentração absoluta de leucócitos ($5-10 \times 10^3/\text{mm}^3$), percentagem de linfócitos (20-40%) e neutrófilos (40-60%), concentração de plaquetas ($200-500 \times 10^3/\text{mm}^3$), tempo de tromboplastina (30-40 segundos), valores de RNI (0,8-1,1).

5.4 Achados histopatológicos do tecido pulmonar em casos fatais de COVID-19

A análise histopatológica revelou extenso dano alveolar difuso (DAD) em todos os 14 casos avaliados. Os achados observados nas lâminas estão sumarizados na Tabela 3, ainda com algumas fotos representativas na Figura 3.

Ao avaliar o epitélio que compunha os alvéolos, observou-se que 85,7% (n=12) dos casos apresentavam hipertrofia e hiperplasia de pneumócitos tipo II e 78,5% (n=11) mostrou descamação dessas células para a luz alveolar, sinais citopáticos de infecção.

Acerca da morfologia dos septos interalveolares, foi observado infiltrado inflamatório em grande parte dos casos, 85,7% (n=12), seguida de fibrose em 57,1% (n=8) e, minoritariamente, edema septal, presente em 21,4% (n=3).

Quanto ao espaço intra-alveolar, notou-se uma frequência elevada de membrana hialina, de infiltrado inflamatório e de hemorragia dentre os casos avaliados, 78,5% (n=11), 64,2% (n=9) e 57,1% (n=8), respectivamente. Em menor frequência, também foi visto a presença de fibrose, 50% (n=7), e de edema alveolar, 28,5% (n=4), nas lâminas histológicas.

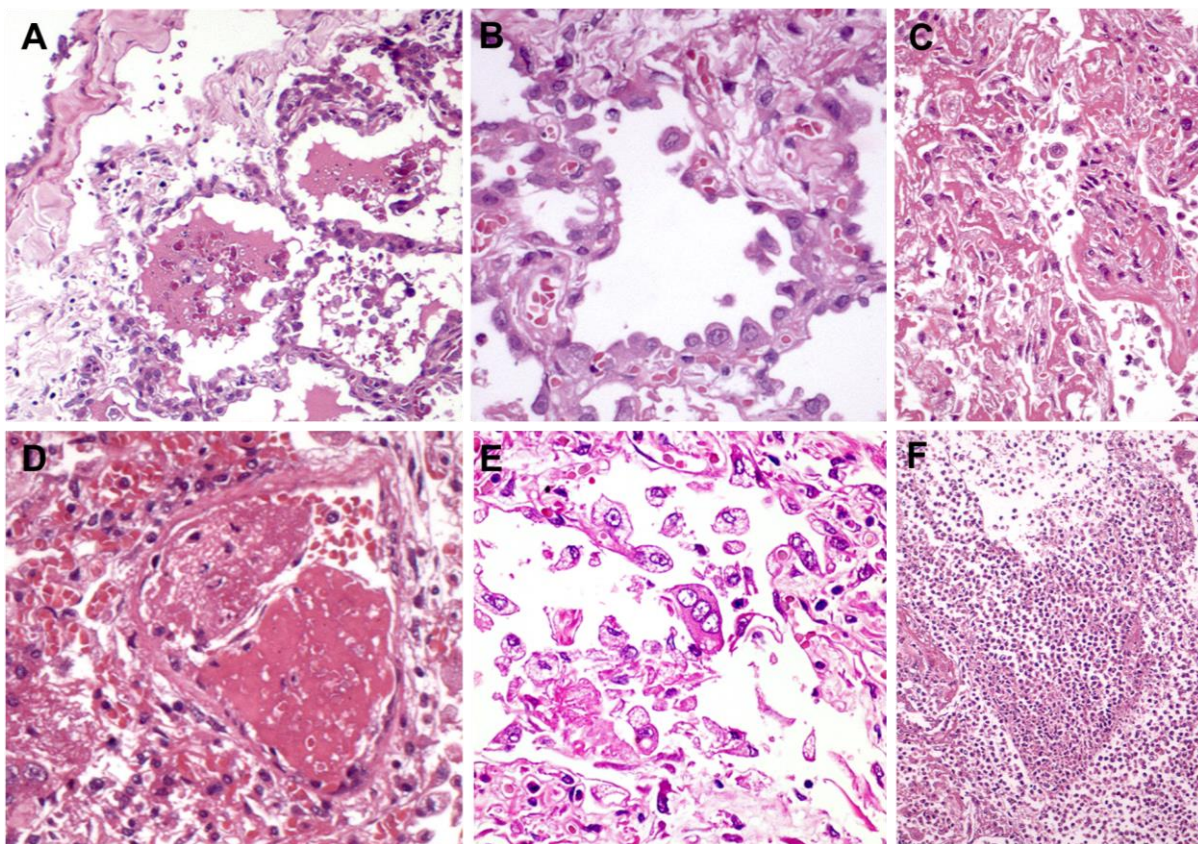
Por fim, quando houve o exame do espaço vascular, fora constatado a presença de sinais compatíveis com congestão em capilares, arteríolas e vênulas e da existência de microtrombos e trombos na circulação, em 64,2% (n=9) e 42,8% (n=6), respectivamente.

Tabela 3 - Achados histopatológicos do tecido pulmonar de casos fatais de COVID-19

Congestão vascular	9 (64,2)
Descamação de pneumócitos	11 (78,5)
Hiperplasia e hipertrofia de pneumócitos tipo II	12 (85,7)
Edema septal	3 (21,4)
Edema alveolar	4 (28,5)
Infiltrado inflamatório septal	12 (85,7)
Infiltrado inflamatório intra-alveolar	9 (64,2)
Membrana hialina	11 (78,5)
Hemorragia intra-alveolar	8 (57,1)
Fibrose septal	8 (57,1)
Fibrose intra-alveolar	7 (50)
Trombose e microtrombos	6 (42,8)

Fonte: Instituto Gonçalo Muniz (IGM). A ocorrência de cada achado histopatológico foi expressa por meio de forma absoluta em quantos casos esteve presente e sua frequência relativa em porcentagem entre parênteses.

Figura 3 – Lâminas histológicas do tecido pulmonar de casos fatais de COVID-19 (N=14) provenientes de um centro de referência de COVID-19, Salvador, Bahia (2021).



Fonte: Instituto Couto Maia (ICOM). A) Caso 02: Presença de membrana hialina, exsudato em luz alveolar, hipertrofia e hiperplasia de pneumócitos tipo 2. B) Caso 05: Presença de espessamento de septo alveolar, hipertrofia e hiperplasia de pneumócitos tipo 2. C) Caso 07: Presença de membrana hialina e infiltrado linfocítico extenso. D) Caso 03: Presença de trombo em arteríola e infiltrado linfocítico. E) Presença de células multinucleadas. F) Presença de extenso infiltrado linfocítico.

6. DISCUSSÃO

O presente trabalho reuniu dados clínico-demográficos e histopatológicos de um conjunto de 14 casos de indivíduos que faleceram em decorrência de complicações da COVID-19. Com o intuito de elucidar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desfecho fatal da doença, foram realizadas autopsias minimamente invasivas para obtenção de fragmentos do tecido pulmonar. Apesar da existência de grandes publicações internacionais acerca do assunto, o presente estudo ganha relevância quando visto sob a ótica da perspectiva regional, afinal, já é sabido a respeito da influência do ambiente e do *pool* gênico populacional sobre a dinâmica de doenças ⁴⁶.

A análise do tecido pulmonar dos 14 casos fatais de COVID-19 por histologia convencional revelou sinais compatíveis com dano alveolar difuso (DAD). O dano alveolar difuso constitui uma resposta tecidual a um conjunto de agentes lesivos e é caracterizado por comprometimento difuso da integridade endotelial e do epitélio alveolar, levando a uma série de alterações histológicas ^{47,48}. A síndrome da angústia respiratória aguda, uma forma de insuficiência respiratória potencialmente fatal, possui como marco histológico o dano alveolar difuso⁴⁹. A COVID-19, em sua forma severa, costuma manifestar-se, quase na totalidade dos casos, como a síndrome da angústia respiratória aguda ^{50,51}, o que corrobora a presença de dano alveolar difuso em todos os casos avaliados. A partir da análise das lâminas de pulmão, nota-se que os casos exibiam achados característicos da fase exsudativa e fase proliferativa do DAD, ocorrendo de forma concomitante na maioria dos casos em diferentes proporções. Chama a atenção a baixa frequência de edema alveolar e edema septal, que previamente foram relatadas como sinal comum em casos fatais^{52,53}. Foi observado uma grande frequência de hiperplasia e hipertrofia de pneumócitos tipo 2 e descamação do epitélio alveolar entre os casos fatais. Provavelmente, esses achados são fruto das alterações morfológicas e funcionais, que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar nas células já comprometidas; como observado também por outros trabalhos experimentais⁵⁴⁻⁵⁷. Previamente, Giannis *et al* ⁵⁸ e Han *et al* ⁵⁹ reportaram que distúrbios de coagulação são relativamente comuns na COVID-19. Em consonância, observados que um dos pacientes veio a óbito por tromboembolismo pulmonar e os achados histológicos de trombos e microtrombos na circulação pulmonar estavam presentes em seis dos casos.

A mediana de idade da amostra mostrou-se discretamente menor daquela reportada em grandes estudos epidemiológicos nacionais e internacionais: Baqui *et al* ⁶⁰, em um trabalho feito no Brasil, referiu uma mediana de 65,3 anos e Yang *et al* ¹², em um estudo conduzido na China, apontou uma mediana de 64,6 anos, ambos sobre pacientes que vieram a falecer pela COVID-

19. A proporção de indivíduos do sexo masculino também foi semelhante quando comparamos com trabalhos de maior tamanho amostral^{12,14,60}. Esses dados corroboram a noção de que indivíduos com idade avançada, ou do sexo masculino, constituem uma porção significativa dos casos fatais de COVID-19.

Os sintomas respiratórios e sistêmicos foram os mais frequentes nos casos fatais de COVID-19. Matsunaga *et al*⁹ demonstrou que, em pacientes internados com a forma grave da doença, houve o predomínio de febre, tosse, fadiga, tosse produtiva e dispneia, sendo que a última foi um marco de diferença entre indivíduos com a forma severa e aqueles com a forma branda. De forma semelhante, Jin *et al*⁶¹ mostrou maior frequência dos sintomas supracitados em pacientes que faleceram por conta da COVID-19. No entanto, no presente trabalho, não foi observado uma frequência equiparável de tosse, expectoração e fadiga. Dado que as informações foram coletadas de forma retrospectiva em prontuários, é possível que a frequência de alguns sintomas esteja sendo subestimada. Por ser o sítio primário de infecção, e de abarcar o grupo de células com as quais o SARS-COV-2 tem maior tropismo, o sistema respiratório baixo, provavelmente, é aquele em que ocorrem as maiores repercussões teciduais pela infecção, gerando sintomas.

Levou cerca de uma semana para que os indivíduos fossem internados, desde o início de sintomas. Excetuando-se cinco pacientes, todos foram admitidos diretamente na unidade de terapia intensiva quando encaminhados ao centro de referência. Du *et al*⁶², em um estudo retrospectivo de 85 casos fatais, verificou um tempo de, em média, 10 dias entre o início dos sintomas e admissão ao hospital. Essa diferença pode ser atribuída a escolha, que correu de forma aleatória, de uma amostra com maior frequência de comorbidades, traduzindo-se em uma evolução precoce à forma severa da COVID-19. Em outro trabalho, agora com pacientes graves que não necessariamente vieram à óbito, o intervalo de tempo mencionado anteriormente foi, em média, de uma semana⁹.

Como limitações do trabalho, vale destacar o tamanho limitado da amostra, que correspondeu aos 14 casos estudados. Além disso, análise de prontuários foi feita de forma retrospectiva, nem todas as informações que nos interessavam constavam no registro ou, quando estavam presentes, por vezes não vinham suficientemente detalhadas. A coleta das amostras foi feita através da técnica de autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassom, que, apesar de apresentar um conjunto de vantagens no contexto da pandemia, possui algumas desvantagens, como: a qualidade da amostra é altamente operador-dependente, difícil visualização da lesão e, por vezes, falta de representatividade da amostra.

7. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES E FINANCIAMENTO

Os autores declaram não haver conflitos de interesse potenciais com respeito à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo. Os autores não receberam apoio financeiro para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

8. CONCLUSÃO

A partir da avaliação histopatológica do tecido pulmonar dos casos fatais, foi possível descrever um conjunto de alterações teciduais que certamente desempenham um papel ímpar na progressão do paciente de COVID-19 ao óbito. Os resultados do estudo não devem ser interpretados ou utilizados como um preditor de severidade ou de óbito para pacientes com a doença, pois o trabalho não foi desenhado para tal. Eles devem ser vistos como mais uma peça do quebra-cabeça, que contribui para com o conhecimento fisiopatológico, e de mecanismos de piora clínica, da COVID-19 em sua forma severa.

Em conclusão, o trabalho foi capaz de acrescentar, ao atual panorama científico da pandemia de COVID-19, informações a respeito dos mecanismos de lesão alveolar pelo SARS-CoV-2, principalmente sob a perspectiva do Estado da Bahia.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wirchow R. Cellular pathology: as based upon physiological and pathological histology. Twenty lectures delivered in the pathological institute of Berlin during the months of February, March and April. 1858;546.
2. Timeline of WHO's response to COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Garros D, Austin W, Dodek P. How Can I Survive This?: Coping During Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Chest*. 2021;159(4):1484–92.
5. Coelho CM, Suttiwan P, Arato N, Zsido AN. On the Nature of Fear and Anxiety Triggered by COVID-19. *Frontiers in Psychology*. 2020;11(February).
6. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(24):759–65.
8. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*. 2020;80(4):401–6.
9. Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, et al. Clinical Epidemiology of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan: Report of the COVID-19 Registry Japan. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;2019(Xx Xxxx):1–13.
10. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2):e16–25.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report

- of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(13):1239–42.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020;8(5):475–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 13. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(8):816–21.
 14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020;323:2052–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8.
 16. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29–30:100639.
 17. Clancy CJ, Hong Nguyen M. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: What can we expect? *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(10):2736–43.
 18. Yablok A. Let ' s Have a Parade! 2014;14(10):179–81.
 19. Gulczyński J, Izycka-Świeszewska E, Grzybiak M. Short history of the autopsy: Part II From the second half of the 16th century to contemporary times. *Polish Journal of Pathology*. 2010;61(3):169–75.
 20. Fariña J, Millana C, Fdez-Aceñero JM, Furió V, Aragoncillo P, Martín VG, et al. Ultrasonographic autopsy (echopsy): A new autopsy technique. *Virchows Archiv*. 2002;440(6):635–9.

21. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):155–70.
22. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(5):766–88.
23. Tanonaka K, Marunouchi T. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2016;147(2):120–1.
24. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
25. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):562–9.
26. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (1979)*. 2020;367(6483):1260–3.
27. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(9):e238–44.
28. Trypsteen W, Van Cleemput J, van Snippenberg W, Gerlo S, Vandekerckhove L. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS Pathogens*. 2020;16(10):1–26.
29. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020;584(7821):425–9.
30. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(5):655–62.
31. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1199–207.

32. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
34. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;5(1).
35. Nicholls J, Dong XP, Jiang G, Peiris M. SARS: Clinical virology and pathogenesis. *Respirology*. 2003;8:6–8.
36. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, Cajander S, Dorofte L, Ahlm C, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(45):15418–22.
37. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*. 2021;176(June 2020):106239.
38. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*. 2021;176(November 2020):106239.
39. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2021;(xxxx).
40. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;307(23):2526–33.
41. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2.
42. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*. 2020;33(6):1007–14.
43. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19

- patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186–97.
44. Merdji H, Mayeur S, Schenck M, Oulehri W, Clere-Jehl R, Cunat S, et al. Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Medicina Intensiva*. 2021;45(5):261–70.
 45. Monteiro RA de A, Duarte-Neto AN, da Silva LFF, de Oliveira EP, Filho JT, Dos Santos GAB, et al. Ultrasound-guided minimally invasive autopsies: A protocol for the study of pulmonary and systemic involvement of COVID-19. *Clinics*. 2020;75:1–2.
 46. Prohaska A, Racimo F, Schork AJ, Sikora M, Stern AJ, Ilardo M, et al. Human Disease Variation in the Light of Population Genomics. *Cell*. 2019;177(1):115–31.
 47. Katzenstein ALA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *American Journal of Pathology*. 1976;85(1):210–28.
 48. Kaarteenaho R, Kinnula V. Diffuse alveolar damage: A common phenomenon in progressive interstitial lung disorders. *Pulmonary Medicine*. 2011;2011.
 49. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest* [Internet]. 2007;132(1):50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-0104>
 50. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–43.
 51. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A global literature survey. *Critical Care*. 2020;24(1):1–4.
 52. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020;134(5):1977.
 53. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Modern Pathology*. 2021;34(8):1456–67.

54. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H, et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, united states. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(9):2005–15.
55. Zhu N, Wang W, Liu Z, Liang C, Wang W, Ye F, et al. Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelial cells. *Nature Communications* [Internet]. 2020;11(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17796-z>
56. Santana MF, Pinto RA de A, Marcon BH, de Medeiros LCAS, de Morais TBDN, Dias LC, et al. Pathological findings and morphologic correlation of the lungs of autopsied patients with sars-cov-2 infection in the Brazilian Amazon using transmission electron microscopy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:1–7.
57. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, Munnink BBO, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science (1979)*. 2020;368(6494):1012–5.
58. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2020;127(March):104362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
59. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Liu F, Wu KL, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1116–20.
60. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health* [Internet]. 2020;8(8):e1018–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30285-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0)
61. Jin M, Lu Z, Zhang X, Wang Y, Wang J, Cai Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of fatal patients with COVID-19: a retrospective cohort study in Wuhan, China. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2021;21(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06585-8>
62. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(11):1372–9.

10. ANEXOS

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COVPEM - RESPOSTA IMUNOINFLAMATÓRIA IN SITU ASSOCIADA A FORMAS GRAVES DA COVID-19

Pesquisador: WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 5

CAAE: 30607920.3.0000.0040

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB
Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.526.485

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1689700_E2.pdf, de 19/01/2021).

INTRODUÇÃO

Há poucas informações sobre as alterações nos sítios de lesão dos órgãos afetados pela COVID-19 e isso constitui uma grande limitação para a concepção de terapêuticas adequadas e para a definição de testes que indiquem precocemente o risco de progressão para doença grave. Os relatos presentes na literatura científica, um de necrópsia e outro de biópsias, de pacientes com COVID-19 mostram um infiltrado inflamatório intersticial linfocitário com hiperplasia e alterações citopáticas virais em pneumócitos (1)(2). Dados preliminares de quatro casos autopsiados no HCFMUSP mostram dano alveolar difuso exsudativo, lesão citopática epitelial difusa, mínima resposta linfocitária e pneumonia supurativa, sugerindo relevante coinfeção por bactérias. Esses dados mostram que as alterações associadas ao COVID-19 apresentam um espectro variado. Há evidências de que as alterações inflamatórias no pulmão estejam associadas a diminuição da quantidade de células CD4+ e CD8+ no sangue periférico, elevados níveis de IL-17 e proporção de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.526.485

células CD8 com grânulos de perforina. Adicionalmente, há desestruturação do tecido linfóide esplênico, revelando o caráter sistêmico da doença (1). Propomos neste estudo, a realização de necrópsias minimamente invasivas (3) em pacientes que forem a óbito em decorrência de COVID-19 e coleta de amostras do pulmão, coração, fígado, baço, rim, linfonodos, intestino e músculo esquelético. Fragmentos de tecido desses órgãos serão coletados em condições que permitam a utilização em estudos morfológicos e moleculares, incluindo imunohistoquímica, microscopia eletrônica, estudo da expressão gênica em larga escala e microdissecção a laser para exame da expressão gênica em regiões definidas. Serão identificados os compartimentos subcelulares dos pneumócitos lesados, as populações celulares envolvidas na resposta ao vírus, e será traçado o perfil de expressão tecidual de citocinas inflamatórias e outras moléculas envolvidas no processo. O estudo desse material contribuirá para a caracterização das lesões associadas a COVID-19. Espera-se com esses estudos demonstrar a gravidade das lesões em diferentes órgão e tecidos, identificar potenciais mecanismos de lesão associada a COVID-19, elucidar comorbidades que, especificamente, possam contribuir para os desfechos fatais, incluindo eventuais efeitos colaterais associados às terapias adotadas. A proposta conta com uma equipe multidisciplinar constituída por dois patologistas, clínicos, radiologistas, biólogos e histotecnologistas com experiência em anatomia patológica, biologia molecular, imunologia, biologia de sistemas. Pelo menos 10 necropsias minimamente invasivas serão realizadas no curso do projeto. Os resultados das análises histológicas serão liberados em tempo real na página do Instituto Gonçalo Moniz, para informação imediata da comunidade medico-científica, possibilitando eventuais adequações terapêuticas.

METODOLOGIA

a) Pacientes e amostras: Trata-se de uma amostra de conveniência incluindo pelo menos 10 pacientes falecidos com o diagnóstico de COVID-19, do Hospital Couto Maia e Hospital Espanhol, ambos da rede pública do Estado da Bahia e designado com Centros de Referência para a situação específica da COVID-19 com ampla infra-estrutura e corpo clínico preparado para a assistência aos pacientes com COVID-19); 10 pacientes falecidos com o diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda e 10 pacientes que foram a óbito por morte violenta ou outras causas que não COVID19, do Instituto Médico Legal Nina Rodrigues do Estado da Bahia, que familiares ou responsáveis legais tenham consentido com a participação no estudo, para coleta de tecidos por agulha pós-morte. Fragmentos de baço, fígado, linfonodo axilar ou cervical, pulmão e rim serão coletadas por técnica de biópsia transcutânea minimamente invasiva por agulha de calibre 14-gauge, guiada por

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.526.485

ultrassom.

b) **Necrópsia Minimamente Invasiva Guiada Por ultrassom:** As NMI-US serão realizadas por radiologistas com treinamento em radiologia intervencionista ou sob supervisão destes. Os fragmentos dos órgãos a serem estudados serão obtidos por meio de punção com agulha de 14-gauge (cerca de 1,6 mm de diâmetro interno) e terão entre 2-4cm de comprimento.

c) **Histologia convencional:** Os fragmentos de tecido coletados para estudos histológicos serão fixados em solução de paraformaldeído 4% de 24-48h à temperatura ambiente. Fragmentos de tecido serão acondicionados em cassetes de processamento histológico em solução de álcool 70%. Em seguida, serão embebidos em parafina e seccionados com 3-4 m de espessura e coradas em hematoxilina e eosina. Análise das alterações teciduais será feita por pelo menos dois patologistas para identificação, estimativa da intensidade e classificação dos infiltrados inflamatórios, granuloma (agregado focal de quarto ou mais macrófagos epitelióides), presença de inclusões virais, fibrose e degeneração celular.

d) **Microscopia eletrônica:** Fragmentos de 1 a 3 mm³ de tecidos serão fixados em glutaraldeído a 2,5% em tampão cacodilato de sódio 0,2M, pH 7,4, pós-fixadas de tetróxido de ósmio e incluídas em resina. Secções de tecidos serão feitas em cortes semifinos, com 0,5 a 1,0 µm e cortes ultrafinos, com 60 a 90 nm. A análise será feita para fins de localização de partícula viral no tecido e/ou célula, bem como avaliar alterações significativas em nível subcelular das células infectadas. Hibridização in situ: Técnica de RNA scope será realizada para pesquisa de sítios de interação entre coronavírus e células produtoras de citocinas pro- e antiinflamatórias, a partir dos fragmentos de tecido previamente coletados para estudos histológicos, seccionados a 3-4 m de espessura em lâminas preparadas com solução adesiva.

e) **Microdissecção a laser:** Áreas de interação entre coronavírus e células residentes de tecidos, áreas de granuloma ou infiltrados inflamatórios importantes que forem identificados na análise morfológica serão microdissecados do tecido para pesquisa de perfil genético de citocinas, quimiocinas ou proteínas de interesse.

f) **Análise transcriptômica:** Amostras de tecidos serão coletadas em 1mL trizol e armazenadas em nitrogênio líquido. Posterior extração de RNA será realizada utilizando kit de extração RNAeasy (Qiagen) seguindo as instruções do fabricante. O material será submetido a sequenciamento por técnica de RNA-seq.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes falecidos por COVID-19 em que a família tenha concedido permissão para participação

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.526.485

no estudo.

Indivíduos falecidos por morte violenta ou outras causas, sendo COVID-19 ou não, submetidos ao exame de verificação de óbito (SVO) do Instituto de Medicina Legal do Estado da Bahia, que a família tenha concedido permissão para participação no estudo.

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Definir marcadores de desfecho de formas graves e morte em pacientes com COVID-19 pelo estudo das lesões teciduais.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Organizar um programa de necropsias minimamente invasivas em pacientes que forem a óbito por COVID-19 em Salvador, Bahia;
- b) Identificar e descrever as alterações nos tecidos do pulmão, coração, fígado, baço, rim, linfonodos, intestino e músculo esquelético associadas a COVID-19;
- c) Definir as populações celulares, citocinas, outras moléculas inflamatórias potencialmente na gravidade da doença;
- d) Correlacionar os dados clínicos, com as alterações morfológicas e moleculares como base para redirecionamento das estratégias terapêuticas e definição de marcadores biológicos de desfecho da doença.
- e) Formação de uma equipe habilitada para dar suporte de estudos morfológicos em situação de agravos emergentes e reemergentes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**RISCOS**

A autópsia minimamente invasiva é um procedimento que limita os riscos decorrentes da coleta de amostras de órgãos internos dos cadáveres. O procedimento precisa obedecer às diretrizes hospitalares já definidas para o tratamento dos cadáveres. Este procedimento tem sido utilizado com segurança em epidemias causadas por vírus de alto risco como HIV, da febre amarela e recentemente, COVID-19 (3)(4). Um dos colaboradores deste projeto tem importante experiência e contribuição científica na área.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.526.485

BENEFÍCIOS

A execução deste projeto permitirá:

- a) Criação de um grupo técnico multidisciplinar capaz de atuar na coleta e processamento de amostras teciduais humanas em condições de emergência e re-emergência de doenças infecciosas graves e fatais. Isso permitirá a rápida mobilização e obtenção de informações para o diagnóstico e redirecionamento terapêutico e prevenção de óbitos;
- b) Produção de informações em tempo real sobre a natureza das lesões relacionadas a gravidade e ao óbito de pacientes que poderão ser utilizadas para melhor adequação das condutas terapêuticas;
- c) Criação de um banco de amostras de material dos sítios das lesões, possibilitando estudos sobre patogênese e mecanismos de doença e gravidade;
- d) Formação de recursos humanos: participam no estudo pós doutorandos, doutorandos e alunos dos vários níveis de formação científica, permitindo a replicação de conhecimento e disponibilidade de indivíduos capacitados para atuação em condições semelhantes a que vivenciamos no momento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 02

JUSTIFICATIVA: Este adendo tem por objeto a inclusão de Lillian Verena da Silva Carvalho colaboradora na execução do projeto COVPEM. Essa inclusão é necessária para aprimorar a logística de captação de prováveis participantes da pesquisa, uma vez que ela irá coordenar e auxiliar as equipes hospitalares na aplicação de TCLE, assim como fará comunicação de óbito para a equipe laboratorial e de coleta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.526.485

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos nos documentos da emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_168970_0_E2.pdf	19/01/2021 11:04:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVPEMFAPESBPROJETO_19012021.docx	19/01/2021 11:03:11	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Outros	ADENDO_AO_PROJETO_COVPEM_inclusao_membro.docx	19/01/2021 11:02:00	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Outros	Carta_resposta_CONEP_1409.pdf	14/09/2020 16:55:00	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVPEMFAPESBPROJETO_28_08_2020.pdf	31/08/2020 11:32:09	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Outros	ADENDO_AO_PROJETO_COVPEM_IMLNRv202008.docx	24/08/2020 17:09:09	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_anuencia_IML.pdf	24/08/2020 17:07:10	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Orçamento	COVPEMFAPESBORCAMENTO.pdf	08/04/2020 12:21:48	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVPEMFAPESBPROJETO.pdf	08/04/2020 12:21:32	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de	COVPEMTCLEBXPOSMORTE.docx	08/04/2020	WASHINGTON LUIS	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.526.485

Assentimento / Justificativa de Ausência	COVPEMTCLEBXPOSMORTE.docx	12-20:34	CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOCAROLINE.pdf	08/04/2020 12:19:56	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de concordância	DECLARACAOESPANHOL.pdf	08/04/2020 12:18:29	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOBADARO.pdf	08/04/2020 12:17:05	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOJONATHAN.pdf	08/04/2020 12:16:44	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOJEANNE.pdf	08/04/2020 12:15:14	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOISADORA.pdf	08/04/2020 12:15:03	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOFREITAS.pdf	08/04/2020 12:14:50	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	COVPEM2020CEPFOLHA.pdf	08/04/2020 12:11:14	WASHINGTON LUIS CONRADO DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 05 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

