



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

WANUSKA MUNIQUE PORTUGAL

WANUSKA MUNIQUE PORTUGAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Engenharia de Alimentos da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de **1** Bacharel em Engenharia de Alimentos.

Recife, 2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologias Energéticas e Nucleares. Área de concentração: Aplicações de Radioisótopos na Agricultura e Meio Ambiente.

Assessor: Prof. Dr. Elvis Joacir de França

Assessor: Profa. Dra. Giselda Bezerra Correia Neves

□

□

Recife

2022

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Catálogo na fonte
Bibliotecária Maria Luiza de Moura Ferreira, CRB-4 / 1469

P853b

Portugal, Wanuska Munique.

Biomonitorização de oligoelementos e elementos traços em sangue de pacientes infectados por COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva / Wanuska Munique Portugal. - 2022.

100 folhas, il.; tab.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Joacir de França.

Coorientadora: Profa. Dra. Giselda Bezerra Correia Neves.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, 2022.

Inclui Referências e Apêndices.

1. Energia Nuclear. 2. Coronavírus. 3. Biomonitorização. 4. Oligoelementos.

5. Pernambuco. I. França, Elvis Joacir de (Orientador). II. Neves, Giselda Bezerra Correia (Coorientadora). III. Título.

UFPE

621.4837 DD (22. ed.)

BCTG/2022-309

Aprovada em: 24 / 03 / 2022.

111

□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

□

Agradeço a todos que contribuíram para a excelência desse trabalho.

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ coronavírus; biomonitorização; oligoelementos; Pernambuco.

From its inception at the end of 2019 to the first half of 2022, the new Coronavirus (SARS-CoV-2) has infected more than 400,000,000 people and caused almost 6,000,000 deaths. The virus promotes a respiratory distress syndrome, as well as deleterious inflammation in the kidneys, brain and vascular system. It is still observed the needs for more research to evaluate the disease nature and dynamics in the organisms, mainly in patients hospitalized in intensive care unit. Even with the intense scientific productivity, there is still little information on the distribution of essential and toxic chemical elements and their relationship with pre-existing diseases and patient immunity. Thus, this study aimed at the monitoring the concentrations of trace elements and non-essential trace elements in whole blood of patients with COVID-19 during hospitalization in the Intensive Care Unit. Sampling was carried out in hospitalized patients during the routine clinical analysis, in which blood was directly transferred to Falcon centrifuge tubes for the chemical treatment after 24 hours of resting in the laminar flow hood. The chemical element solubilization was finalized in ultrasound bath by means of 3 hours cycles. The chemical analyses were performed by Graphite Furnace - GFAAS and Flame Atomic Absorption Spectrometry – FAAS, after dilution of analytical blank and sample solutions. For a major part of patients, there was a reduction of chemical elements contents in blood according to the hospitalization days, in which a pattern for declining the concentrations of non-essential chemical elements was detected. Compared to the literature data, the patients with severe COVID-19 demonstrated alteration in the chemical element profile, suggesting the biomonitoring as an interesting tool for the follow-up of comorbidities.

□□□□ □□□□coronavirus; biomonitoring; trace elements. Pernambuco.

-
-
-
-
-
-
-

Figura 1 –	Fluxograma das etapas da pesquisa científica	38
Figura 2 –	Hospital Otávio de Freitas	39
Figura 3 –	Localização do Hospital Otávio de Freitas	40
Figura 4 –	Tubo com 2 ml de ácido nítrico	42
Figura 5 –	Paramentação para coleta	42
Figura 6 –	Retorno das amostras após a coleta	44
Figura 7 –	Banho de ultrassom utilizado para o tratamento químico das amostras	44
Figura 8 –	Espectrofotômetro de absorção atômica VARIAN AA240Z (Zeeman) com forno de grafite GTA 120	46
Figura 9 –	Equipamento SpectrAA 220 da Varian/Agilent	47
Figura 10 –	Concentração de cobre (Cu) em µg/dL dos pacientes analisados	56
Figura 11 –	Biomonitoração de Cu (concentrações em µg/dL) de alguns pacientes analisados em diferentes dias de internação	57
Figura 12 –	Concentração de zinco (Zn) em µg/100mL dos pacientes analisados	58
Figura 13 –	Biomonitoração de Zn (concentrações em µg/100mL) de alguns pacientes analisados em diferentes dias de internação	58
Figura 14 –	Concentração de ferro (Fe) em mg/100mL dos pacientes analisados	59
Figura 15 –	Biomonitoração de ferro (concentrações em mg/100mL) do paciente 24 internado entre os dias 26 e 29 de outubro	60
Figura 16 –	Concentração de níquel (Ni) em ng/mL dos pacientes analisados	61
Figura 17 –	Concentração de manganês (Mn) em µg/L dos pacientes analisados	62

Figura 18 – Biomonitoração de Mn (concentrações em µg/dL) de alguns	62
pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 19 – Concentração de chumbo (Pb) em µg/L dos pacientes	63
analisados	
Figura 20 – Biomonitoração de Pb (concentrações em µg/dL) de alguns	64
pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 21 – Concentração média de cobalto (Co) em ng/mL dos pacientes	64
analisados	
Figura 22 – Biomonitoração de cobalto (concentrações em ng/mL) de alguns	65
pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 23 – Concentrações médias em µg/L de prata (Ag) dos pacientes	66
analisados	
Figura 24 – Biomonitoração de prata (concentrações em µg/L) de alguns	67
pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 25 – Concentrações médias em ng/mL de molibdênio (Mo) dos	68
pacientes analisados	
Figura 26 – Biomonitoração de molibdênio (concentrações em ng/mL) de	68
alguns pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 27 – Concentrações médias em ng/mL de alumínio (Al)	69
Figura 28 – Biomonitoração de alumínio (concentrações em µg/L) de alguns	70
pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 29 – Concentrações médias em ng/mL de cádmio (Cd) em pacientes	71
internados no HOF	
Figura 30 – Biomonitoração de cádmio (concentrações em ng/mL) de alguns	71
pacientes analisados em diferentes dias de internação	
Figura 31 – Concentrações médias em ng/mL de arsênio (As) em pacientes	72
internados no HOF	

Figura 33 – Biomonitoração de vanádio (concentrações em $\mu\text{g/L}$) de alguns 74
pacientes analisados em diferentes dias de internação



Tabela 1 – Oligoelementos de importância para saúde humana	33
Tabela 2 – Parâmetros utilizados nas análises por GFAAS	46
Tabela 3 – Características sociodemográficas dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público – Recife (PE), 2021	50
Tabela 4 – Características clínicas dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público – Recife (PE), 2021	51
Tabela 5 – Demais características clínicas dos pacientes internados em UTI de um hospital público – Recife (PE), 2021	53

Índice

1	Introdução	13
2	Objetivos e Escopo	16
2.1	CORONAVÍRUS	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA	18
2.3	BIOMONITORAÇÃO	19
2.4	ELEMENTOS TRAÇOS	20
2.4.1	Objetivos e Escopo	21
2.4.2	Objetivos e Escopo	22
2.4.3	Objetivos e Escopo	23
2.4.4	Objetivos e Escopo	24
2.4.5	Objetivos e Escopo	25
2.4.6	Objetivos e Escopo	26
2.4.7	Objetivos e Escopo	28
2.4.8	Objetivos e Escopo	29
2.4.9	Objetivos e Escopo	30
2.4.10	Objetivos e Escopo	31
2.4.11	Objetivos e Escopo	31
2.4.12	Objetivos e Escopo	32
2.4.13	Objetivos e Escopo	33
2.5	ANÁLISE QUÍMICA	35
3	Metodologia	38
3.1	HOSPITAL PARCEIRO	39
3.2	AMOSTRAGEM E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS	40
3.2.1	Objetivos e Escopo	41
3.2.1.1	Critérios de Inclusão	41

[illegible]

1 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

□

Oligoelementos, ou elementos traços, são elementos químicos como cálcio, magnésio, sódio, potássio, fósforo, zinco, ferro, cobre, manganês, cromo, selênio e iodo, de pequeno peso molecular, sendo estabelecidos como catalisadores no metabolismo das reações enzimáticas dos seres vivos. Podem estar presentes no organismo em quantidades na faixa de $\mu\text{g L}^{-1}$, porém suas funções são imprescindíveis ao funcionamento do organismo (MONTEIRO, 2017).

Alterações químicas decorrentes de eventos adversos ao organismo são acompanhadas a partir da técnica de biomonitorização, definida como o uso sistemático das respostas dos órgãos para avaliar as variações ocorridas no ambiente, geralmente causadas por ações antropogênicas (KUNO et al., 2010). Alguns estudos evidenciam uma possível relação entre a pandemia de COVID-19 e as mudanças climáticas. Beyer et al. (2021), por exemplo, ao analisar a distribuição de morcegos desde 1900 até os dias atuais, afirmaram que a emissão de gases do efeito estufa no último século favoreceu a migração de cerca de 40 espécies de morcegos para a província de Yunnan. Com isso, reuniu-se aproximadamente 100 tipos de coronavírus na área.

Dentre esses novos tipos de coronavírus, encontra-se o Cov-2, o qual promove uma síndrome da angústia respiratória e inflamações deletérias nos rins, cérebro e sistema vascular. O quadro clínico da doença é similar ao de outras viroses respiratórias já existentes, tendo como principais sintomas nos casos leves febre, cansaço e tosse seca. Já nos casos mais graves (cerca de 5%), os pacientes podem apresentar sangramento pulmonar, dispneia, insuficiência renal e linfopenia grave. A única maneira de diagnosticar a doença é por meio da pesquisa do vírus por reação em cadeia da polimerase com material coletado por *swab* nasal (STRABELLI; UIP, 2020). Sua disseminação foi rápida e a principal forma de transmissão é pelas vias aéreas de pessoa para pessoa ou tocando em superfícies contaminadas e depois levando o patógeno aos olhos, nariz, boca ou ouvidos (KAVANAGH et al., 2020).

Atualmente, a doença pode ser dividida em três fases:

- Fase 1: Momento no qual ocorre a replicação viral, em que os sintomas geralmente são leves e inespecíficos, se confundindo, por exemplo, com gripe e podendo ser também totalmente assintomático. Acredita-

se que o vírus adentra nas células, utilizando a enzima conversora da angiotensina. Os receptores dessa enzima estão presentes no intestino delgado, pulmões, endotélio vascular, pele, miocárdio, bulbo olfativo, tronco cerebral e córtex. Se o indivíduo conseguir manter a infecção limitada nesse momento, a recuperação e o prognóstico são promissores (GIANNIS et al., 2020).

- Fase 2: Também chamada de fase inflamatória. É o momento da multiplicação do vírus e inflamação nos pulmões, pneumonia viral, tosse e febre de início, podendo evoluir para uma hiperinflamação sistêmica (GIANNIS et al., 2020).
- Fase 3: Ocorre em uma minoria, que apresenta o estágio mais avançado e grave da doença com a manifestação de uma síndrome sistêmica de hiperinflamação (GIANNIS et al., 2020).

A principal atuação do vírus é nos pulmões, promovendo um processo inflamatório importante. Os indivíduos podem apresentar desde a forma assintomática até as mais graves, nas quais é necessário o suporte ventilatório (SMITH, 2020). No sistema respiratório, os alvéolos pulmonares são bastante comprometidos, o que resulta em uma troca gasosa insuficiente, já que, nesses locais, ocorre a hematose. Pode haver trombose generalizada com uma microangiopatia, resultando em acidose respiratória por um mecanismo de compensação tendo em vista a dificuldade do funcionamento dos alvéolos (WAN et al., 2020).

No sistema cardiovascular, os pacientes podem apresentar miocardite com aumento da troponina, respondendo a mais uma cascata de processos inflamatórios nas células especializadas do coração. Casos de trombose venosa e arterial também são vistos em pacientes portadores da COVID-19 (ACKERMANN et al., 2020). Dessa maneira, são considerados grupos de risco as pessoas portadoras de patologias como a hipertensão, a diabetes e cardiopatias. No caso da diabetes, não existe maior chance de contrair o vírus, sendo inclusive o risco, quando houver boa condução no trato do diabetes, o mesmo de indivíduos não diabéticos. No entanto, se há uma doença descontrolada, a capacidade do corpo de combater a infecção diminui muito. Este processo ocorre por haver um risco aumentado para a cetoacidose diabética que compromete os níveis de

eletrólitos, elementos essenciais para o combate de uma sepse, por exemplo (SHI et al., 2020).

No caso da hipertensão há uma teoria, ainda não comprovada, de que os medicamentos anti-hipertensivos favoreceriam a disseminação do novo coronavírus. No momento atual está em processo um estudo científico sobre as drogas inibidoras da enzima de conversão da angiotensina (BARJUD, 2020).

Com isso, cerca de 30 elementos químicos presentes no organismo humano poderão ser alterados após a infecção com o novo coronavírus. A partir de ferramentas estatísticas multivariadas poderão ser analisadas possíveis correlações, sinergias e antagonismos. Pode-se citar o fato da importância da manutenção do nível de cromo nos tecidos de portadores de diabetes (tipo 2) (PEREIRA & MUNIZ, 2012). Esta enfermidade pode ser agravada com a alteração do elemento químico supracitado em decorrência da COVID-19.

Até o momento, não há relatos na literatura especializada sobre perfis de elementos químicos de pacientes doentes com COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva, o que demonstra o ineditismo da pesquisa a ser desenvolvida. Com isso, propõe-se uma análise prática e direta para fomentar pesquisas de tratamentos alternativos com o redirecionamento e desenvolvimento de novos fármacos. Por isso, o objetivo desta pesquisa foi monitorar as concentrações de oligoelementos e elementos traço essenciais e não essenciais em sangue de pacientes portadores da COVID-19 durante internação em Unidade de Terapia Intensiva. Como objetivos secundários, têm-se:

- Descrever o perfil epidemiológico dos grupos de estudo;
- Aplicar um protocolo seguro para a coleta de amostras de sangue de pacientes com COVID-19 para estudos de biomonitoração humana em UTIs de hospitais;
- Quantificar a quantidade total de Cu, Zn, Fe, Ni, Mn, Pb, Co, Ag, Mo, Al, Cd, As e V nas amostras de sangue total por Espectrometria de Absorção Atômica com a conseguinte otimização das análises químicas e estabelecimento de protocolo apropriado; e
- Aplicar técnicas estatísticas multivariadas para estudos de correlação e de agrupamentos, incluindo variáveis clínicas convencionais utilizadas na monitoração dos pacientes.

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada sobre casos de pneumonia, de causa desconhecida, detectados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Em 7 de janeiro de 2020, cientistas chineses isolaram uma nova cepa de Coronavírus (SARS-CoV-2) e realizaram o sequenciamento genético, denominando-o como causador da COVID-19 (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2020).

Três tipos de coronavírus foram identificados nas últimas décadas na China como a causa de surtos das seguintes doenças em larga escala: Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), Síndrome Respiratória no Oriente Médio (SROM) e Síndrome da Diarreia Aguda Suína (SDAS). SRAG e SROM surgiram em 2003 e 2012, respectivamente, e causaram uma pandemia mundial que matou milhares de vidas humanas, enquanto a SDAS atingiu a indústria suína em 2017, alertando para um possível surto do coronavírus em escala mundial (FAN et al., 2019).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada sobre casos de pneumonia, de causa desconhecida, detectados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Em 07 de janeiro de 2020,

cientistas chineses isolaram uma nova cepa de Coronavírus (SARS-CoV-2) e realizaram o sequenciamento genético, denominando-o causador da COVID-19 (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2020).

O desenvolvimento social trouxe mudanças comportamentais e novos patógenos, surgindo, então, diversas doenças, notadamente as infectocontagiosas. Nesse contexto, ganha uma visibilidade social muito grande uma infecção viral da família coronavírus. Para a elaboração de novos protocolos, atualização dos existentes e adequação das práticas profissionais novas abordagens científicas precisam ser realizadas (XU et al., 2020).

O conhecimento sobre as características do vírus com relação à propagação entre as pessoas, a gravidade da doença, a proteção de seres susceptíveis e o tratamento dos pacientes está em constante atualização. O atual conhecimento indica que a disseminação viral ocorre entre humanos, de pessoa a pessoa, de forma rápida. O agente tem como principal forma de transmissão as vias aéreas, principalmente por aerossóis gerados por gotículas respiratórias durante a fala, tosse e espirros em curta distância. A sobrevivência do vírus vai depender do meio que favoreça sua manutenção no ambiente (KAVANAGH et al., 2020).

A infecção pelo novo coronavírus pode causar desde quadros clínicos assintomáticos, sintomáticos leves - incluindo coriza, odinofagia, tosse e febre (maioria dos infectados), até casos mais graves, podendo levar a pneumonia ou a dificuldades respiratórias. Mais raramente a doença pode ser fatal. Em poucos meses, a doença tomou a dimensão de pandemia, por sua facilidade de disseminação, trazendo consigo formas graves da doença (Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG), com muitos pacientes necessitando de ventilação mecânica e de dias de internação em UTI, tornando-se um grande desafio para os profissionais de saúde diante das demandas diversas desses pacientes e principalmente no estabelecimento de condutas e fluxos assistenciais diante do desconhecido (HOLLANDER; CARR, 2020).

O novo cenário diante da pandemia trouxe diversas dúvidas sobre as condutas que poderiam ser prestadas aos pacientes, principalmente os que apresentavam a forma grave da doença, que se caracteriza quase sempre por hipoxemia, insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica (DOLHNIKOFF et al., 2020).

Ao se disseminar rapidamente, uma das certezas é o desconhecimento do número real de casos, tanto os sintomáticos quanto, e especialmente, os assintomáticos, fato que traz ainda mais insegurança. Diante desse contexto, a Organização Mundial da Saúde está tentando conferir o máximo vigilância, experiência, sistemas, investigação de casos, rastreamento de contatos e pesquisas para o desenvolvimento de vacinas. Não obstante, somente a médio ou longo prazo ter-se-ão respostas para tantos questionamentos trazidos pela pandemia à sociedade (AQUINO et al., 2020).

Para além das questões sociais, as condições emocionais também precisam ser trazidas à luz das discussões, já que a maioria da população se tornou “refém” em algum momento dessa pandemia. A saúde mental também precisa ser levada em consideração, pois teremos que lidar com disfunções psíquicas, tendo aprofundamento da depressão e da ansiedade (CRUZ et al., 2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

É de suma importância a notificação epidemiológica em uma pandemia como a que se vivencia (COVID-19). Todos os países devem notificar/informar à Organização Mundial da Saúde (OMS) de maneira apropriada, precisa e em nível considerável de detalhamento, incluindo, sempre que possível, definições de caso, resultados laboratoriais, fonte e tipo de risco, número de casos e de óbitos e condições que afetam a propagação da doença. Todavia, é importante comunicar as medidas de saúde empregadas, bem como as dificuldades enfrentadas e solicitar o apoio necessário para responder à emergência em saúde pública de importância internacional (BRASIL, 2020).

Em 27 de fevereiro de 2022, a OMS registrou no mundo 433.139.235 casos confirmados de COVID-19, sendo que desse total, 5.939.137 foram óbitos (WHO, 2022a). O país com o maior número de casos é o Estados Unidos da América (EUA), totalizando, até 28 de fevereiro de 2022, 78.307.631 casos e acumulando 943.293 óbitos. Nesta mesma data referenciada, o Brasil também está bastante afetado, totalizando 28.787.620 casos confirmados e 649.333 óbitos (WHO, 2022b).

Fundamentado na experiência internacional, é possível conjecturar que aproximadamente 1% dos expostos ao SARS-CoV-2 serão pacientes assintomáticos e 80,9% dos expostos apresentarão manifestações clínicas leves. Este grupo pode

apresentar dores, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Esses sintomas geralmente são leves e começam gradualmente, não necessitando de hospitalização. Essas pessoas podem ser tratadas em casa e em cerca de 12,5 dias estarão recuperadas. Não obstante, é importante ressaltar que cerca de 20,0% dos casos podem necessitar de hospitalização, sendo assim 5,0% deles necessitariam de internação em Unidade de Terapia Intensiva e 2,3% precisariam de ventilação mecânica. Neste sentido, compreende-se que o aumento da velocidade de progressão da curva é diretamente proporcional ao aumento das necessidades de internação em Unidades de Terapia Intensiva em curto intervalo de tempo (RAFAEL et al., 2020).

Nunca enfrentada anteriormente por gestores governamentais atuais, a pandemia da COVID-19 tornou-se também em um impacto sanitário e econômico. Vários estudos indicam que pelo menos 17% a 35% dos pacientes adultos infectados com COVID-19 necessitam de internação em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) por apresentarem hipoxemia e insuficiência respiratória e até 91% dos pacientes em UTI tiveram a necessidade de receber ventilação mecânica. Consequentemente, ocorre um aumento da demanda de leitos hospitalares, especialmente em UTI. Tendo em vista esses percentuais elevados, tal demanda pode ocasionar colapso no sistema de saúde e contribui para o agravamento da situação que já é por si só crítica (WIERSINGA et al., 2021). Ainda, a pandemia encontra-se na fase de desenvolvimento de estudos, cujo conhecimento decorrente pode auxiliar em até novas situações, futuramente.

2.3 BIOMONITORIZAÇÃO

A biomonitorização é delineada como uma mensuração de produtos tóxicos, dos seus metabólitos ou uma molécula em amostras biológicas coletadas de seres humanos e/ou animais. Podem ser estudadas amostras de urina, fezes, sangue, cabelo, unhas dos pés e mãos, leite materno, ar expirado, tecido adiposo e de lavagem brônquica (PRASAD et al., 2016).

Esse processo de mensuração, nominado também de biomonitoração, é um método que se destina à avaliação da exposição humana às substâncias químicas ou aos efeitos dessa exposição por meio da determinação das concentrações

dessas substâncias. Para tanto, é fundamental a realização de comparações entre as informações obtidas com os valores de referência ou com os valores de uma população não exposta aos agentes. Isso contribui para a identificação dos possíveis riscos para a saúde dos indivíduos expostos, além de conduzir, caso necessário, às ações corretivas (CDC, 2015).

É necessário destacar que a biomonitorização humana é um importante instrumento de avaliação das concentrações de compostos em amostras biológicas, sendo exequível também a aplicação de biomarcadores que são objetivamente medidos como indicadores de processos fisiológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. A avaliação desses indicadores permite verificar a presença de metabólitos no organismo, além de auxiliar na compreensão do progresso ocasional de um desfecho em fase clínica ou subclínica. Esses indicadores, atualmente, também são utilizados em estudos de perfil epidemiológico (WASEEM; ARSHAD, 2016).

2.4 ELEMENTOS TRAÇOS

São encontrados diversos elementos no corpo humano divididos em dois grupos principais quanto à quantidade necessária para a sobrevivência: os macroelementos (os mais abundantes - cerca de 99% do peso corporal) e os microelementos (em que encontram as vitaminas e os oligoelementos correspondentes a 0,02% do peso corporal). Os elementos mais abundantes estão envolvidos em ligações covalentes e em manutenções eletrolíticas, além de serem importantes constituintes dos tecidos. Já os oligoelementos são responsáveis por desempenhar vários processos metabólicos (WADA, 2004).

Diversos autores elencam e estruturam os oligoelementos de diferentes formas, conforme as suas características ou o local onde se encontram em maior quantidade. A OMS, em 1973, agrupou estes elementos em três grupos de acordo com as suas características e importância: Elementos químicos essenciais (Zn, Cu, Se, Cr, Co, I, Mn, Mo), elementos químicos provavelmente essenciais (Co, V, por exemplo) e elementos químicos potencialmente tóxicos (As, Cd, Cr, Pb, por exemplo). Os oligoelementos podem ser agrupados levando em consideração as suas concentrações teciduais da seguinte forma: Oligoelementos essenciais (Co,

Cu, I, Fe, Mn, Mo, Zn), Oligoelementos provavelmente essenciais (Cr, F, Ni, Se, V) e Oligoelementos promotores físicos (Si) (BHATTACHARYA et al., 2016).

2.4.1

O cobre é um elemento químico traço metálico essencial para quase todas as formas de vida, desde os procariontes até os organismos eucariontes complexos, como mamíferos. Estudos aplicados em bioinformática estimam que aproximadamente 0,3% dos proteomas bacterianos são proteínas com potencial ligação ao cobre (cuproproteínas) e o corpo humano adulto masculino médio contém cerca de 100mg de cobre (ANDREINE et al, 2008; LI et al., 2019).

Trata-se de micronutriente crucial para o funcionamento adequado dos órgãos, auxiliando na síntese de hemoglobina, na oxidação do ferro, na respiração celular, na capacidade antioxidante e na formação de pigmentos (melanina) e do tecido conjuntivo (MYINT et al, 2018).

Como um metal ativo com atividade de oxidação-redução (potencial redox), o cobre é o cofator ideal para enzimas envolvidas na transferência de elétrons e na química do oxigênio, denominadas cuproenzimas. A função redox do cobre (conversão de Cu^{+2} em Cu^{+}) varia em cada espécie, estando envolvida no processo de obtenção de energia como na fotossíntese em vegetais (plastocianina) e na respiração celular animal (citocromo-c-oxidase). Salienta-se que as cuproenzimas são moléculas participativas na desintoxicação de radicais livres (superóxido dismutases) e auxiliam a oxidação de diversos metais e substratos orgânicos, ocasionando a síntese de diversos metabólitos secundários, neuropeptídeos, pigmentos e muitos outros compostos biologicamente ativos (BESOLD et al., 2016).

A gama de processos de direcionamento de cobre é ampla, tornando a gestão deste elemento um fator crítico para o desenvolvimento embrionário, para a função neuronal, para o desenvolvimento do coração e para a imunidade (LI et al., 2019).

A captação do cobre dietético para os enterócitos ocorre por meio do transportador Ctr1, localizado na parte apical da membrana das células intestinais e na maioria dos tecidos. O cobre é excretado das células intestinais para o sangue por meio da enzima Cu-ATPase (ATP7A), sendo transportado em nível sérico pela glicoproteína ceruloplasmina, molécula sintetizada no tecido hepático que exibe

atividade enzimática, transportando aproximadamente 90% do cobre sérico total (MYINT et al., 2018).

Além disso, a ceruloplasmina humana desempenha papel fundamental no metabolismo do ferro devido à sua capacidade de oxidar Fe^{+2} (ferroso) em Fe^{+3} (férico), o que permite a incorporação subsequente do ferro na apo-transferrina, essencial para seu transporte à medula óssea e consequente hematopoiese (ARIÖZ; WITTUNG-STAFSHEDE, 2018).

O cobre é usado como um cofator estrutural que impulsiona mudanças conformacionais nos fatores de transcrição para modular diferencialmente a expressão gênica (LI et al., 2019).

A regulação alterada da homeostase do cobre pode contribuir para o desenvolvimento de diversas patologias, como doenças metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e cancerosas, uma vez que as concentrações séricas de cobre estão estritamente relacionadas ao estresse oxidativo (BALSANO et al., 2018). A deficiência de cobre afeta os sistemas fisiológicos, como a hematopoiese, a função do nervo óptico e o sistema nervoso em geral (MYINT et al., 2018).

□

2.4.2 □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

Zinco está na segunda posição de oligoelemento mais abundante no corpo humano e é o mais abundante no meio intracelular (LIVINGSTONE, 2015). É um oligoelemento indispensável em diversas vias bioquímicas necessárias em mecanismos fisiológicos basillares. Os humanos possuem zinco em sua estrutura corporal em quantidade que varia de 1,5 a 2,5 g. A maior fatia do conteúdo desse elemento químico situa-se na massa livre de gordura, especialmente no interior das células. A massa óssea e a musculatura esquelética são as estruturas que contém a maior quantidade do mineral no corpo. No plasma está presente apenas 0,1%, cerca de 3,5 mg de zinco (MARTIN; OLIVEIRA, 2020).

As atividades biológicas essenciais do corpo realizadas por Zn estão relacionadas com a atuação como componente estrutural, enzimático e de regulação e como um dos principais integrantes do centro de reação no exercício de sua função de componente enzimático (WANI et al., 2017).

Para as etapas críticas do metabolismo, como a regulação gênica, biologicamente zinco é um elemento fundamental. Tem atribuição relevante no crescimento e no desenvolvimento dos tecidos conectivos, no íntegro funcionamento do sistema imunológico, nas funções do cérebro e na redução de radicais livres (BALTACI et al., 2018).

Tanto a ingestão em doses abaixo da demanda corporal quanto a ingestão excessiva são prejudiciais ao bom funcionamento das demandas fisiológicas. Este excesso costuma estar associado à supressão da resposta imune, à diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e à redução das concentrações de cobre no plasma (JEN; YAN, 2010).

Zinco participa da organização polimérica de algumas macromoléculas, além de que é um elemento químico indispensável para a atividade da RNA polimerase, pois defeitos na síntese do RNA mensageiro podem ser induzidos pela deficiência de zinco (VALLE; FALCHUK, 1993). A princípio, a deficiência de zinco pode ocasionar uma mobilização das reservas funcionais. Uma vez prolongada, a deficiência desse elemento químico pode levar a disfunções imunológicas, anorexia, retardo no crescimento, atraso na maturação esquelética, impotência sexual, defasagem no aprendizado e na memória, além de pneumonia, diarreias e dermatites (OMS, 1998; HAMBIDGE, 2000; STRAND et al., 2002).

2.4.3

Um dos mais abundantes da natureza, ferro (Fe) exerce no organismo humano funções biológicas bastante importantes mesmo livre ou combinado com outras substâncias. É imprescindível ao cérebro humano, participa do transporte de oxigênio, da síntese de DNA e RNA, bem como da formação de mielina (LIMBERGER et al., 2020).

Em um indivíduo adulto, quantifica-se no seu organismo de 4 a 5 g de Fe, sendo que cerca de 2,5 g é na forma de hemoglobina (Hb). Ferro é importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e para a fixação do nitrogênio por microrganismos. Nos mamíferos, é utilizado principalmente na síntese da Hb nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado (ROSA, 2018).

A anemia é uma das manifestações mais relevantes quando ocorre deficiência de Fe no organismo. Por outro lado, o acúmulo ou excesso desse

elemento químico é extremamente danoso aos tecidos, uma vez que Fe livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e lesam proteínas, lipídeos e DNA. Dessa maneira, é necessário que haja um perfeito equilíbrio no metabolismo desse elemento químico, de modo que não haja falta ou excesso dele. Essa homeostase vai possibilitar a manutenção das funções celulares essenciais e ao mesmo tempo evitar possíveis estragos teciduais. Dentro da homeostase de Fe, os mecanismos de excreção são menos desenvolvidos e eficazes do que aqueles que regulam a absorção e distribuição (JOSEPH, 2019).

2.4.4

O níquel (Ni) é o vigésimo quarto metal no que se refere a abundância na crosta terrestre. É caracterizado como metal pesado, possuindo densidade de 8,5 g/cm³. Dentre os vários compostos de níquel, os principais são óxido de níquel (NiO), hidróxido de níquel (NiOH), sulfato de níquel (Ni₃S₂) e cloreto de níquel (NiCl₂) (AZEVEDO; CHASIN, 2003).

Esse elemento químico é um metal duro, de cor prata-esbranquiçada, utilizado principalmente na produção do aço inoxidável e na liga com cobre para produzir os cuproníqueis (25% de níquel e 75% de cobre), que são ligas utilizadas em moedas. Aproximadamente 70% do níquel no mundo ocidental advém de sulfetos de ferro e de níquel que foram trazidos à superfície há quase dois bilhões de anos pelo impacto de um meteoro, em Sudbury, Ontário, no Canadá (ATKINS; JONES, 2012).

O níquel é essencial para a maioria dos microrganismos, sendo usado pelas plantas, não havendo evidências de uma participação direta nos animais (SHRIVER et al., 2008). O efeito tóxico do níquel no corpo depende de vários fatores, tais como: as espécies químicas, forma física, concentração ou fonte de exposição (AHMAD & ASHRAF, 2011). O sulfeto de níquel II (NiS), o óxido de níquel (NiO) e o sulfeto de níquel (Ni₃S₂), todos compostos insolúveis, não são facilmente removidos dos tecidos, desta forma são mais carcinogênicos do que o acetato de níquel (Ni(OAc)₂), o cloreto de níquel (NiCl₂) e o sulfato de níquel (NiSO₄), que são compostos solúveis (DENKHAUS; SALNOKOW, 2002).

De acordo com Gonzalez (2016), ao entrar em contato com a pele, o níquel pode ser solubilizado e formar íons de níquel, que serão absorvidos pela pele devido

ao processo da difusão através da derme. O autor também relata que estudos, tanto *in vivo* como *in vitro*, demonstraram que Ni altera diferentes níveis de regulação do sistema neuroendócrino de mamíferos.

Níquel pode causar dermatites alérgicas em algumas pessoas. A dermatite de contato se dá normalmente com o uso de bijuterias que têm esse elemento químico em sua composição, e normalmente atinge cerca de 30% da população, sendo mais comum em mulheres (KEROSUO et al., 1996; RYCROFT et al., 2001). Rycroft et al. (2001) também demonstraram que podem acontecer algumas reações alérgicas ao níquel usado em implantes ortopédicos, aparelhos ortodônticos, restaurações e coroas. A intoxicação por níquel pode desencadear diversos quadros, desde dermatite a carcinomas, pneumonia e até a necrose hepática, e em alguns casos crônicos apresentam anosmia, rinite, ulceração e pênfigo (RANGEL JUNIOR, 2006).

2.4.

Elemento químico conhecido desde a antiguidade e isolado por C. W. Scheele, em 1774, tem seu nome derivado do latim *magnes*, que se refere às propriedades magnéticas exibidas pela pirolusita (WHO, 1981).

Este oligoelemento pode ser encontrado em chás, cereais e vegetais verdes. Apresenta função antioxidante e sua deficiência pode causar alterações lipídicas e anemia. Já o excesso deste elemento químico pode causar distúrbios neurológicos, além de ser um elemento químico contaminante das soluções de uso endovenoso (MORAIS, 2020).

A absorção gastrointestinal do manganês é menor que 5% e ocorre ao longo do intestino delgado. É transportado ao plasma, ligado a β_1 –globulina e largamente distribuído no organismo. Concentra-se em mitocôndrias e em tecidos ricos nesta organela, tais como pâncreas, fígado, rins e intestinos. Sua eliminação também se dá pela bile, mas a principal via de excreção são as fezes (CASARETT, 2001).

O manganês é um elemento essencial ao homem, agindo como cofator enzimático, é essencial para o desenvolvimento e a manutenção dos sistemas nervoso e imunológico (O'NEAL; ZHENG, 2015). Malgrado, indivíduos podem se intoxicar com este metal e apresentar sintomas similares àqueles produzidos pelo mal de Parkinson (ARNOLD et al., 1999).

Magnanismo é a forma como é conhecida a intoxicação ocupacional pelo manganês. Sintomas pré-clínicos de intoxicação por poeira de dióxido de manganês no ar foram detectados em trabalhadores de indústrias siderúrgicas (SILVA, 2021).

Considera-se que o SNC e os pulmões sejam órgãos críticos nas manifestações das intoxicações. As semelhanças clínicas entre o magnanismo e o parkinsonismo e as respostas ao tratamento com L-dopa sugerem que as alterações bioquímicas precedem os danos histológicos no SNC (WHO, 1981).

2.4.6

O chumbo (Pb) é um metal pesado com origem principalmente na intemperismo de rochas, sendo, por este motivo, encontrado de maneira natural no ambiente. Trata-se de um dos elementos tóxicos mais conhecidos e discutidos, sendo usado também na base produtiva de vários materiais ligas (bronze e latão, PVC, borrachas, vidros, cabos elétricos, soldas de peças, chapas elétricas e na fabricação e recuperação de baterias) pelas diversas indústrias e com um alto consumo indireto, tornando-o um dos poluentes ocupacionais e ambientais mais preocupantes (COSTA et al., 2020).

Pb é relativamente abundante no solo, com uma concentração média de 10 a 20 mg/kg. Além do solo, sua concentração natural no ar atmosférico foi estimada em cerca de 0,0005 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Nas águas superficiais, a concentração é menor, em torno de 0,02 $\mu\text{g}/\text{L}$. As diversas formas de contaminação podem ocorrer de forma natural, geológica ou por meio das atividades humanas (SCHIFER et al., 2005).

Desde a antiguidade, principalmente após o advento das primeiras manufaturas, Pb é fundido e utilizado sozinho ou combinado a outros metais para a produção de armas e de utensílios como copos e taças, além de reservatórios para fermentação e acondicionamento de bebidas alcoólicas, por exemplo (CAPITANI et al., 2009).

Nesse contexto, destaca-se o chumbo como um contaminante comum. Sua ampla utilização leva à contaminação de pessoas de forma direta, quando expostas pelo trabalho, e indireta. É estimado que ocorra no corpo humano uma introdução diária de 300 a 460 μg desse elemento químico, principalmente por via oral e no caso de exposições ocupacionais por via inalatória (SCHIFER et al., 2005).

Inúmeras são as fontes de exposição e absorção do chumbo, variando de fontes industriais já conhecidas ou de forma inconsciente por meio do consumo de bebidas alcoólicas, pelo uso de cosméticos, de brinquedos e pela ingestão de medicamentos, por exemplo (CAPITANI et al., 2009).

A exposição aguda e crônica a chumbo pode levar a danos sérios, incluindo morte ou lesões permanentes ao cérebro e outros órgãos. A exposição leva a diversos efeitos, que variam de acordo com o nível e o tempo da exposição. Alguns efeitos podem ser silenciosos. Inicialmente, o chumbo atinge o sistema nervoso central e periférico, os rins, o sistema hematológico e o metabolismo de substâncias essenciais, como a vitamina D e o cálcio. Destaca-se também que o metal pode causar hipertensão arterial e toxicidade reprodutiva, além de não apresentar nenhuma funcionalidade no organismo humano (CARVALHO et al., 2003).

A avaliação dos níveis de chumbo no organismo pode ser feita por meio da análise de sua presença no sangue e na urina. No homem, os valores de chumbo circulante representam uma exposição recente, podendo ainda indicar valores aproximados da quantidade do metal acumulado (SCHIFER et al., 2005).

A concentração de chumbo no sangue (Pb-S) é menor do que 2% do seu total no corpo. Deste valor, uma porção igual ou menor do que 5%, concentra-se no plasma, representando a fração biologicamente ativa e que é capaz de atravessar a barreira placentária e alcançar os tecidos fetais, causando danos irreversíveis (MOREIRA; MOREIRA, 2004a).

O chumbo pode ser excretado por diversas rotas, todavia, apenas a excreção renal e gastrointestinal tem importância ativa para o indivíduo. A quantidade excretada é afetada pela idade, características da exposição e dependente da espécie. Verifica-se que crianças tem uma menor taxa de excreção, quando comparados aos adultos. Destaca-se, de forma preocupante, que crianças até dois anos retêm 34% da quantidade total de chumbo absorvido e nos adultos esta retenção é apenas 1% (MOREIRA; NEVES, 2008).

O controle do chumbo é um ponto de preocupação global. Em nações desenvolvidas, o controle das fontes de poluição vem sendo implementado gradativamente, com ações dos órgãos ambientais e de saúde. No Brasil, o controle é considerado extremamente frágil, em virtude da falta de dados sobre a situação real de poluição e exposição (MOREIRA; MOREIRA, 2004b).

2.4.7

O cobalto (Co) e seus compostos são amplamente distribuídos na natureza e fazem parte de inúmeras atividades metabólicas essenciais aos seres humanos (LEYSSSENS et al., 2017). Grande parte da concentração desse micronutriente no corpo animal está presente no tecido hepático e renal, sob a forma da vitamina B12, uma vez que o Co é um componente essencial na composição dessa vitamina do complexo B, denominada cianocobalamina (SILVA et al., 2017).

A vitamina B12 é um tetrapirrol modificado contraído por anel contendo cobalto, sendo considerada uma das moléculas mais complexas produzidas pela natureza. Em organismos procariontes pode ser utilizada como cofator, coenzima, sensor de luz e regulador de genes. No entanto, para eucariontes (incluindo a espécie humana), a cianocobalamina desempenha um restrito papel na regulação de apenas duas enzimas. A deficiência de cobalto é um desafio para os organismos que sintetizam vitamina B12. No entanto, todos os organismos devem manusear esse metal com cuidado, pois o cobalto pode mediar uma série de efeitos adversos (OSMAN et al., 2021).

Íons de cobaltos (Co^{2+}) podem promover a estabilização de genes relacionados à hipóxia, como o Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa ($\text{HIF}\alpha$), o que corrobora com uma maior produção de eritropoetina endógena (EPO) e podem, portanto, ser usados como uma substância que melhora o desempenho da hematopoiese (HOFFMEISTER et al., 2019). Dessa forma, o tratamento à base desse micronutriente poderia ser utilizado para terapia contra alguns tipos específicos de anemia, como a megaloblástica (PANIZ et al., 2005).

Embora o cobalto tenha um papel biologicamente necessário como constituinte metálico da vitamina B12 e para a hematopoiese, observou-se que a exposição excessiva induz vários efeitos adversos à saúde. A ingestão oral de suplementos de Co e a exposição interna por meio de implantes de quadril metal-sobre-metal (MoM) fornecem as maiores concentrações sistêmicas desse micronutriente. Dentre os efeitos colaterais observados, destaca-se uma síndrome clínica complexa, incluindo principalmente efeito neurológico associado à deficiência auditiva e visual, a complicação cardiovascular e endócrina (LEYSSSENS et al., 2017).

A homeostase metálica para cobalto é necessária para evitar a toxicidade decorrente da reatividade excessiva. Casos graves de toxicidade por cobalto em humanos podem causar neurotoxicidade, pneumonia e aumentar o risco de câncer de pulmão quando inalado. Além disso, Co é uma causa bem conhecida de dermatite de contato (OSMAN et al., 2021). Destaca-se que esse micronutriente mostrou induzir efeitos adversos em componentes celulares, incluindo proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que pode corroborar ao desenvolvimento de estresse oxidativo (SALLOUM, 2018).

2.4.8

Apresenta número atômico 47 e massa atômica de 107,87 u. Raramente a prata é encontrada em forma de metal, usualmente é obtida como subproduto do refino do cobre e do chumbo. Prata reage facilmente com o enxofre para produzir a camada preta que geralmente escure talheres e bandejas de prata (ATKINS; JONES, 2012).

De acordo com a *Priority List Hazardous of Substances*, publicada pela *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) em 2011, prata é classificada como a 217^a substância que apresenta de forma significativa risco à saúde humana (ASTDR, 2012). Segundo a OMS, a dose letal em humanos é 10 g. A deposição de prata na pele, nos cabelos e em vários outros órgãos caracteriza uma intoxicação (argiria) pela exposição crônica a compostos e misturas de prata. As primeiras observações de que uma pessoa está com argiria é a mudança da pigmentação dos olhos e a descoloração da pele (principalmente em áreas expostas à luz). A descoloração da pele ocorre devido à redução fotoquímica de compostos de prata, especialmente de sulfeto de prata (AgS₂) acumulado nos tecidos (WHO, 2003).

Nanopartículas de prata (AgNPs- partículas com diâmetros variando entre 1 a 100 nm) apresentam atividade antimicrobiana, sendo aplicadas em diversos produtos comerciais, levando à exposição humana e ambiental. Em geral, baixas concentrações de AgNPs não apresentam toxicidade significativa nos ensaios *in vitro* e *in vivo*, porém, com o aumento da concentração de AgNPs ocorre um aumento significativo da toxicidade das nanopartículas e seu acúmulo em diversos tecidos/órgãos. Nanopartículas com diâmetros entre 22 a 71 nm foram encontradas

em diferentes órgãos, incluindo cérebro, pulmão, fígado, rins e testículos. Não obstante, as nanopartículas de tamanho maiores (323 nm) não foram detectadas nos tecidos (DURAN et.al., 2019).

2.4. Fe Fe Fe Fe Fe Fe Fe Fe Fe Fe

Fe

Metal de transição com número atômico 42 e massa atômica e 95,95 u, é utilizado principalmente em ligas de aço de ferro fundido na indústria de armas, na engenharia aeronáutica e na indústria automobilística. Além disso, na indústria química é empregado como catalisador e como pigmento (SAVAZZI, 2013).

Molibdênio encontra-se disseminado em todas as formas de vida, sendo um componente importante. As enzimas de molibdênio catalisam a oxidação e redução de moléculas pequenas, especialmente de espécies inorgânicas (SHRIVER et al., 2008). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), Mo é considerado essencial para os seres humanos e animais, sendo sugerida uma ingestão diária de 15 a 40 μg ao dia para crianças até o primeiro ano de vida, 25 a 150 μg para crianças até 10 anos e 75 a 250 μg para adolescentes e adultos.

Casos de deficiência de Mo podem ocasionar em crianças distúrbios neurológicos, deslocamento de retina e anormalidades nos metabolismos urinários; em adultos, desorientação, náuseas, vômitos, edema generalizado e coma (WHO, 2011). Uma exposição crônica ocasiona aumento de ácido úrico no plasma sanguíneo, perda de apetite, anemia e diarreia. Há casos em que se observa o surgimento da doença gota (LIU et al., 2008).

2.4.1 Al Al Al Al Al Al Al Al Al Al

Alumínio está presente em reduzidas quantidades nos organismos vivos, mas é abundante no ambiente. Depois de oxigênio e de silício, é o elemento químico mais abundante da crosta terrestre, sendo a substância metálica mais abundante. Nos minérios, o teor de alumínio é baixo, tendo como fonte comercial deste elemento químico, a bauxita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). Esse elemento químico é muito empregado na construção civil e na indústria aeroespacial devido a sua baixa densidade, sua alta disponibilidade e sua resistência à corrosão. Por ser um metal

mole, normalmente é transformado em liga com cobre e silício para aumentar a resistência (ATKINS & JONES, 2012).

Pertencente ao grupo IIIA da tabela periódica, com número atômico 13 e um peso atômico de 26,98 u, apresenta ponto de fusão de 660°C e o ponto de ebulição de 2327°C (MERIAN et al., 2004). Os hidróxidos, silicatos, sulfatos e fosfatos são as formas mais encontradas deste elemento químico. A maioria dos sais de Al apresenta alta insolubilidade em um intervalo de pH entre 6 e 8. A solubilidade é alcançada em condições ácidas ($\text{pH} < 6$) e/ou na presença de ligantes complexos (GIORDANO; COSTANTINI, 1993).

Alumínio geralmente alcança o organismo humano pela alimentação, entretanto está presente em águas de consumo público de forma mais biodisponível, o que facilita a sua absorção pelo organismo (HEALTH CANADA, 1998; WHO, 2003). Do total ingerido de Al, de 0,1 a 0,6% é absorvido, o excedente é excretado via fezes e urina (ATSDR, 2008). A Organização Mundial de Saúde fixou como valor-guia 200 $\mu\text{g L}^{-1}$ de Al, em que este valor é baseado apenas na qualidade estética da água e não nos possíveis efeitos que a presença de alumínio na água tem na saúde humana (WHO, 2003).

Alumínio é um elemento químico tóxico à saúde humana e ao ambiente. As manifestações clínicas de sua intoxicação podem ser crônicas ou agudas, a depender da quantidade de acúmulo do elemento químico no organismo. Em pacientes com doença renal crônica, a toxicidade por alumínio era a causa mais comum da osteomalácia, mas com o avanço da medicina este problema diminuiu (ALFREY, 1993; REINKE et al., 2003). Entre as doenças decorrentes dos efeitos tóxicos deste elemento, estão a doença de Alzheimer, a demência, a fibrose pulmonar, a encefalopatia, a osteomalácia e a anemia (NOYORI, 2017).

2.4.11

Metal tóxico e, tal como chumbo, apresenta elevada toxicidade que pode resultar em sérios danos aos seres humanos e aos animais. Cádmio, assim como chumbo, mercúrio e tálio, não apresenta função biológica definida e possui alta toxicidade quando ultrapassa os valores aceitáveis - no caso específico do cádmio este valor é menor que 1 mg kg^{-1} (BEJAUI et al, 2021).

Cádmio é um elemento químico extremamente raro, sendo obtido a partir da extração secundária de outros elementos, como a *greenockite*, que é rica em sulfeto de cádmio. O tabaco possui altas concentrações de cádmio e, por este motivo, os fumantes possuem um teor duas vezes maior de cádmio no organismo do que os não fumantes. Disso decorre o fato, relativamente ao cádmio, dos danos à saúde de um fumante serem bem maiores pela contaminação por cigarro do que a contaminação por alimentos. Em dietas pobres em cálcio, ferro e proteínas, a absorção de cádmio é de cerca de 5 a 8%, pois este elemento químico liga-se às proteínas em competição com o cálcio e, na falta destes, o cádmio será mais absorvido. De forma inalatória o cádmio é absorvido em uma taxa maior do que a forma gastrointestinal, vide o grupo dos fumantes, chegando a 50% em alguns casos (SOBHANARDKANI, 2018).

Após a absorção, este elemento químico é transportado por meio do sangue, ligado aos eritrócitos e às proteínas de alto peso molecular (albumina) do plasma e se distribui primariamente no fígado e rins. No fígado, Cd induz a síntese de metalotioneína e é estocado sob a forma de complexo cádmio-metalotioneína e, assim, transportado para os rins, em que pode ser armazenado nos lisossomos, podendo, então, produzir toxicidade renal (REZAEI et al, 2019). A excreção em humanos é renal. Em animais, ocorre via gastrintestinal, particularmente pela bile, a partir de um complexo com glutathione.

2.4.12

Arsênio possui alta toxicidade com casos gravíssimos de intoxicação principalmente a partir de água naturalmente enriquecida por minerais contendo As em alta concentração. Esse elemento químico é um agente carcinogênico e causas diversos efeitos múltiplos negativos na saúde humana (MEDINA-PIZZALI et al., 2018).

Diante da necessidade desse trabalho, foi compilada a lista de oligoelementos de importância para a saúde humana, a faixa de concentração esperada e as funções biológicas como mostra a Tabela 1. Vale ressaltar que valores de referência para as concentrações totais em sangue humano não são bem estabelecidos, necessitando-se da busca na literatura por concentrações máximas e mínimas. Do ponto de vista metrológico, também há dificuldades, pois os valores são expressos

em unidades diferenciadas para cada elemento químico conforme é descrito na Tabela 1.

2.4.13

Vanádio é provavelmente essencial para humanos, em que suas principais rotas de absorção são respiração e ingestão. A maior parte de vanádio ingerido é excretado nas fezes, indicando que a acumulação desse elemento químico no organismo não é altamente prejudicial (MEHRI, 2013). Efeitos tóxicos podem ocorrer como resultado de exposição em atividades industriais, contudo, devido à grande liberação de V no ambiente, esse elemento químico possui relevância para o estudo em humanos. Dentre os possíveis papéis fisiológicos de V, tem-se a inibição de fosfotransferases e hidrolases, além de outras enzimas, a regulação fisiológica da bomba de Na⁺ e associação com proteínas não enzimáticas que contém ferro (KUCERA et al., 1992). Experimentalmente, compostos de V têm sido efetivos contra muitas doenças como diabetes tipo 2, câncer, doenças tropicais endêmicas, infecções bacterianas (tuberculose and pneumonia) e infecções por HIV (MEHRI, 2013).

 **Tabela 1**    

Oligoelemento	Faixa de concentração esperada	Referência	Função
			Continua...
Ferro (Fe)	60-180 µg/dL - soro	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2022)	Transporte de oxigênio, da síntese de DNA e RNA, bem como da formação de mielina.
Zinco (Zn)	462,6-712,3 µg/100mL	Buxaderas e Farré-Rovira (1985)	Atua como componente estrutural, enzimático e de regulação.
Cobre (Cu)	70-155 µg/dL - soro	HealthLink (2022)	Formação do sangue e dos ossos, liberação de energia dos alimentos, produção de melanina e faz parte da enzima antioxidante superóxido dismutase.
Chumbo (Pb)	1,68-2,45 µg/dL	Estimado a partir de Sommar et al. (2013)	A exposição ao chumbo do organismo humano é toxica e pode levar a danos permanentes no cérebro e outros órgãos

Tabela 1. Faixa de concentração esperada, referência e função de oligoelementos.

Oligoelemento	Faixa de concentração esperada	Referência	Função
			Conclusão
Manganês (Mn)	4-15 µg/L	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2022)	É necessário para o funcionamento normal do cérebro, sistema nervoso e muitos dos sistemas enzimáticos do corpo.
Cádmio (Cd)	0,5-2 ng/mL	Mayo Clinic Laboratories (2022)	É carcinogênico e sua presença no organismo humano acarreta doenças coronárias e pulmonares.
Alumínio (Al)	0,9-952 µg/L	Karwowski et al. (2018)	É um elemento tóxico à saúde humana e pode ocasionar o surgimento da Doença Alzheimer, demência, fibrose pulmonar, encefalopatia, etc.
Níquel (Ni)	< 2000 ng/L	Labcorp (2022)	É importante para o funcionamento metabólico, mas em excesso pode contribuir para o surgimento de câncer no trato respiratório e dermatites de contato.
Cobalto (Co)	< 1,8 ng/mL	QuestDiagnostics (2022)	Participa da formação do sangue e do sistema nervoso.
Prata (Ag)	<0,1-2 µg/L	Armitage et al. (1996)	Apresenta alta toxicidade e quando presente no organismo humano causa argiria.
Molibdênio (Mo)	3,3 µg/L	Guiné et al. (2009)	Auxilia bom funcionamento do metabolismo e e combate doenças inflamatórias, além de cânceres associados ao sangue.
Arsênio (As)	0-13,7 µg/L	Healthmatters (2022)	Sem funções biológicas conhecidas. Agente carcinogênico.
Vanádio (V)	0,02-0,1 µg/L	WHO (2022)	Atua no funcionamento de algumas enzimas e no funcionamento da bomba de Na ⁺ .

Fonte: A autora (2022).

Outras dificuldades podem ser elencadas do ponto de vista da análise química devido ao fato de alguns elementos químicos serem quantificados somente no plasma sanguíneo como é o caso de ferro e cobre, por exemplo (Tabela 1).

Para facilitar a interpretação dos resultados, os valores de referência foram preferencialmente retirados de exames clínicos providenciados por Empresas

Estrangeiras, uma vez que o Brasil não possui esse tipo de análise. Como o Laboratório Emergencial de Combate à COVID-19 do Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste – LECC/CRCN-NE não possui infraestrutura adequada para o processamento de amostras de sangue contaminadas com o novo coronavírus, a análise química se manteve em sangue total.

2.5 ANÁLISE QUÍMICA

A análise química compreende a determinação de componentes químicos de uma amostra. Esta análise pode se classificar como qualitativa, quando se deseja isolar e identificar elementos ou íons em uma amostra. Quando o objetivo é determinar a proporção na qual esses elementos químicos se encontram, trata-se de uma análise quantitativa. Essas análises são feitas em material biológico coletado referente a urina, saliva e sangue, por exemplo.

A composição bioquímica do plasma do sangue é um espelho fiel da situação metabólica na qual se encontram os tecidos. Dessa maneira, é possível detectar e avaliar a presença de lesões teciduais, o funcionamento de órgãos e também como está o quadro nutricional e fisiológico dos indivíduos (GONZÁLEZ; SCHEFFER, 2003). Porém, na ocasião da Pandemia, a análise de plasma sanguíneo pode favorecer a contaminação com o novo coronavírus, principalmente em laboratórios de pesquisa. Por isso, uma das opções é a quantificação no sangue total, uma vez que permite a inativação dos patógenos no momento da amostragem para a solubilização dos analitos.

O conhecimento dos efeitos dos elementos traços no ambiente e sua ação sobre a saúde humana levou ao surgimento de diversas técnicas capazes de avaliar e explicar melhor esses processos (STURGEON, 1997). Estes elementos traços são fundamentais para as estruturas biológicas, entretanto, em sua maioria quando em níveis elevados, são tóxicos (MIANO et al., 2014). Porém, para a quantificação destes analitos, é necessário o uso de métodos precisos e confiáveis com uma alta seletividade e sensibilidade.

A determinação das concentrações de metais tem sido comumente realizada por meio da Espectrometria de Absorção Atômica (AAS). Este método se dá pela absorção da energia radiante pelas espécies atômicas neutras, não excitadas, num estado gasoso. Tem como fonte de luz uma lâmpada de cátodo oco, em que o

cátodo é espécie química a ser quantificada. A região que será lida do espectro é isolada por um monocromador, que possui uma célula fotomultiplicadora e um detector responsável por registrar o sinal, permitindo o processamento digital para apresentar os resultados (VOGEL, 2002).

Neste contexto, a Espectrometria de Absorção Atômica por Chama (FAAS) e a Espectrometria de Absorção Atômica com Forno de Grafite (GFAAS) são duas das técnicas mais utilizadas para determinação de elementos químicos. Associados a essas técnicas, alguns artifícios foram sendo desenvolvidos a fim de dar mais estabilidade e sensibilidade aos resultados obtidos, tais como nebulização hidráulica de alta pressão, modificadores de matriz, dentre outros (STURGEON, 1997; ORTNER et al., 2002). Ao se comparar as duas técnicas, a GFAAS é consideravelmente mais versátil e sensível, devido ao seu tubo de grafite e ao seu caráter dual com reator químico e atomizador (FERNANDES et al., 2002). Além de possibilitar a quantificação de amostras contendo altas concentrações de ácido. De modo geral, é recomendado a utilização de um método de padronização interna a fim de minimizar esses erros e com isso melhorar o desempenho da análise (FERNANDES et al., 2003).

FAAS é a técnica mais indicada em análises em níveis de mg kg^{-1} (KRUG et al., 2004). Esta técnica se baseia na medição da absorção da intensidade da radiação eletromagnética que é gerada por átomos em estado fundamental gasoso, por aquecimento térmico das reações de combustão do acetileno com o oxigênio. Com esta técnica é possível determinar elementos químicos em diversas amostras, tais como alimentos, plantas e materiais geológicos, por exemplo, desde que os analitos estejam solubilizados (WELZ; SPERLING, 1999).

Nesta análise, a solução da amostra é injetada na chama por um fluxo de gás comprimido, esta solução é então aspirada e em seguida expelida na forma de gotículas dispersas em gás dentro de uma câmara de nebulização e cerca de 10% da amostra inserida chega ao queimador arrastadas pelos gases combustível e oxidante. Durante esse processo, há a chamada dessolvatação, que é a evaporação do solvente na chama. Este processo produz um aerossol seco que nada mais que uma suspensão de partículas sólidas do soluto (LAJUNEN, 1992).

GFAAS é recomendada para determinação em quantidades na faixa de $\mu\text{g kg}^{-1}$ (KRUG et al., 2004). Esta é uma técnica de alta sensibilidade, em que a energia necessária para a atomização é gerada ao passar uma corrente elétrica alta através

de um forno com um tubo de grafite, local em que amostra foi depositada. O vapor atômico gerado pelo aquecimento do forno absorve a luz e com isso é gerada a informação para o sistema (VOGEL, 2002). Esta informação é comparada a diversas soluções padrão de calibração do espectrômetro, resultando numa curva analítica para cada elemento químico a ser determinado. A partir dessa comparação com a curva, é calculada a concentração da amostra.

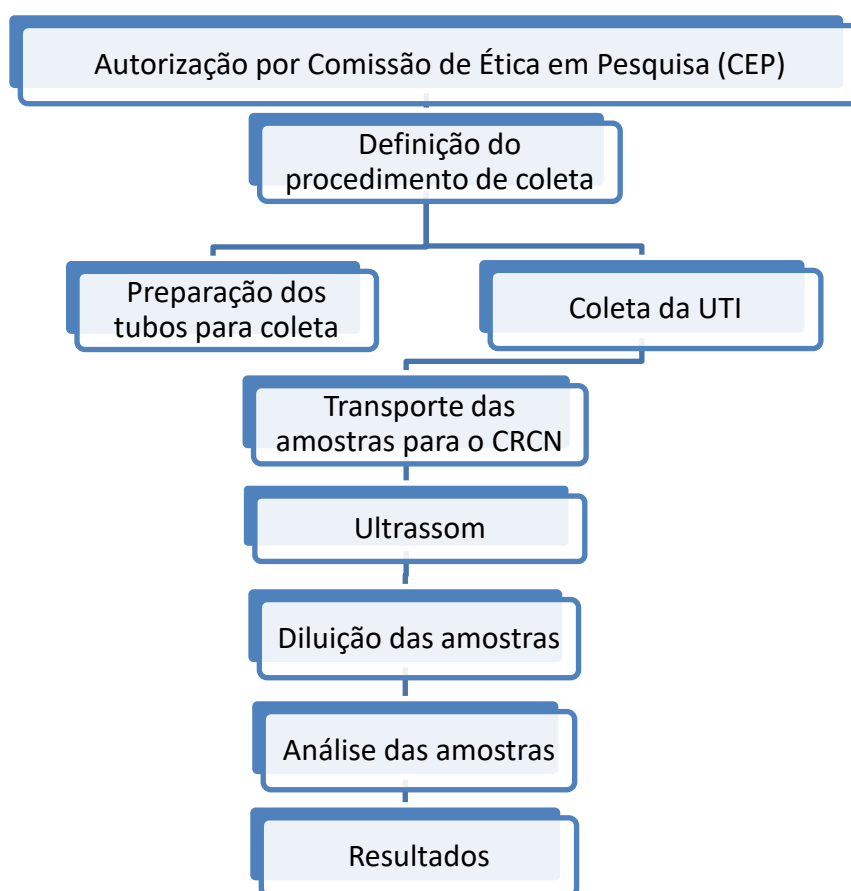
Por esta técnica ser mais sensível que a FAAS, por muitas vezes se faz necessário o uso de estratégias auxiliares para estabilizar a leitura e garantir os melhores resultados. Um dos desafios é otimizar a absorção da radiação emitida pela lâmpada apenas pelo analito de interesse. Para tanto, tem-se utilizado da aplicação de campos magnéticos por Efeito Zeeman que possibilita medições em separado da absorção residual da radiação de fundo, providenciando uma correção eficiente para a não absorbância atômica (AGILENT TECHNOLOGIES, 2013).

3

Trata-se de um estudo experimental de natureza aplicada a partir da avaliação analítica de ensaios clínicos realizados nas UTIs COVID-19 do Hospital Otávio de Freitas (HOF) - órgão da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Pernambuco (SES-PE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição (CAAE 36808720.0.0000.5200 e Parecer nº 4.306.955, ambos constantes no Anexo 1). Toda a pesquisa foi realizada dentro da norma exigida: a Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS Nº 466/12, a qual prescreve condutas éticas em pesquisas com seres humanos.

Esse estudo visa a biomonitoração de oligoelementos e elementos traços no sangue de pacientes com COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva da Região Metropolitana do Recife. O fluxograma das etapas realizadas encontra-se na Figura 1.

1



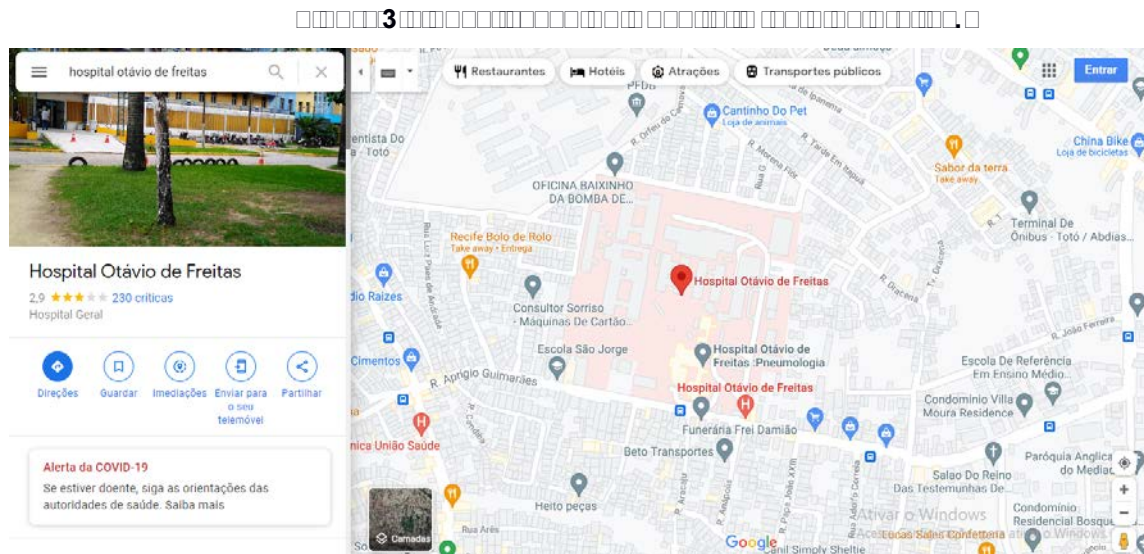
3.1 HOSPITAL PARCEIRO

A coleta de sangue de pacientes foi realizada no Hospital Otávio de Freitas (Figuras 2 e 3). Batizado inicialmente de Sanatório do Sancho, no bairro de Tejipió, a unidade é voltada para o tratamento de pacientes com doenças respiratórias. Apenas em 1974 que passou a ser chamado de Hospital Geral Otávio de Freitas, em homenagem ao médico sanitarista, administrador de saúde pública, jornalista e pesquisador José Octávio de Freitas. Segundo o sítio eletrônico oficial do HOF, aproximadamente 2 mil pacientes são atendidos mensalmente na emergência, em que passam pelo acolhimento com classificação de risco e são submetidos a uma triagem de acordo com a gravidade da situação. O hospital, atualmente, realiza diversos tipos de atendimento, tais como: traumato-ortopedia, clínica médica, urologia, cirurgia geral e pediatria. Além de ser o único hospital de Pernambuco a tratar de pacientes com tuberculose multidrogas resistente é, atualmente, um dos Hospitais de referência para tratamento dos pacientes com COVID-19.

Figura 2: Hospital Otávio de Freitas, em Recife, Pernambuco.



Fonte: A autora (2021).



<https://www.google.com/maps/place/Hospital+Ot%C3%A1vio+de+Freitas>.

3.2 AMOSTRAGEM E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Com a finalidade de evitar riscos de contaminação dos pesquisadores ao manusear as amostras, foram desenvolvidos protocolos pré-coleta, no momento e no pós-coleta. No período anterior à coleta do sangue, na preparação dos frascos, foi inserido nestes recipientes ácido nítrico a 65% destilado (HNO_3). Este procedimento inativa a possibilidade de contaminação patogênica por contato, inclusive do COVID-19.

3.2.1

O estudo foi encaminhado para análise e posterior aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Sistema CEP/CONEP (Comitês de Ética em Pesquisa/Conselho Nacional de Ética em Pesquisa), tendo cumprido todos os preceitos e as normas previstas de pesquisa com seres humanos contidos na Resolução CNS nº 466/2012 (Anexo 1).

Todas as informações que remetam à identificação dos pesquisados são sigilosas. Serão divulgados em eventos ou publicações científicas apenas os processos e resultados, sem haver dados que possam identificar qualquer pessoa.

Os dados e os materiais coletados neste estudo, tais como: amostras de sangue, questionários semiestruturados e TCLE (Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido), permanecerão armazenados no laboratório do CRCN/NE pelo período de 5 anos. O pesquisador principal terá a responsabilidade sob sua guarda e conservação.

Houve a coleta de 70 (setenta) amostras de sangue total de pacientes com COVID-19 hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva do HOF. Concomitantemente, foram coletadas informações dos pacientes, como: idade, sexo, doenças pré-existent e origem.

3.2.1.1. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Pacientes acometidos de COVID-19 internados na UTI do HOF, maiores de 18 anos e com capacidade civil, que concordem em participar da pesquisa e assinem o TCLE.

3.2.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os indivíduos que desistirem a qualquer momento da participação.

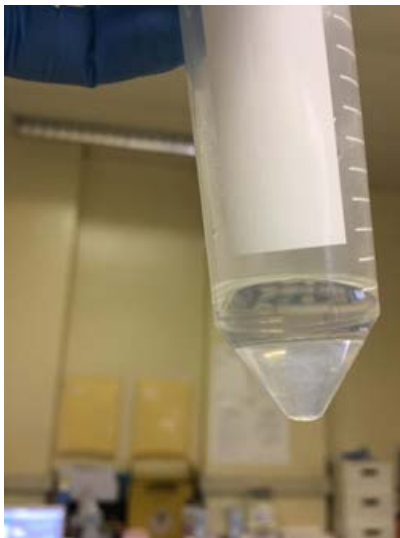
3.2.2.

Os tubos foram preparados no Laboratório Emergencial de Combate à COVID-19 – LECC do CRCN/NE no dia da realização das coletas. Duas horas antes da coleta, cada tubo falcon estéril foi separado e pesado em balança analítica Shimadzu, previamente verificada a partir de pesos de referência (100 mg; 1 g e 20 g). Após isso, acrescentou-se 4 ml de ácido nítrico em cada tubo (Figura 4) e novamente foi realizada a pesagem na mesma balança analítica. Os tubos foram transportados ao Hospital Otávio de Freitas em grades de separação inseridas em caixas térmicas devidamente higienizadas com Lysoform.

3.2.3

Antes de iniciar a coleta, foi realizada a paramentação da equipe envolvida (Figura 5), colocando-se equipamentos de proteção individual como avental descartável (capote), luva descartável, óculos de proteção e máscara N95.

 4  2 .



 A autora (2021).

  .



 A autora (2021).

A obtenção das amostras de pacientes positivados para COVID-19 foi realizada concomitantemente ao laboratório de análises clínicas do HOF. Tal procedimento visou o bem-estar do paciente, pois a coleta da pesquisa aproveitou a punção de rotina do laboratório.

O sangue foi coletado por funcionários do setor de laboratório do HOF, por meio de seringas de 10 mL. Logo após, 2 mL foram destinados à pesquisa, sendo distribuídos 1 mL em cada tubo (que já possuíam 4 mL de ácido nítrico destilado), todos devidamente identificados com codificações que protegessem o sigilo reservado aos pacientes.

Em conformidade com as orientações da OPAS (2020), os recipientes com as amostras foram colocados em sacos plásticos (*ziplock*) esterilizados e codificados, armazenados em recipientes rígidos com a descrição externa “contendo amostras de SARS-CoV-2”. O Risco Biológico é referente à de Classe 3.

3.2.4

Após a fase de coleta, os tubos com as amostras - inclusive as amostras de brancos analíticos (ou seja, as amostras contendo apenas HNO_3 para análise de possível contaminação de algum elemento químico) - retornaram do Hospital Otávio de Freitas para o LECC/CRCN/NE (Figura 6). Nesse momento, realizou-se uma nova pesagem e, em seguida, iniciou-se o processo de pré-tratamento químico, em que os frascos permaneceram em uma capela de fluxo laminar por 24 horas.

Após o descanso de 24 horas, essas amostras passaram por aceleração do tratamento químico por banho de ultrassom. Para esse tratamento, o equipamento ultrassônico (Elma Elmasonic P 180H) foi aquecido até 80 °C com 37 Hz de frequência (Figura 7). Antes da colocação das amostras para o tratamento, testes com folhas de alumina foram realizados para avaliar os efeitos do ultrassom. Após confirmação do funcionamento adequado, as amostras foram colocadas no equipamento em três ciclos de 1 hora, com intervalo de 15 minutos entre cada um.

Posteriormente ao tratamento químico e com as amostras já em temperatura ambiente, as duas amostras de cada paciente doador foram juntadas em um único tubo falcon, acrescentando-se mais 2 mL de água ultrapura (Milli-Q; resistividade maior que 18,2 MΩ cm à 25°C) para completar o volume. Por fim, o tubo único teve

sua massa verificada na mesma balança de precisão e armazenado em temperatura de 8 °C até a análise química.

Figura 6: Técnica de coleta de amostra em laboratório.



Figura 6: A autora (2021).

Figura 7: Técnica de coleta de amostra em laboratório.

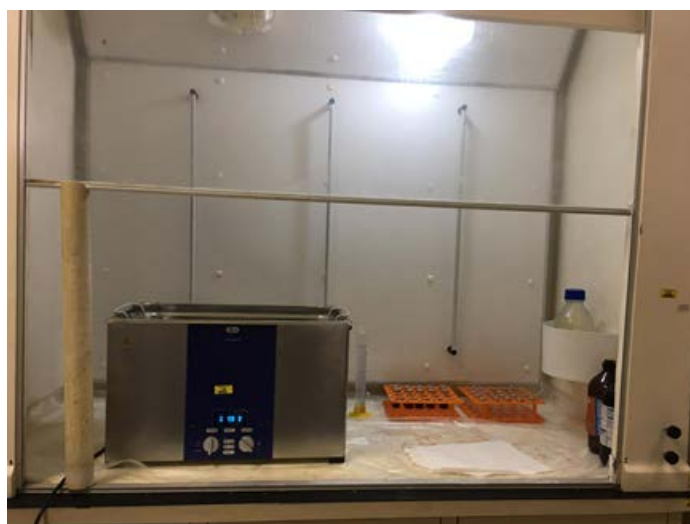


Figura 7: A autora (2021).

3.3 ANÁLISES QUÍMICAS POR GFAAS

A técnica de alta sensibilidade da AAS com forno de grafite (GFAAS) é um método no qual a energia necessária para a atomização é adquirida passando-se uma alta corrente elétrica através de um forno que se encontra inserido um tubo de grafite (local em que a amostra é colocada). Alinha-se o forno em uma posição do espectrofotômetro de modo que a luz proveniente da fonte passe no centro do tubo. O vapor atômico gerado da amostra pelo aquecimento do forno ($\sim 3000\text{ }^{\circ}\text{C}$) absorve a luz da lâmpada (VOGEL, 2002). A AAS é uma técnica comparativa a partir da obtenção de curva analítica. O espectrômetro deve ser calibrado com informações de absorbância de uma série de soluções de concentrações conhecidas (“padrões internos”). Assim, o resultado analítico foi obtido de acordo com uma curva analítica própria para cada elemento químico. Utilizando-se desta curva, calculou-se a concentração de uma amostra ainda desconhecida. Para tal, comparou-se a absorbância dessa amostra com as absorbâncias das soluções usadas na calibração, as quais os valores foram previamente armazenados no programa de computador do equipamento (padrões internos).

Conforme os procedimentos supracitados, os oligoelementos As, Ag, Pb, Ni, Cr, Al, Cu, Cd, Mn e Mg das amostras de sangue total e dos brancos analíticos foram determinados por GFAAS. Para as análises químicas, os parâmetros utilizados encontram-se na Tabela 2 (temperatura de atomização, volume das amostras, modificador de matriz e comprimento de onda). O equipamento utilizado foi o Varian AA 240Z, com forno de grafite GTA-120 (Figura 8), com análises em triplicata. Utilizou-se de soluções-padrões SPEX na concentração de 1.000 mg L^{-1} com validade até novembro de 2021 de acordo com o elemento químico. Padrões internos independentes com concentrações conhecidas foram utilizados para avaliação dos componentes exatidão e precisão relacionadas com a incerteza analítica. Além disso, os resultados das triplicatas analíticas foram avaliados de modo a garantir-se valores de coeficiente de variação inferiores às incertezas analíticas expandidas em nível de 95% de confiança.

3.4 ANÁLISES QUÍMICAS POR FAAS

Essa técnica consiste fundamentalmente em realizar a medição da absorção da intensidade da radiação eletromagnética gerada por átomos gasosos no estado fundamental. O princípio do FAAS é semelhante ao do GFAAS, mas naquele a atomização se dá por meio do aquecimento térmico, devido às reações de combustão envolvendo os gases acetileno e oxigênio.

Figura 2: Tabela com os dados de absorção para elementos analisados por FAAS.

Elemento	Comprimento de onda (nm)	Concentração (mg/L)	Tempo de exposição (s)	Tempo de leitura (s)
Ag	328,1	-	16	2000
Al	396,2	-	16	2500
As	193,7	Ácido ascórbico; solução de Pd	16	2600
Cd	228,8	-	16	1800
Cr	357,9	Ácido ascórbico; solução de Pd	16	2600
Cu	327,4	-	16	2300
Mg	285,2	-	16	2200
Mn	279,5	-	16	2400
Ni	352,5	-	16	2400
Pb	283,3	-	16	2100

Fonte: Agilent Technologies (2017).

□

Figura 8: Imagem da célula de absorção utilizada no experimento. A célula é composta por um tubo de vidro com uma solução de 24 mg/L de ácido ascórbico e uma solução de 12 mg/L de Pd.



Fonte: A autora (2021).

A quantificação dos elementos químicos Fe e Zn nas amostras de sangue e nos brancos analíticos, objetos desta pesquisa, foi realizada por meio do equipamento Varian AAS 220 FS (Figura 9) em triplicata após a diluição das amostras com água ultrapura (até 4% de ácido residual). Assim como ocorreu para GFAAS, utilizou-se de solução padrão com concentração conhecida de cada elemento químico da marca SPEX (data de validade de novembro de 2021) para a obtenção das curvas analíticas e de padrões internos para a estimativa de componentes das incertezas analíticas quanto à precisão e exatidão.

□□□□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□ 22 □□□□□□□□□□□□□□□□



□□□□□□A autora (2021).

Os gases combustíveis empregados foram acetileno e ar; as correntes das lâmpadas de cátodo oco foram 10 mA; os comprimentos de onda foram 372,0 nm para Fe e 360,1 nm para Zn com diâmetro de janela (*slit*) de 0,2 nm. Todos os resultados obtidos foram agrupados em planilha para o cálculo das concentrações e estimativa das incertezas analíticas associadas aos resultados.

3.5 INCERTEZAS ANALÍTICAS

As incertezas analíticas foram expandidas em nível de 95% de confiança. Essas incertezas estão relacionadas às medidas de dispersão associadas ao resultado de uma medição. Para estimar a incerteza analítica combinada dos

resultados obtidos por FAAS e GFAAS, foram combinadas as incertezas individuais relativas à precisão (repetições analíticas) e à exatidão (desvio com relação às concentrações conhecidas dos padrões internos), conforme o EURACHEM/CITAC Guide CG (ELLISON; WILLIAMS, 2012).

3.6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Além da estatística descritiva para a monitoração dos elementos químicos no sangue dos pacientes com COVID-19 internados na UTI do HOF, foi aplicada inferência bayesiana para a estimativa das concentrações médias e variâncias esperadas *a posteriori* de modo a facilitar o estabelecimento dos perfis dos oligoelementos dos pacientes, além de possibilitar a comparação com os dados de literatura referentes às faixas esperadas dos elementos químicos em sangue de pessoas saudáveis. Detalhes do procedimento de estimativa de intervalos de credibilidade em nível de 95% de confiança para a média e a variância podem ser consultados em França et al (2006). Os valores esperados máximos (VEMax) e mínimos (VEMin) para as concentrações de elementos químicos em sangue total foram estimados a partir das regiões de alta densidade de probabilidade em nível de 95% (RHPD95) de confiança para as respectivas média e variância. Para evitar dificuldades na interpretação dos gráficos somente foram indicados valores de RHPD95 máximos e mínimos para a média das concentrações dos pacientes. Contudo, a interpretação mais direta desses valores indica que, em nível de 95% de confiança, a média de uma amostragem futura das concentrações dos elementos químicos dos pacientes da UTI estaria entre os limites indicados por VEMax e VEMin, permitindo uma comparação mais robusta com os valores de literatura (LMax e LMin) da Tabela 1. Importante ressaltar que as barras de erro se referem às incertezas analíticas expandidas em nível de 95% de confiança.

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES DOS PACIENTES

Os resultados apresentados referem-se aos pacientes internados na UTI do Hospital Otávio de Freitas no período entre 21 e 29 de outubro, sendo que, nesse último dia, observou-se um pico de complicações aos internados, incluindo paradas cardiorrespiratórias que dificultaram a amostragem. Optou-se por apresentar a análise descritiva dos pacientes, seguida pela biomonitorização dos pacientes com coletas temporais.

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES DOS PACIENTES

A partir da coleta de informações (Tabela 3), os resultados apontam que, do total dos 27 pacientes analisados, 22 pacientes (81,5%) são do sexo masculino e 05 pacientes do sexo feminino, correspondendo a 8,5% do total. Constatou-se que a maior parcela das internações (n=17) corresponde à faixa etária de 20 a 40 anos, sendo os extremos etários de 20 a 100 anos de idade.

De acordo com a Tabela 3, foi possível identificar que 59,3% (n = 16) pacientes internados no período de 21 a 29 de outubro de 2020 foi classificado como de cor preta; 3,7% (n = 1) apresentam grau de escolaridade ensino fundamental incompleto, 81,4% (n = 22) pacientes apresentaram nível médio e técnico e 14,8% (n = 4) escolaridade indeterminada. Foi possível depreender também que 7,4% (n = 2) são profissionais autônomos, enquanto 22,2% (n = 6) estão em situação de desemprego (fora do mercado formal de trabalho, mas buscam recolocação), 18,5% (n = 5) correspondem a mulheres que são domésticas do lar, 11,1% (n = 3) são vendedores, 7,4% (n = 2) são aposentados, 18,5% (n = 5) são comerciantes, 3,7% (n = 1) é pedreiro, 3,7% (n = 1) é feirante e 7,4% (n = 2) não desempenham nenhuma profissão. É relevante acrescentar que 100% (n = 27) dos pacientes não trabalham em ambientes de fábricas, assim a exposição laboral a elementos químicos é considerada de baixa relevância para os resultados dos elementos químicos.

3. O que você acha da situação econômica do Brasil atualmente? (resposta única)

3.1. O que você acha da situação econômica do Brasil atualmente? (resposta única)

Resposta	Frequência	Porcentagem
Sexo		
Feminino	5	18,5%
Masculino	22	81,48%
Idade		
20 a 40 anos	17	62,9%
41 a 60 anos	4	14,8%
61 a 75 anos	2	7,4%
Acima de 75 anos	4	14,8%
Se você é empregado, qual o tipo de emprego?		
Sim	0	0%
Não	27	100%
Cor		
Preta	16	59,2%
Branca	11	
Ensino		
Ensino fundamental incompleto	1	3,7%
Ensino médio e técnico	22	81,4%
Escolaridade indeterminada	4	14,8%
Profissão		
Autônomo	2	7,4%
Desempregado	6	22,2%
Do lar	5	18,5%
Vendedor	3	11,1%
Aposentado	2	7,4%
Comerciante	5	18,5%
Pedreiro	1	3,7%
Feirante	1	3,7%
Nenhuma	2	7,4%
Região		
Agreste	1	3,7%
Região metropolitana	19	70,3%
Zona da mata	6	22,2%
Outro	1	3,7%
Se você é empregado, qual o tipo de emprego?		
Sim	14	51,8%
Não	13	48,1%
Se você é empregado, qual o tipo de emprego?		
Sim	3	11,1%
Não	24	88,8%

□

□□□□□A autora (2021).

Com os dados (Tabela 4), também foi possível determinar que, em termos de localização da moradia, 3,7% (n = 1) residem na região do Agreste do Estado de Pernambuco, 70,3% (n = 19), na Região Metropolitana, 22,2% (n = 6), na região da Zona da Mata e 3,7% (n = 1) possui residência em outro local. Com relação ao possível consumo de álcool e tabaco, identificou-se que 51,8% (n = 14) dos pacientes afirmaram ser etilistas e 48,1% (n = 13) negaram o uso de álcool. Do total de pacientes, 11,1% (n = 3) afirmaram que são tabagistas e 88,8% (n=24) negaram ser tabagistas. Do ponto de vista clínico, foi notificado que 40,7% (n = 11) dos pacientes estavam conscientes, ao passo que 59,2% (n = 16) estavam inconscientes. Similarmente, 37,3% (n = 10) encontravam-se orientados e 62,9% (n = 17) estavam desorientados. Diante o Estado Geral (EG) dos pacientes, 0% (n = 0) apresentava EG bom, 37,3% (n = 10) com EG regular e 62,9% (n = 17) com EG grave.

Tabela 4. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes.		
Fonte: dados da pesquisa.		
Tabela 4. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes.		
Fonte: dados da pesquisa.		
continua...		
Consciente	11	40,7%
Inconsciente	16	59,2%
Bom	0	0%
Regular	10	37,3%
Grave	17	62,9%
Normocárdico	22	81,4%
Bradicárdico	0	0%
Taquicárdico	5	18,5%
Eupneico	6	22,2%
Dispneico	21	77,7%
Normotenso	18	66,6%
Hipertenso	3	11,1%
A	0	0%
AB	0	0%
B	2	7,4%
O	19	70,3%

		conclusão
Positivo	26	96,2%
Negativo	1	3,7%
Peso normal	13	48,1%
Pré-obesidade	5	18,5%
Obesidade	4	14,8%

IMC = índice de massa corpórea.

A autora (2021).

Relativamente aos sinais vitais dos pacientes estudados (Tabela 4), 81,4% (n = 22) estavam normocárdicos, 0% (n = 0) bradicárdico, 18,5% (n = 5) apontam que estavam taquicárdicos, 22,2% (n=6) evidenciam que estavam eupneicos, 77,7% (n = 21) apresentam padrão respiratório dispneicos, 66,6% (n = 18) estavam normotensos e 11,1% (n = 3) demonstravam hipertensão.

Diante dos fatores de tipo sanguíneo (Tabela 4), 0% (n = 0) não apresentava tipos sanguíneos A e B, 7,4% (n = 2) são do tipo sanguíneo B, 70,3% (n = 19) correspondem a indivíduos do tipo O. O fator RH evidencia que 96,2% (n = 26) são positivos e 3,7% (n = 1) são fator RH negativo. Quanto aos resultados de índice de massa corporal, 18,5% (n = 5) são pacientes que estavam em baixo peso, 48,1% (n = 13) apresentavam seu peso normal, 18,5% (n = 5) correspondem ao estágio de pré-obesidade e para 14,8% (n = 4), evidenciou-se obesidade.

Sobre as características clínicas dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva (Tabela 5), 100% (n = 27) dos indivíduos estavam positivados com COVID-19, naturalmente. Do total de pacientes, 44,4% (n = 12) estavam internados há menos do que 4 dias de internação, 48,1% (n = 13) estavam internados entre 4 a 10 dias e 7,4% (n = 2) estavam internados acima dos 10 dias. Dos pacientes estudados, 62,9% (n = 17) estavam entubados e 37,1% (n = 10) não foram entubados.

Continua...		
Positivo	27	100%
Negativo	0	0%
Abaixo de 4 dias	12	44,4%
5 a 10 dias	13	48,1%
Acima de 10 dias	2	7,4%
Entubado	17	62,9%
Não entubado	10	37%
Asma	15	55,5%
Rinite	1	3,7%
Doença no coração	4	14,81%
Hipertensão	7	25,9%
Diabetes	4	14,81%
Problemas na coluna	4	14,81%
Sinusite crônica	10	37%
Problemas renais	2	7,4%
Outros	10	37%
Problemas na articulação	11	40,7%
Oral	0	0%
Sonda nasogástrica	0	0%
Sonda nasoenteral	27	100%
Central	20	74%
Periférico	7	25,9%
Sim	7	25,9%
Não	20	74%
Febre	26	96,2%
Cansaço	24	88,8%
Diarreia	24	88,8%
Cefaleia	9	33,3%
Perda de paladar	11	40,7%
Perda de olfato	7	25,9%
Dores	9	33,3%
Desconforto pelo corpo	9	33,3%
Tosse	1	3,7%

Característica	Quantidade	Porcentagem
Conclusão		
Sim	0	0%
Não	27	100%
Sim	0	0%
Não	27	100%
Plasil	7	25,9%
Antitermico	24	88,8%
Azitromicina	1	3,7%
Ivermectina	16	59,2%
Hidrocortizona	1	3,7%
Tarzocin	2	7,4%
Aerolin	12	44,4%
Antibióticos	1	3,7%
Hipertensão	7	25,9%
Clindamicina	2	7,4%
Vancomicina	4	14,8%
Anti-inflamatório	2	7,4%
Meropenem	6	22,2%
Plasil	5	18,5%
Antitermico	2	7,4%

A autora (2021).

Evidenciou-se que, diante das doenças crônicas dos indivíduos da amostra (Tabela 5), 55,5% (n = 15) eram portadores de asma, 3,7% (n = 1) apresentavam rinite, 14,81% (n=4) correspondiam aos pacientes portadores de doenças cardíacas, 25,9% (n = 7) dos indivíduos eram hipertensos, 14,81% (n = 4) são correspondentes aos pacientes que têm diabetes e problemas de coluna, 37% (n = 10) portam sinusite crônica, 7,4% (n = 2) detêm problemas renais, 37% (n = 10) dispõem de outras doenças crônicas e 40,7% (n = 11) apresentam problemas na articulação.

Quanto à nutrição dos pacientes (Tabela 5), 0% (n = 0) correspondeu aos pacientes que não estão fazendo uso de dieta via oral e sonda nasogástrica e 100% (n = 27) estavam em uso de sonda nasoenteral. Sobre o acesso venoso dos pacientes envolvidos na população amostrada, 74% (n = 20) estavam em uso de acesso venoso central e 25,9% (n = 7) faziam uso de acesso venoso periférico.

Do ponto de vista clínico, o percentual de 25,9% (n = 7) estavam em uso da heparinização plena e 74% (n=20) não estavam em heparinização plena (Tabela 5).

Com relação aos sinais e sintomas, 96,2% (n = 26) apresentavam febre, 88,8% (n = 24) apresentavam cansaço e diarreia, 33,3% (n = 9) apresentavam cefaleia, 40,7% (n = 11) relataram perda de paladar, 25,9% (n = 7) afirmaram perda de olfato, 33,9% (n = 9) corresponderam aos indivíduos que relatam dores e desconforto pelo corpo e 3,7% (n = 1) apresentou tosse.

Com relação à transfusão sanguínea (Tabela 5), 100% (n = 27) dos pacientes foram submetidos ao procedimento. Hemodiálise não empregada em nenhum dos pacientes (n = 27). Referente aos medicamentos, tem-se que o uso de plasil correspondeu a 25,9% (n=7); 88,8% (n=24) utilizaram antitérmico, 3,7% (n = 1) fez uso de azitromicina, 59,2% (n = 16) estavam em uso de ivermectina, 3,7% (n = 1) estava em uso de hidrocortizona, 7,4% (n = 2) encontravam-se em uso de tarzocin, 44,4% (n = 12) realizavam o uso de aerolin, 3,7% (n = 1) em uso de antibióticos, 25,9% (n = 7) em uso de medicamentos para hipertensão arterial, 7,4% (n = 2) em uso de claudamicina, 14,8% (n = 4) faziam uso de vancomicina, 22,2% (n = 6) estavam em uso de anti-inflamatório e 18,5% (n = 5) fizeram uso de meronem.

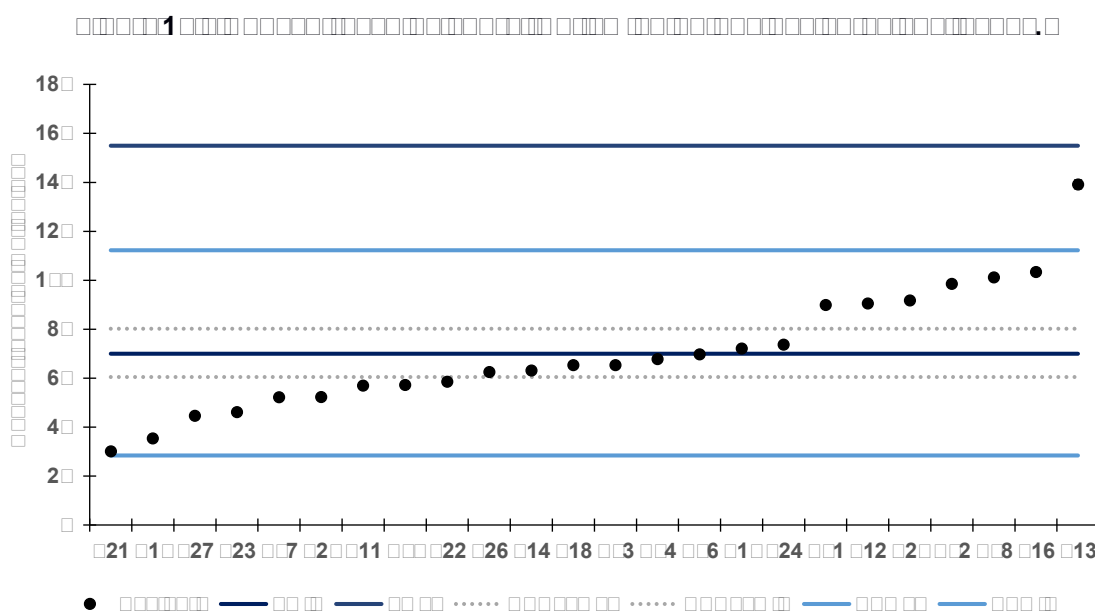
4.2 BIOMONITORAÇÃO E PERFIS DOS ELEMENTOS QUÍMICOS

Para a análise estatística dos dados obtidos dos pacientes, utilizou-se de intervalos de credibilidade (regiões de alta densidade de probabilidade) em nível de 95% de confiança calculados por Inferência Bayesiana, que é uma metodologia estatística definida em probabilidades com determinados graus de informação prévia do conjunto de dados. Esta análise estatística possui como principal característica a capacidade de poder integrar novas evidências com conhecimentos prévios, por meio do uso da regra de Bayes (PAULINO, 2003). De certo modo, os intervalos de credibilidade foram considerados as melhores estimativas para o perfil de elementos químicos dos pacientes, permitindo uma comparação direta com os valores de literatura. Optou-se pela interpretação gráfica do perfil dos pacientes analisados (RHPD95Min e RHPD95Max), da previsão dos oligoelementos (VEMin e VEMax), além de destacar pacientes que apresentam dados significativos associados aos dados clínicos do paciente e aos limites máximos encontrados na literatura para pessoas normais (LMin e LMax).

Na Figura 10, o gráfico abaixo apresenta os resultados e valores previstos dos oligoelementos, além de destacar pacientes que apresentaram dados

significativos associados à clínica. No gráfico de previsão, a maior parte dos pacientes apresentou a concentração média de cobre abaixo do mínimo estabelecido pela literatura e todos os pacientes apresentaram concentrações menores que o valor máximo esperado e o valor máximo estabelecido pela literatura (DR LAL PATHLABS, 2018).

O cobre é um micronutriente crucial para o funcionamento dos órgãos, auxiliando principalmente na síntese de hemoglobina e na oxidação do ferro. Espera-se que com a melhora clínica do paciente a concentração de cobre aumente, o que só pode ser observado quando analisado de forma individual conforme mostra a Figura 11. Quando analisados separadamente, os gráficos individuais demonstraram que houve uma grande variação na concentração de cobre. De modo geral, 52,65% apresentaram aumento significativo na concentração durante o período de internamento. Contudo, para o paciente 1, houve diminuição nas concentrações de Cu, assim como ocorreu para outros pacientes (47,35%).



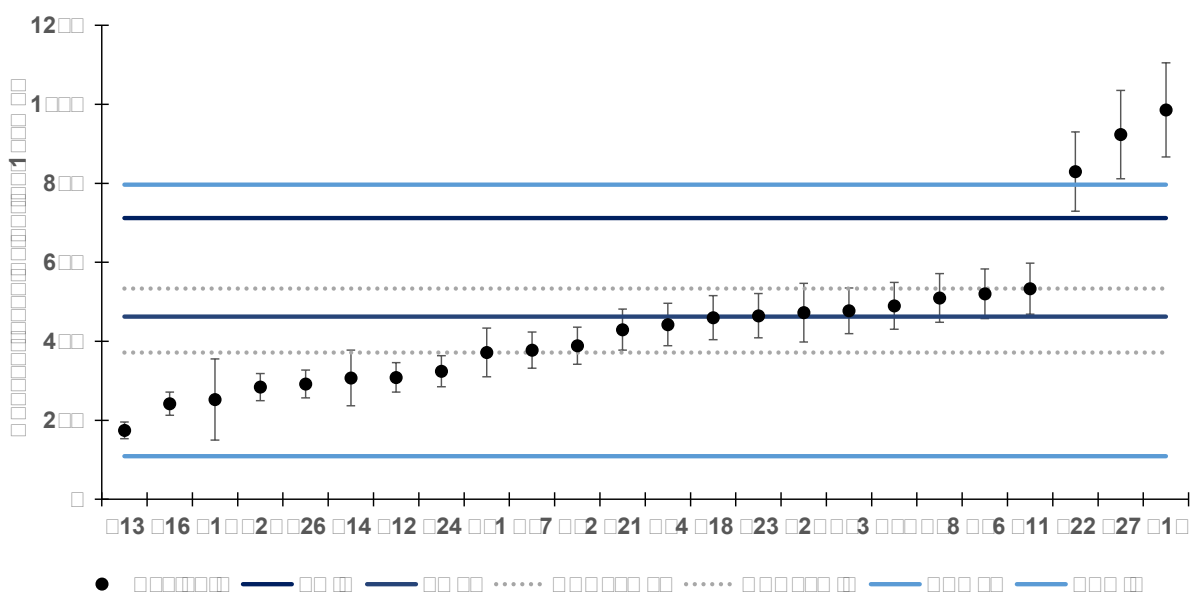
LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

A autora (2021).

11



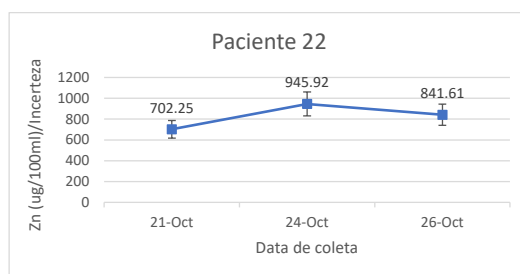
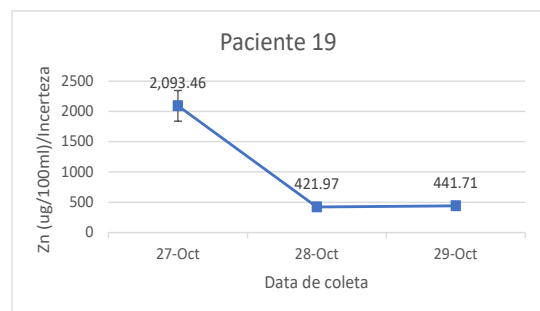
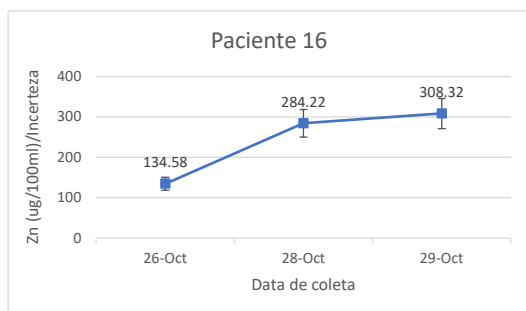
Todos os pacientes apresentaram valores esperados de Zn entre o mínimo e máximo da literatura (BUXADERAS; FARRÉ-ROVIRA, 1985), porém, assim como ocorreu para Cu, o perfil de Zn dos pacientes (Figura 12) foi considerado mais baixo do que os valores de literatura entre 462,6 e 712,3 µg/100mL. Os pacientes 22, 27 e 29 tiveram as concentrações de Zn mais elevadas quando comparadas com os resultados dos demais pacientes. Durante o período de internamento dos pacientes, as concentrações de zinco se mantiveram estáveis, porém, três pacientes chamaram bastante atenção (16, 19 e 22) conforme mostra a Figura 13. Os pacientes 16 e 22 apresentaram uma melhora considerável nos teores de Zn. Os pacientes apresentavam um perfil de doenças crônicas semelhantes, com histórico de asma e rinite, e estavam fazendo uso dos medicamentos antitérmicos e azitromicina. Além desses, o terceiro paciente que se destaca, por apresentar uma queda considerável no valor do zinco, é o paciente 19, que mesmo com perfil clínico semelhante aos dois anteriores apresentou uma queda de 75% no nível de zinco, como observa-se nos gráficos da Figura 13.



LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

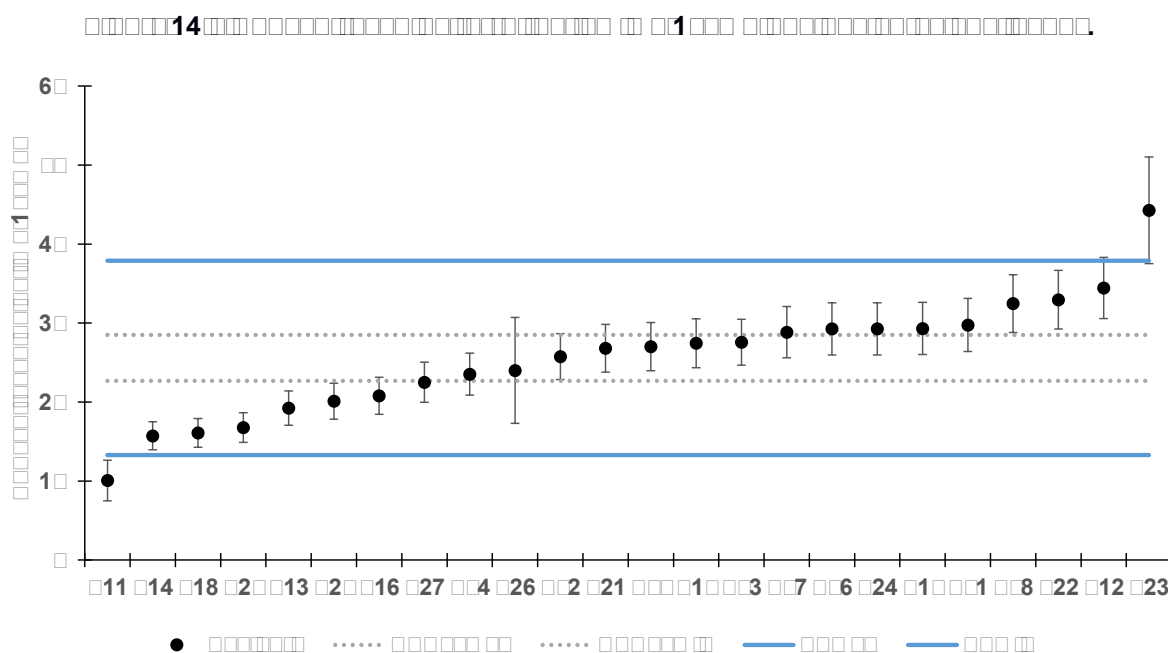
A autora (2021).

Figura 13: Gráfico de linha mostrando os níveis de Zn (ug/100ml) em função da data de coleta para os pacientes 16, 19 e 22. O eixo Y representa o Zn (ug/100ml) com incerteza, variando de 0 a 400 para o Paciente 16, 0 a 2500 para o Paciente 19, e 0 a 1200 para o Paciente 22. O eixo X representa a data de coleta. Os dados são apresentados com pontos de erro.



A autora (2021).

Nesse trabalho, foram providenciados os primeiros resultados de perfil de Fe para pacientes internados em UTI com os sintomas mais graves de COVID-19 conforme mostra a Figura 14. A faixa de variação esperada foi entre 13 e 38 mg/100mL, enquanto o perfil (região HPD95) de Fe encontra-se entre 23 e 28 mg/100mL. Os pacientes 23 e 11 apresentaram teores de Fe no sangue respectivamente acima e abaixo do valor esperado calculado a partir da Inferência Bayesiana.



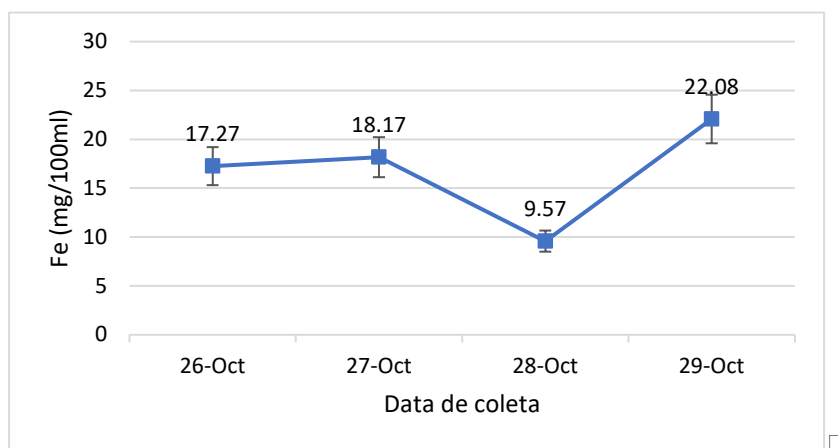
HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

A autora (2021).

Dos pacientes analisados, destaca-se o paciente 24 monitorado entre os dias 26 e 29 de outubro (Figura 15). No processo de internamento, a concentração de ferro se manteve com uma tendência de aumento para todos os pacientes com exceção do paciente 24. No segundo dia de coleta, o teor de ferro se manteve estável, com tendência para crescimento (Fe: 18,17 mg/100mL). Já no terceiro dia da coleta, houve uma queda no nível de ferro para metade do valor (Fe: 9,5 18,17 mg/100mL), enquanto, no quarto dia de internação, o nível de ferro aumentou para 22,07 mg/100mL. Para o paciente 24, estavam fazendo uso da sonda nasointestinal, o que provavelmente facilitou a absorção de ferro pelo organismo e sua biodistribuição. Uma justificativa para a queda pela metade no terceiro dia seria a

possível perda do dispositivo que, por consequência, teria acarretado a baixa redistribuição de Fe no paciente.

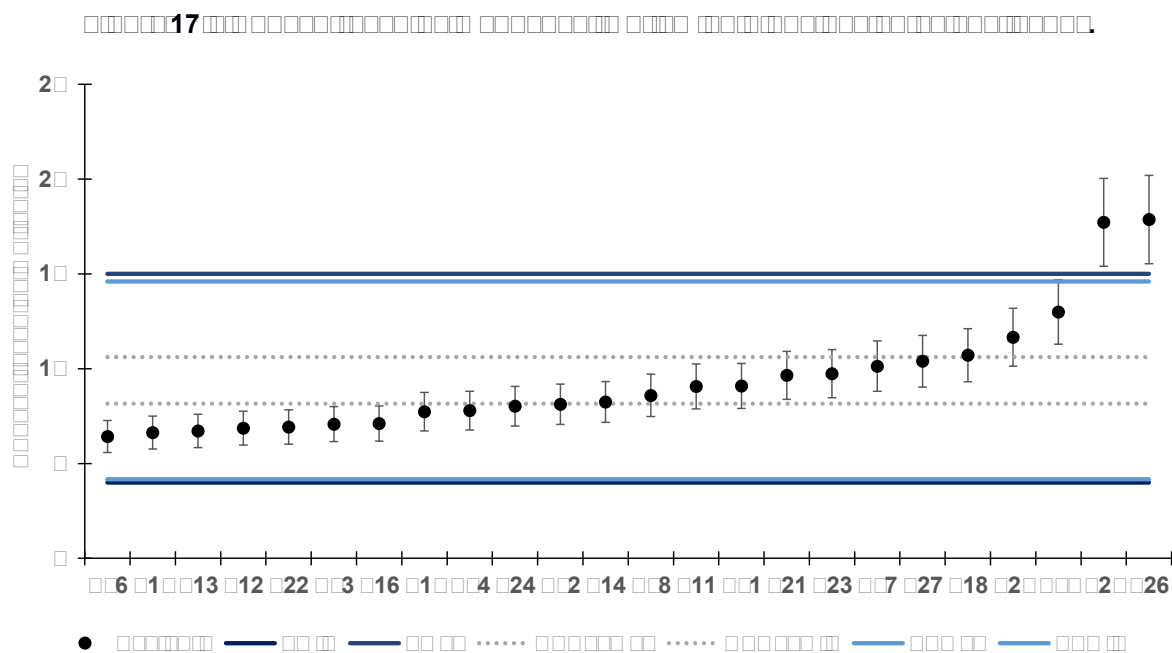
Figura 16: Gráfico de linha mostrando a concentração de Fe (mg/100ml) em função da data de coleta (26-Oct, 27-Oct, 28-Oct, 29-Oct). O eixo Y varia de 0 a 30. Os dados são: 26-Oct: 17,27; 27-Oct: 18,17; 28-Oct: 9,57; 29-Oct: 22,08. O gráfico inclui barras de erro e uma legenda indicando a autora (2021).



A autora (2021).

As concentrações de Ni dos pacientes estudados para o estabelecimento de um perfil podem ser visualizadas na Figura 16, com as concentrações médias para pacientes graves de COVID-19 entre 3 e 6 ng/mL. A comparação com o valor de referência disponível na literatura de 2 ng/mL foi prejudicada pelo fato de as concentrações mínimas determináveis para alguns lotes alcançaram o valor de 6 ng/mL. Contudo, é evidente que os teores de Ni de 13 pacientes foram superiores ao valor de literatura (CATLIN, 2018).

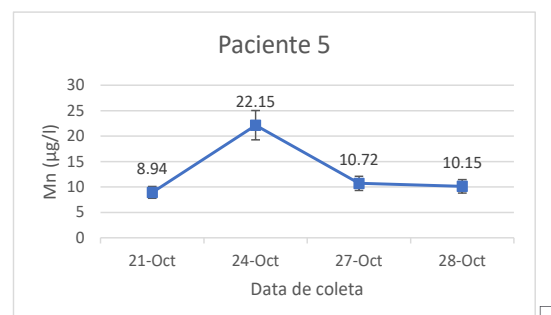
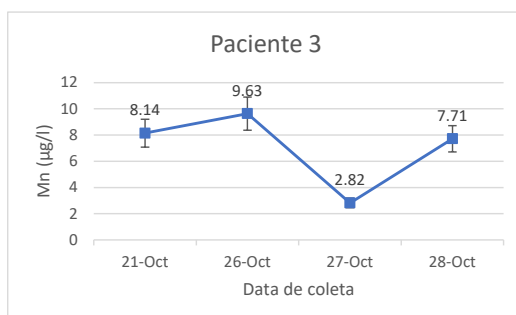
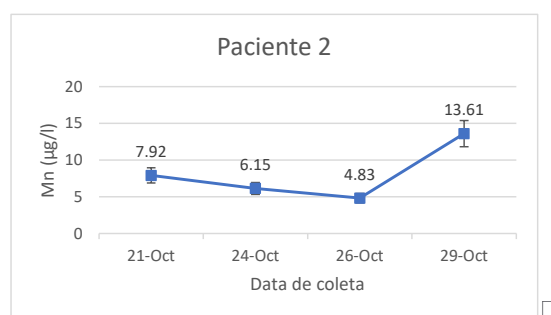
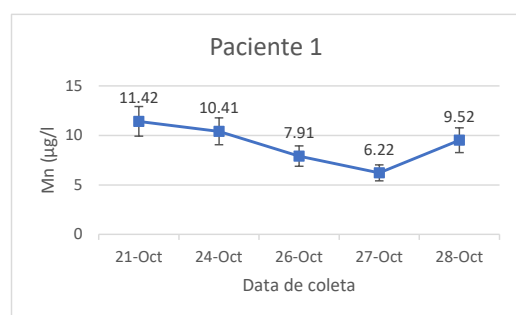
O nível de níquel nos pacientes, quando analisados isoladamente por paciente, não apresentou um padrão conclusivo. Salienta-se que a concentração pode estar associada a presença de dermatite de contato, patologia muito comum em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Com o risco elevado de desenvolvimento de dermatites, esperava-se que o nível do níquel aumentasse em maior parte dos pacientes devido à sua biodistribuição (HENNINO, 2005). A partir da análise dos pacientes, percebe-se que em algum momento do internamento houve um aumento nesse índice. Não obstante, na análise das médias de concentrações do níquel todos apresentaram concentrações acima do valor mínimo e máximo estabelecido para literatura (ATSDR, 2012). O paciente 18 apresentou um valor próximo ao máximo esperado, porém, com uma incerteza analítica elevada. O



LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

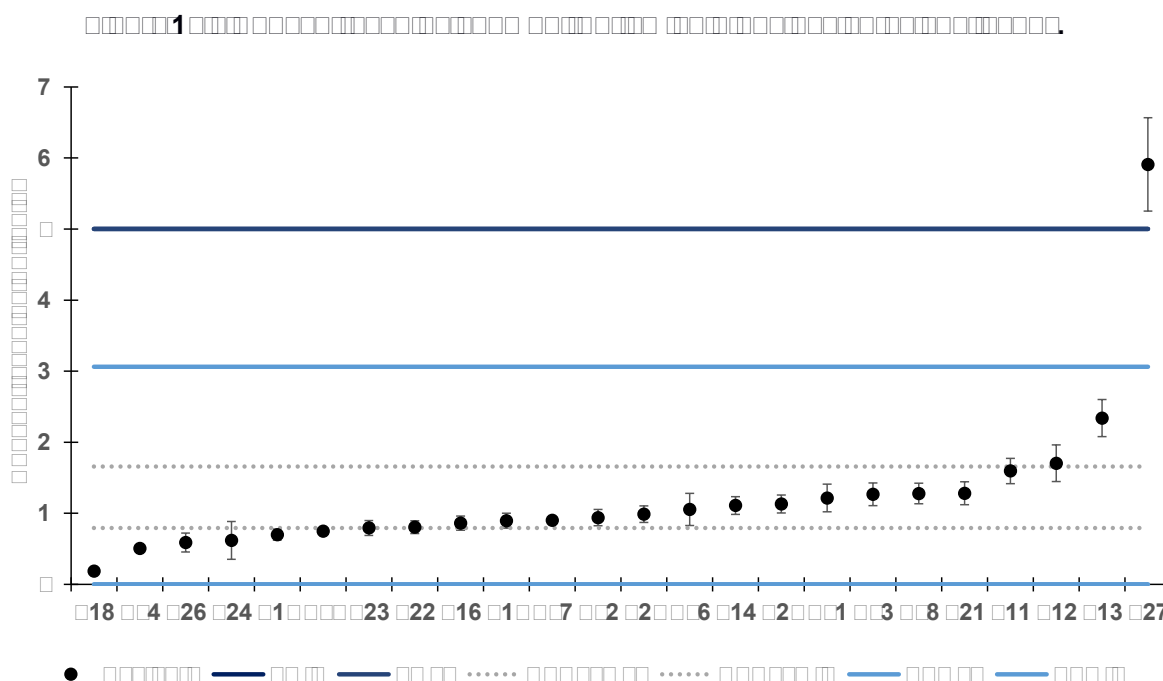
A autora (2021).

Figura 18 Gráficos de linha mostrando os níveis de Mn^{2+} (µg/l) ao longo do tempo para quatro pacientes individuais. Os eixos Y representam a concentração em µg/l, variando de 0 a 15 para Paciente 1, 0 a 20 para Paciente 2, 0 a 12 para Paciente 3 e 0 a 30 para Paciente 5. Os eixos X representam a data de coleta, variando de 21-Oct a 29-Oct. Os dados são apresentados como pontos de dados com barras de erro.



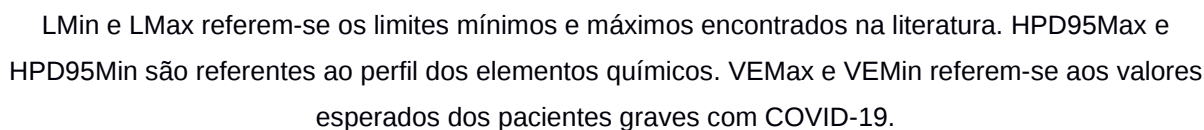
A autora (2021).

Por meio da Figura 19 de concentrações de chumbo, percebe-se que a literatura prediz uma concentração aceitável de no máximo 5 mg/dL (SOMMAR et al, 2014). A maior parte dos pacientes apresentou a concentração média abaixo desse valor, exceto o paciente 27, que apresentou uma concentração de 5,90 mg/dL. Porém, nota-se as incertezas analíticas, que pode variar para concentrações maiores ou menores, observando o desvio padrão máximo e mínimo. Ainda assim, o paciente 27 permaneceu fora da concentração estabelecida pela literatura. Quando analisado separadamente, os pacientes 12, 22 e 23 se destacaram, apresentando um aumento, como se observa nos gráficos abaixo.



LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

Fonte: A autora (2021).



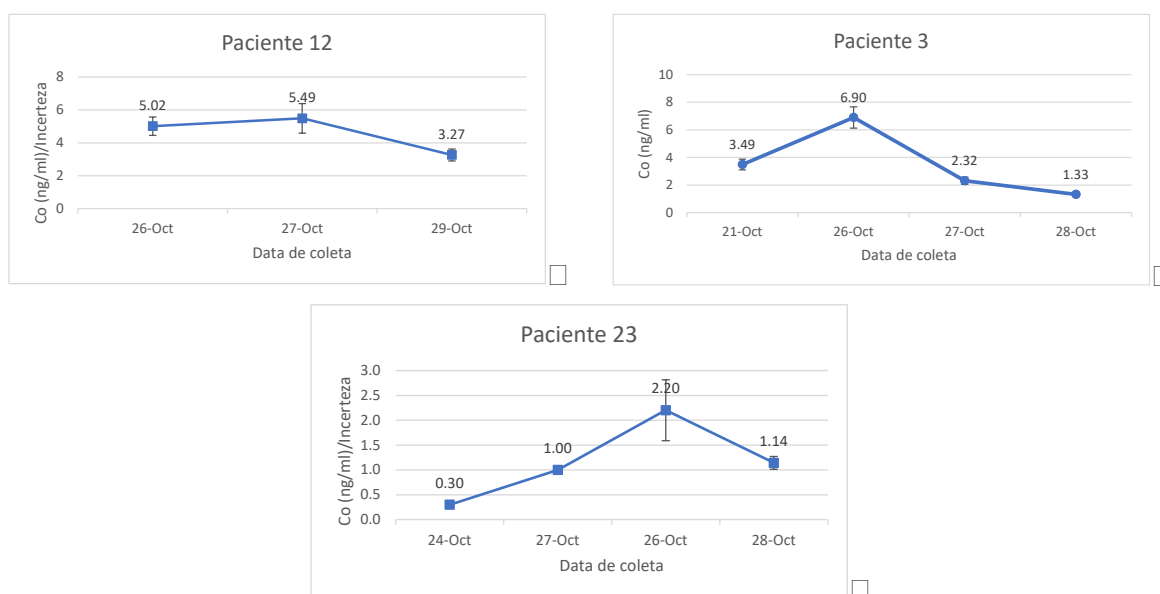
□□□□□A autora (2021).

Considerando as incertezas analíticas médias expandidas em nível de 95% de confiança, 54% dos pacientes apresentaram concentrações de Co acima do valor

de 5 ng/mL de acordo com a Figura 21. O paciente 4 destacou-se dos demais pela alta concentração média de cobalto no sangue. Houve tendência de valores médios mais elevados para os pacientes internados na UTI do HOF.

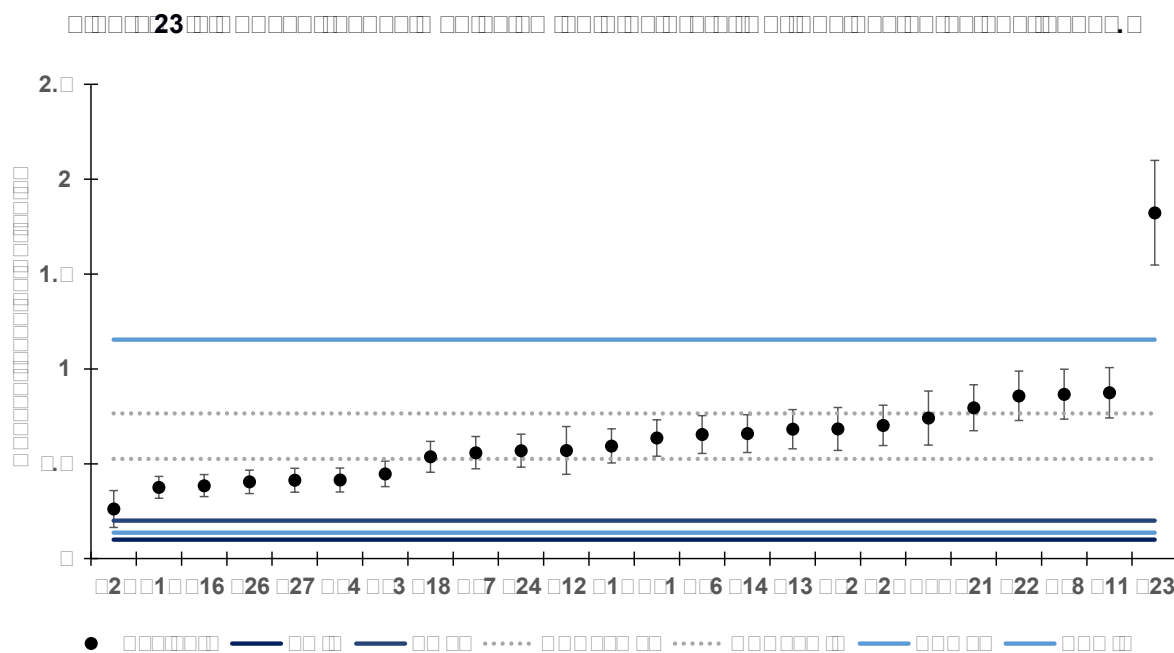
Com relação a biomonitoração dos pacientes internados na UTI, também foram encontradas concentrações acima do valor encontrado na literatura (QUESTDIAGNOSTICS, 2020) para cobalto como pode ser visualizado na Figura 22. Destaca-se o paciente 12, que apresentou concentrações maiores que o valor máximo de literatura (5 ng/mL) nos dias 26 e 27 de internamento, assim como ocorreu para o paciente 3 no dia 26 de outubro. Entretanto, há casos como o paciente 23, em que o valor de Co, mesmo estando abaixo da concentração de literatura, aumentou no dia 26 de outubro. A maior parte dos pacientes apresentou tendência de diminuição nos teores de Co com os dias de internamento.

Figura 22 Gráficos de linha mostrando as concentrações de cobalto (Co) em ng/mL no sangue de três pacientes (Paciente 12, Paciente 3 e Paciente 23) ao longo do tempo de internamento. Os dados são apresentados com erro padrão (incerteza).



A autora (2021).

Prata apresenta alta toxicidade quando encontrada em grandes concentrações no organismo (ARMITAGE et al., 1996). Todos os pacientes apresentaram valores médios de concentrações maiores que aqueles encontrados na literatura (Figura 23), sobretudo o paciente 23.

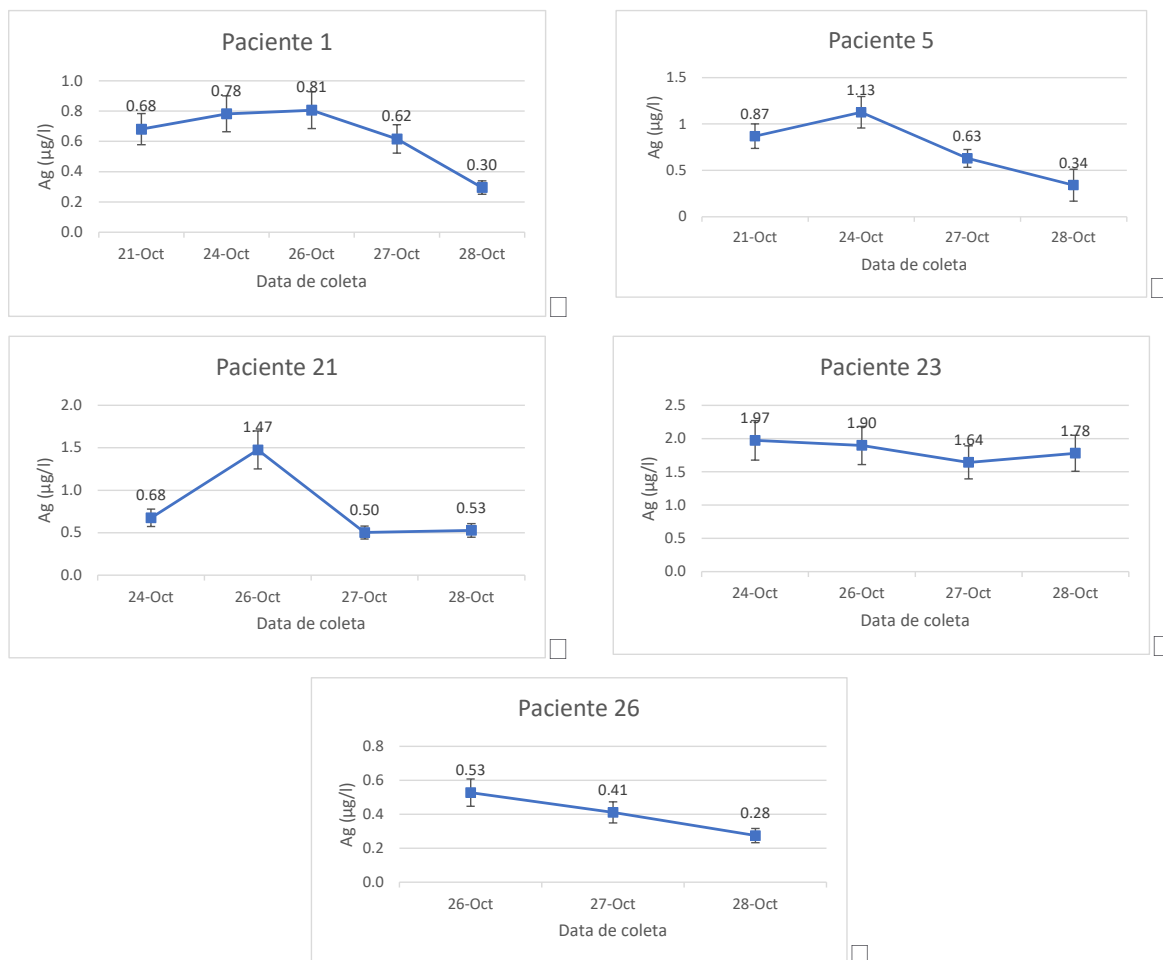


LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

Fonte: A autora (2021).

A prata é utilizada em baixas doses em diversos produtos para atuar com ação antimicrobiana tópica (FAUSS, 2008). Neste estudo, 18,5% dos pacientes (1, 5, 21, 23 e 26), conforme observa-se na Figura 24, apresentaram uma diminuição no nível de prata no organismo. Desse quantitativo, três pacientes estavam se alimentando por SNE e dois por via oral. Do total de pacientes, 81,5% apresentaram um aumento no índice de prata no organismo. Ressalta-se que, além da alimentação, pacientes em unidade de terapia intensiva com diagnóstico de COVID-19 apresentam grande chance de desenvolvimento de Lesão por Pressão e entre as principais coberturas utilizadas para o tratamento estão presentes as moléculas de Ag (SAMBERG et al., 2012).

24

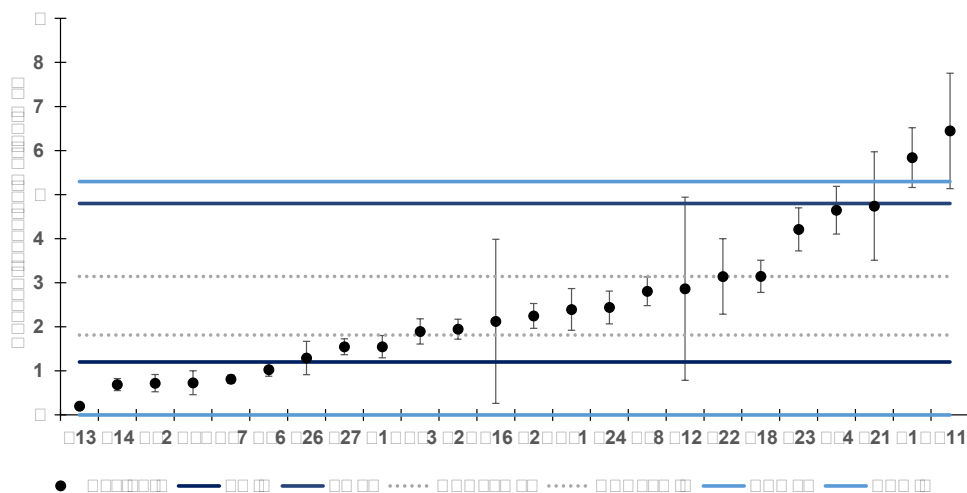


A autora (2021).

Molibdênio auxilia no bom funcionamento do metabolismo e combate doenças inflamatórias (GUINÉ et. al., 2012). Os pacientes 13, 14, 2, 5 e 7 apresentaram valores médios menores daqueles estabelecidos na literatura (ENG, 2021) de acordo com a Figura 25. Entretanto, as concentrações médias de Mo dos pacientes 10 e 11 alcançaram valores superiores a 5 ng/mL. Observou-se coerência entre os valores esperados e aqueles encontrados na literatura.

De acordo com os valores individuais da Figura 26, os pacientes 11, 12, 16 e 21 apresentaram concentrações maiores que o valor máximo encontrada na literatura, sendo que todos esses pacientes demonstraram tendência de diminuição dos teores de Mo conforme os dias de internação.

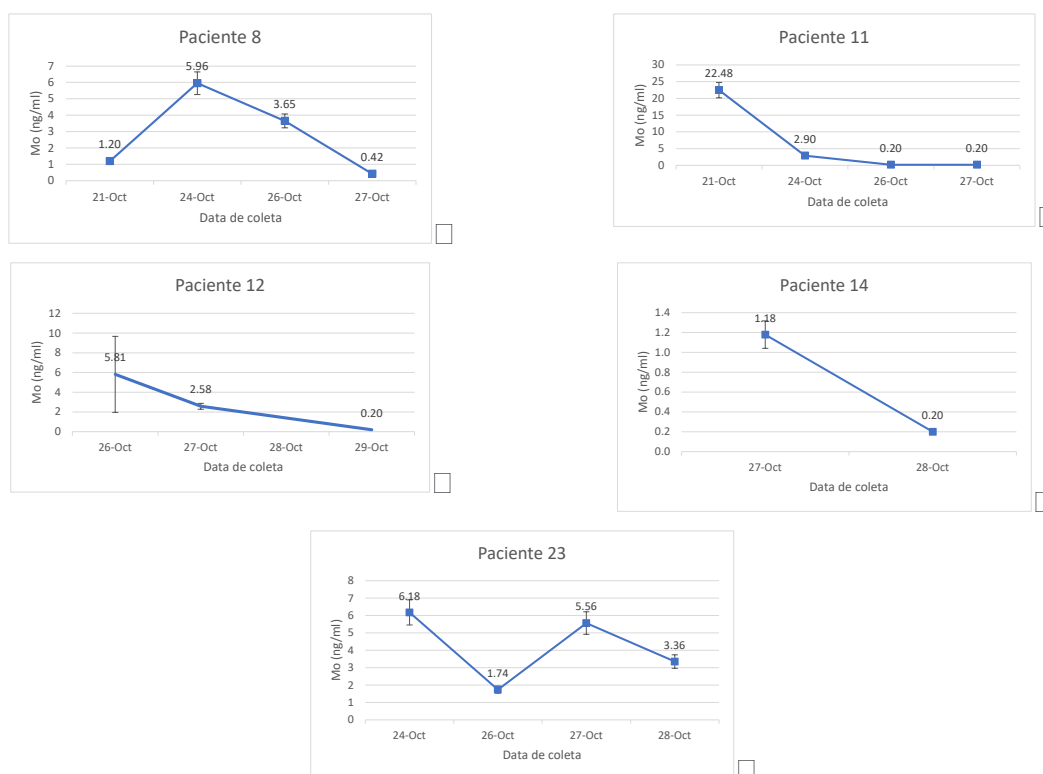
Figura 2: Perfil dos elementos químicos (ng/ml) de pacientes com COVID-19 graves, comparado com os limites mínimos (LMin) e máximos (LMax) encontrados na literatura, e os valores esperados dos pacientes graves com COVID-19 (HPD95Max e HPD95Min).



LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

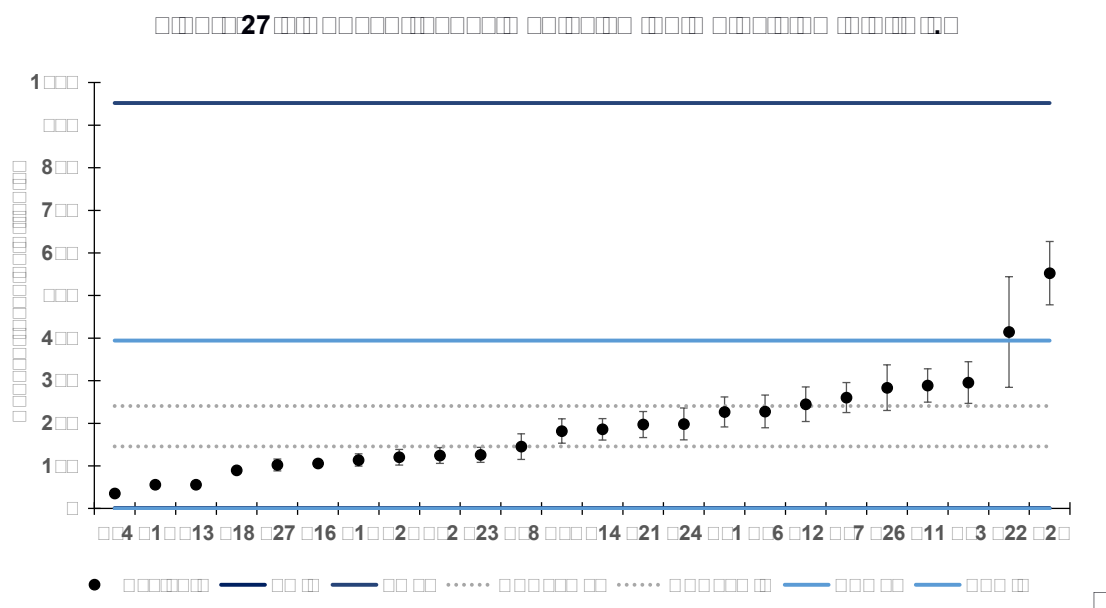
A autora (2021).

Figura 26: Perfil dos elementos químicos (ng/ml) de pacientes com COVID-19 graves, comparado com os limites mínimos (LMin) e máximos (LMax) encontrados na literatura, e os valores esperados dos pacientes graves com COVID-19 (HPD95Max e HPD95Min).



A autora (2021).

Devido às esperadas reduzidas quantidades nos organismos vivos, o valor esperado máximo de Al foi muito inferior ao valor máximo de aproximadamente 950 ng/mL de acordo com a Figura 27. Apenas o paciente 25 apresentou concentração média maior que o valor esperado estimado a partir da Inferência Bayesiana.

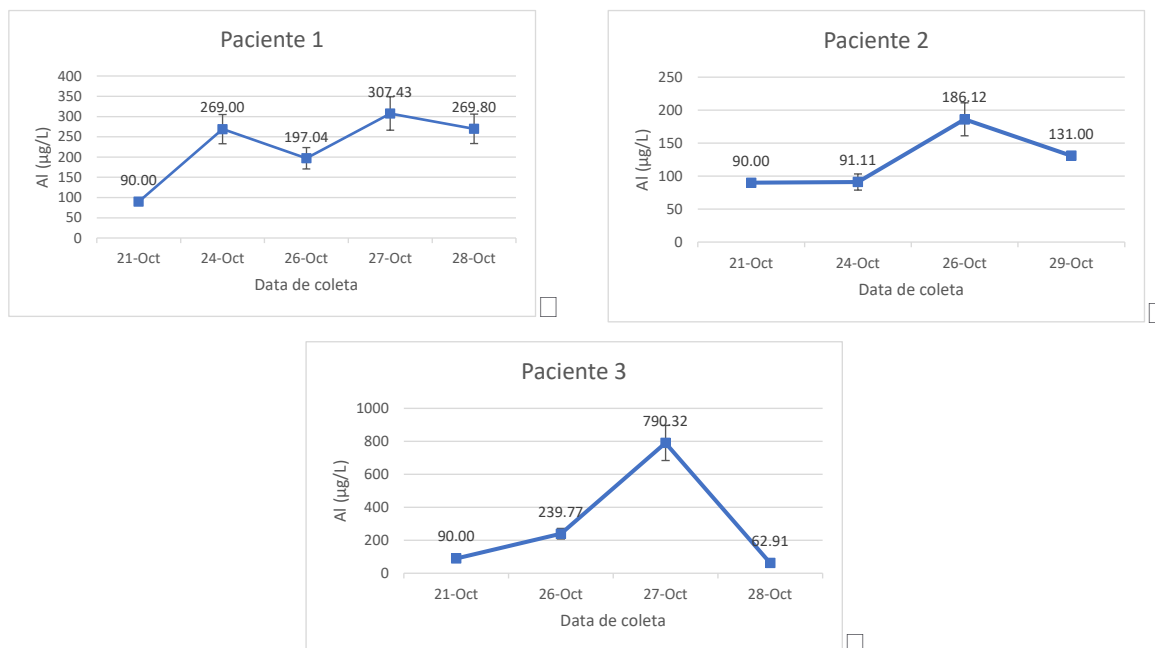


LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

Fonte: A autora (2021).

Com o período de internamento, acreditava-se que o nível de alumínio diminuiria nos pacientes, porém, houve um aumento na maior parte, seguida da abrupta redução para a maior parte dos pacientes como mostra a Figura 28. Diante disso, considera-se uma possível contaminação de Al no tratamento dos pacientes. Vale ressaltar a altíssima concentração do elemento químico no dia 27 de outubro para o paciente 3. Durante as análises químicas, houve também indícios de contaminação com Al nos brancos analíticos, indicando a complexidade das determinações do elemento químico em matrizes biológicas.

Figura 28: Gráficos de linha mostrando a concentração de Al (µg/L) no soro de três pacientes (Paciente 1, Paciente 2 e Paciente 3) ao longo do tempo (Data de coleta).



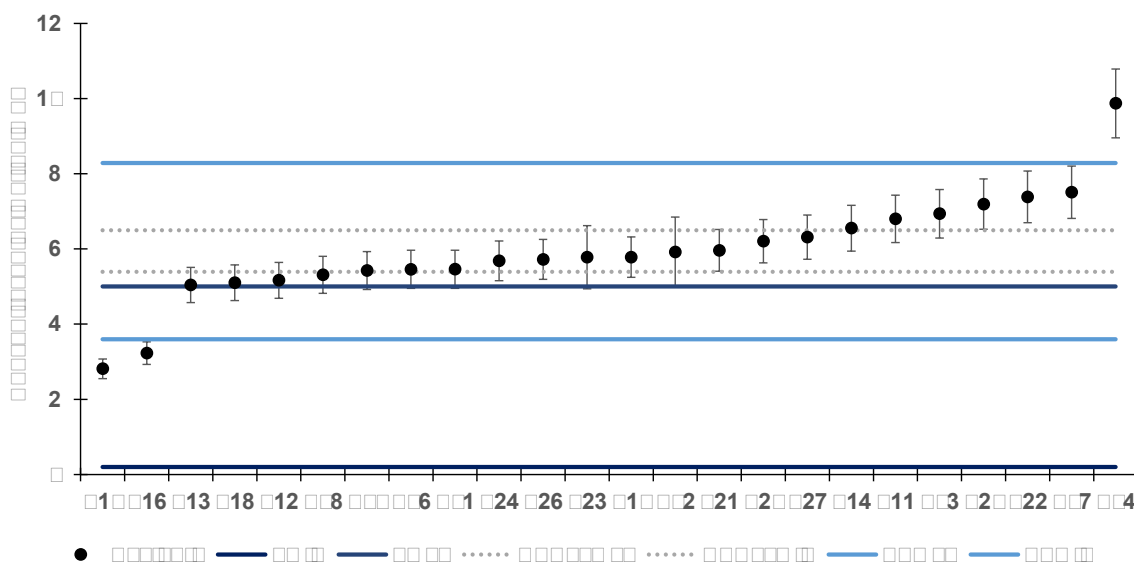
Fonte: A autora (2021).

Durante a exposição a cádmio, o fígado apresentaria, inicialmente, níveis elevados do metal devido ao grande volume de sangue que circula por esse órgão (REZAEI et al, 2019). Após, por ser um dos locais de produção da metalotioneína e pela presença de Cd, iniciar-se-ia a redução dos níveis hepáticos do metal e a consequente elevação no nível renal, situação que pode ser explicada pela redistribuição do cádmio do fígado para o rim por meio da ligação desse metal com a metalotioneína. O restante do cádmio absorvido percorre o organismo ligado a uma proteína plasmática, denominada albumina, a qual, ao passar pelo fígado ou outros órgãos, como os rins, também pode se ligar à metalotioneína (REZAEI et al, 2019). Assim, a diminuição da exposição a Cd com a internação dos pacientes na UTI também reduziria os níveis de Cd. Nesse caso, os níveis médios de Cd dos pacientes apresentaram tendência de serem superiores à concentração máxima de 5,4 ng/mL encontrada na literatura (MAYO CLINIC LABORATORIES, [entre 2002 e 2022]), conforme pode ser visualizado na Figura 29. Apenas o paciente 4 apresentou nível muito mais elevado de Cd quando comparado aos demais pacientes analisados.

De acordo com os dados de biomonitoração dos pacientes, na Figura 30, é possível verificar a tendência de diminuição das concentrações de Cd na maior parte

dos pacientes. Entretanto, houve casos como os do paciente 2 em que os teores do elemento químico puderam ser aumentados durante a internação.

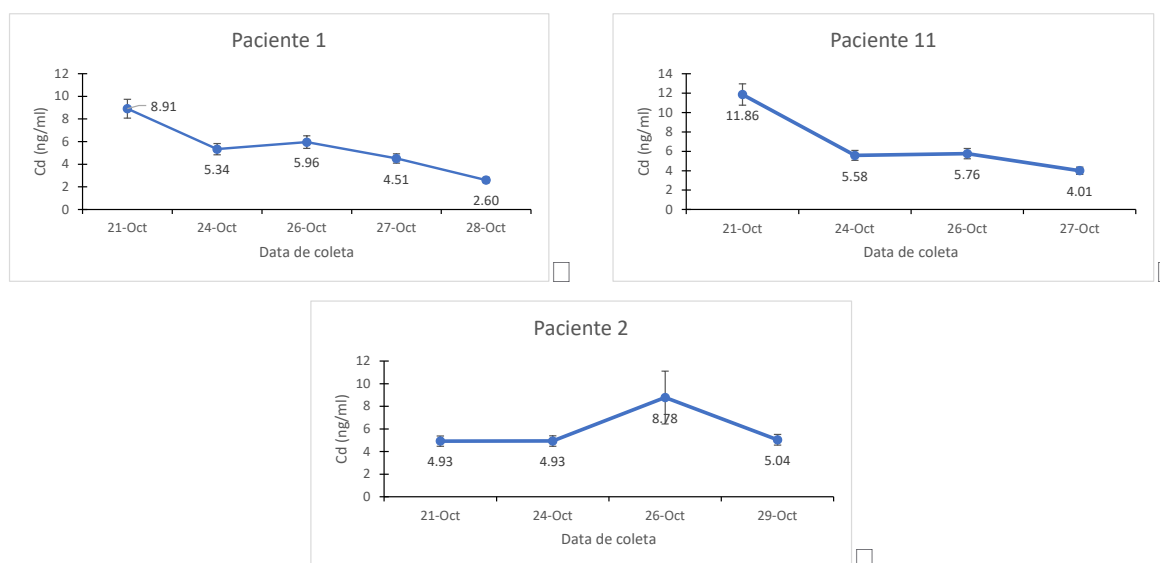
Figura 2 Gráfico de dispersão com erro padrão da amostra (HPD95Max e HPD95Min) e limites mínimos e máximos encontrados na literatura (LMin e LMax) para o elemento químico Cd em pacientes graves com COVID-19.



LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

Fonte: A autora (2021).

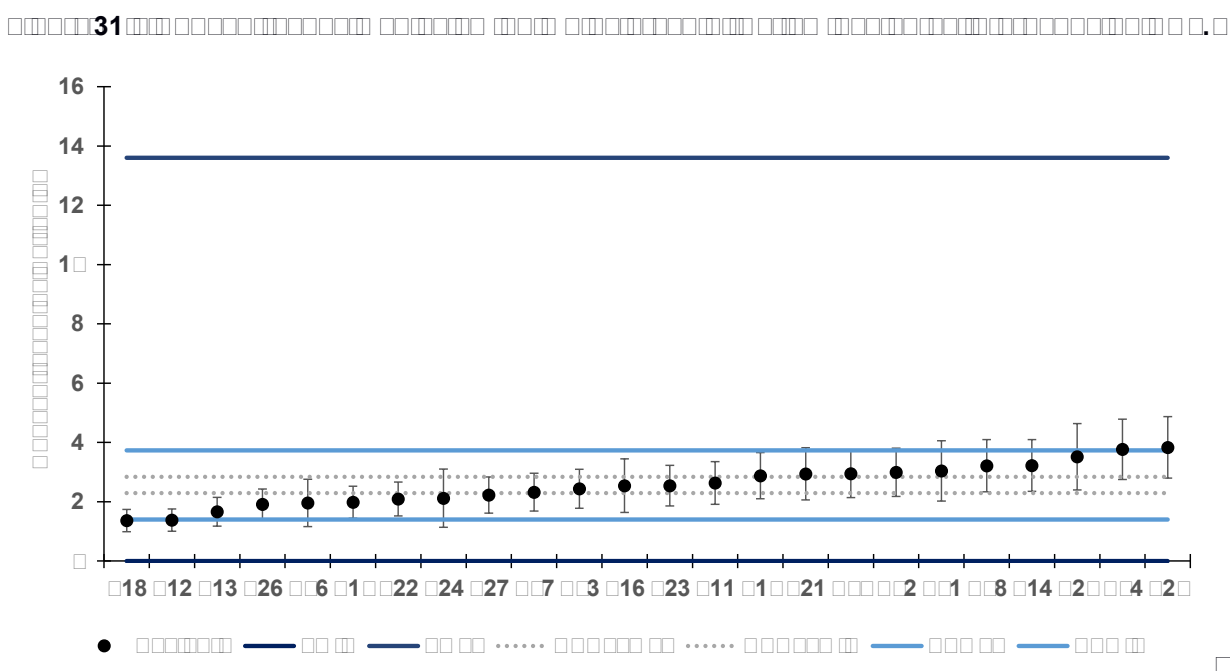
Figura 3 Gráficos de linha com erro padrão da amostra (HPD95Max e HPD95Min) e limites mínimos e máximos encontrados na literatura (LMin e LMax) para o elemento químico Cd em pacientes graves com COVID-19.



Fonte: A autora (2021).

Arsênio, quando em sua forma orgânica, é um dos metais menos nocivos ao organismo humano, embora as formas inorgânicas possam causar danos que vão desde problemas celulares até a morte. É sabidamente uma substância cancerígena (MEDINA-PIZZALI et al., 2018). Todos os pacientes apresentaram concentração média abaixo do estabelecido pela literatura (HEALTMATTERS, [20--?]). Encontravam-se entre o valor esperado máximo e mínimo.

Na Figura 31, observam-se os níveis médios de As para os pacientes internados na UTI do HOF, em que os valores foram considerados coerentes devido à pequena variância também demonstrada pela faixa esperada calculada pela Inferência Bayesiana.



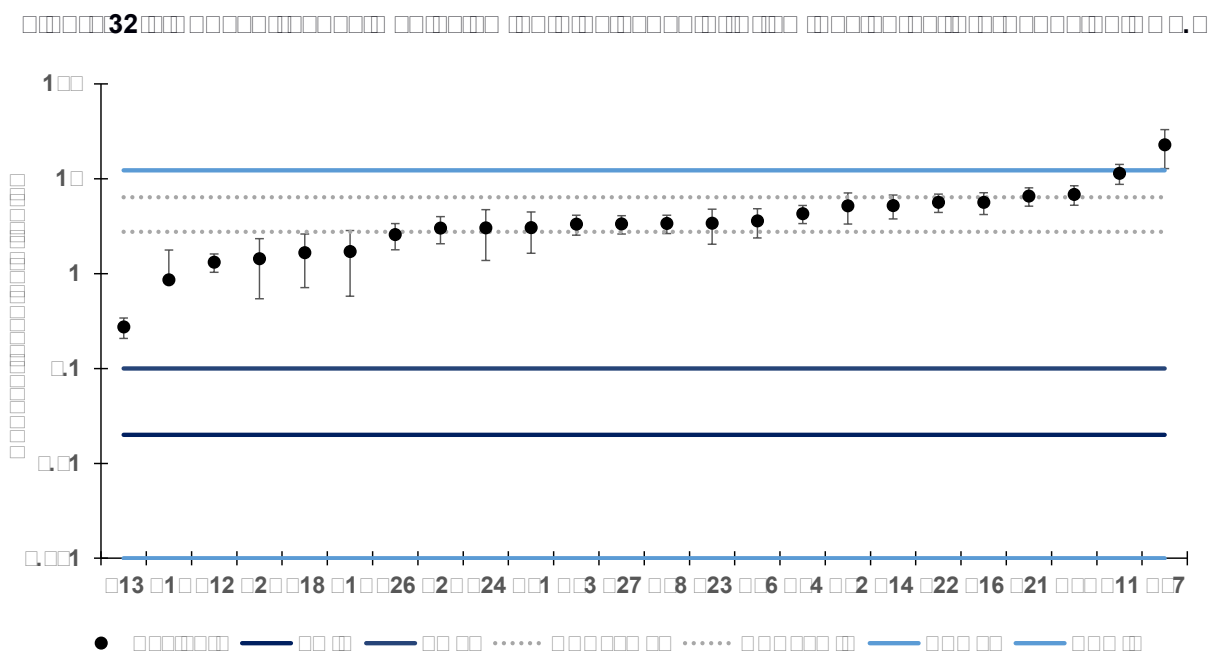
LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

Fonte: A autora (2021).

Dos pacientes internados, quando analisados separadamente, 33,3% apresentaram um aumento no nível de As e 66,7% apresentaram uma diminuição no nível do elemento no organismo. Dos que apresentaram aumento nos níveis, 87,5% apresentavam o tipo sanguíneo O e 100% o fator RH+. Há poucos dados na literatura que apresentam uma correlação do tipo sanguíneo e fator RH com o aumento do

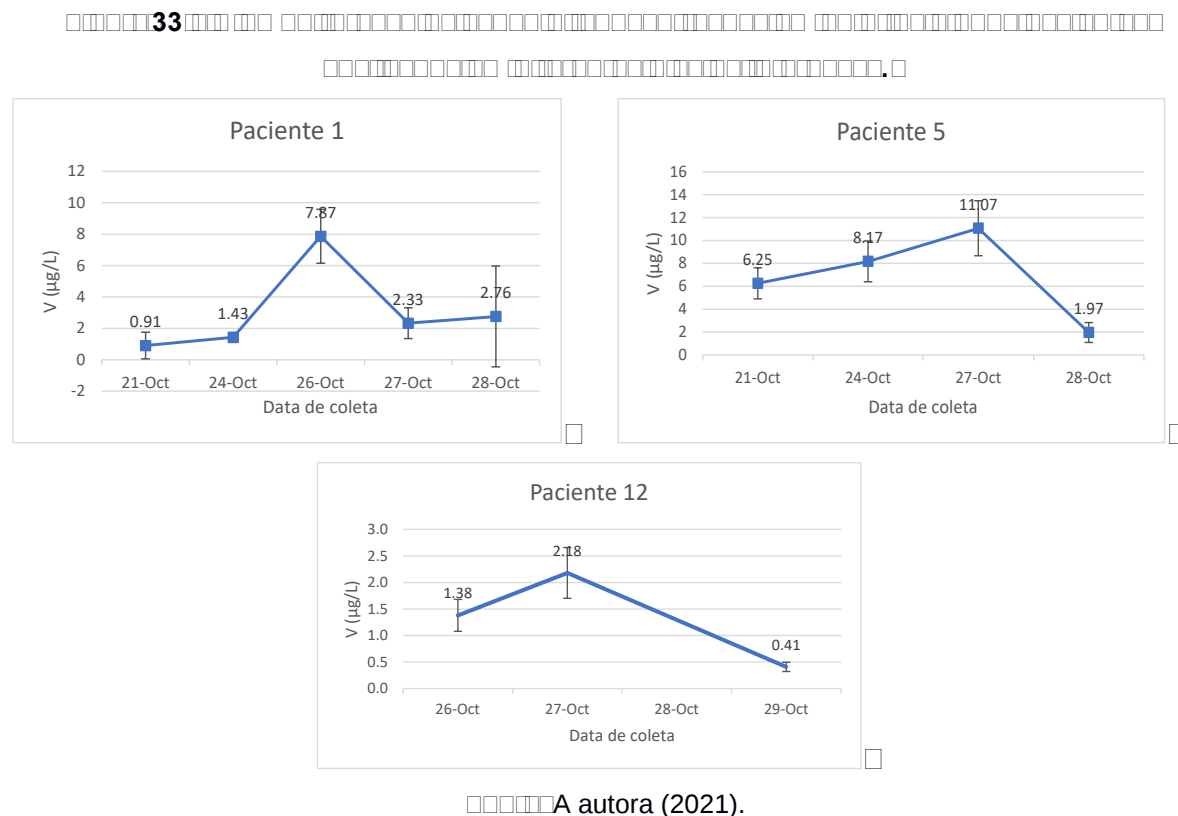
arsênio no organismo. As outras variáveis não apresentaram semelhança ou divergência que chamasse atenção.

Vanádio é um metal essencial para o metabolismo humano, porém as concentrações máximas estabelecidas pela literatura (IARC, 2018) estiveram bem abaixo dos valores médios encontrados para os pacientes (Figura 32). O paciente 7 apresentou concentrações médias acima do valor esperado máximo. Apenas 14,8% dos pacientes apresentaram aumento no nível de vanádio e três pacientes apresentaram um comportamento semelhante conforme mostra a Figura 33. Porém, inicialmente apresentaram um aumento considerável no nível do oligoelemento no organismo e posteriormente apresentaram uma queda brusca (pacientes 01, 05 e 12). Ambos eram hipertensos e faziam uso de medicação antitérmica.



LMin e LMax referem-se os limites mínimos e máximos encontrados na literatura. HPD95Max e HPD95Min são referentes ao perfil dos elementos químicos. VEMax e VEMin referem-se aos valores esperados dos pacientes graves com COVID-19.

□□□□□A autora (2021).



4.3 RELEVÂNCIA DOS OLIGOELEMENTOS PARA OS PACIENTES COVID-19

Os oligoelementos estão diretamente relacionados ao processo de saúde-doença. No estudo, os pacientes apresentaram uma variação na concentração de cobre, fato que se justifica pelo processo fisiopatológico da COVID 19, doença que pode alterar o sistema respiratório e neurológico. A alteração cognitiva do paciente pode ser representada por uma carência de cobre, o que justifica os achados do estudo, ou seja, os pacientes com carência de cobre podem apresentar, de forma mais acentuada, sinais e sintomas do sistema neurológico (LI et al., 2019).

O nível de Zn em pacientes internados tendeu a se apresentar em doses baixas, considerando que pode ser um reflexo da baixa imunidade e da infecção causada pelo COVID-19. Essa realidade foi encontrada nos pacientes do estudo. Não obstante, os pacientes que faziam uso de antitérmico apresentaram um aumento considerável no nível de zinco. É importante destacar que, com o uso do antitérmico, o paciente apresenta melhora sintomatológica e, com o uso de antibióticos, o paciente diminui o processo infeccioso, aumentando, dessa maneira, o nível de zinco da maior parte dos pacientes (SAPKOTA et al., 2018).

A concentração de Fe ideal em um paciente é fundamental, considerando que a concentração representa significativamente o estado hematológico de um paciente. Pacientes em processo de internamento apresentam na fase aguda da doença uma diminuição na concentração do ferro e, posteriormente, na medida em que a doença vai se tornando crônica, o nível de ferro tendeu a aumentar. Observou-se no estudo uma grande variação na concentração de ferro nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva. A privação de ferro dos eritroblastos e de outros tecidos ocorre quando a inflamação causa retenção de ferro do plasma, realidade vivenciada pelos pacientes com síndrome respiratória aguda grave, aumentando o tempo de internação e diminuindo a sobrevida (PASRICHA et al., 2020).

A unidade de terapia intensiva é um setor que aumenta a predisposição para o aparecimento de lesões de pele, dentre elas a lesão por pressão. Além da realidade do setor, a idade do paciente e os dias de internação são diretamente relacionados com o risco de desenvolvimento de Lesão por Pressão. Pacientes em realidade COVID passam mais de 7 dias de internamento, fator que aumenta a chance do aparecimento de lesões. O nível ideal de níquel torna-se um fator preventivo de desenvolvimento de lesões. Vale ressaltar que todos os pacientes do estudo apresentaram concentrações superiores ao valor mínimo estabelecido (PACHÁ et al., 2018; KAWATANI et al., 2018; SUWARSA et al., 2017).

Os pacientes do estudo apresentaram um perfil de concentração do Mn muito interessante. Nos primeiros dias de coleta, a maior parte dos pacientes apresentou uma queda no nível do manganês com posterior aumento. Considera-se comum existir o aumento, se não houver insuficiência renal grave, insuficiência hepática ou pancreática. Destaca-se que 100% dos pacientes do estudo apresentavam atividade renal normal (ERIKSON, 2019).

Durante o período de internamento, os pacientes apresentaram uma diminuição no nível de Pb, o que já era esperado, considerando que o fornecimento de O₂ de forma artificial e a manipulação a nível hospitalar façam existir uma menor chance de contaminação do ambiente. No entanto, os pacientes 12, 22 e 26 apresentaram um aumento no nível de chumbo, situação incomum, porém os três já apresentavam problemas respiratórios previamente à COVID-19, fator esse que dificulta o processo de hematose. O único medicamento em comum desses

pacientes era o antitérmico. Não foram encontrados estudos que correlacionam o perfil clínico desses pacientes com o aumento de chumbo.

Cobalto (Co) é um oligoelemento que compõe a vitamina B12. Todos os pacientes apresentaram uma discreta queda nos níveis de Co, porém os pacientes 21, 23 e 24 apresentavam um declínio nos níveis de Co e, posteriormente, houve um aumento para depois continuar o declínio. Os três pacientes apresentavam o IMC elevado. Dois deles estavam se alimentando por Sonda Nasoenteral, situação que facilita a absorção de nutrientes a nível do duodeno. Os três pacientes faziam uso da azitromicina.

Quando analisados os níveis de concentrações separadamente por paciente, considerando o perfil clínico em estudo, esperava-se que a COVID-19 diminuísse o nível de Mo no organismo, porém com o tratamento e diminuição do nível de infecção que existia, houve um aumento no nível desse elemento químico no organismo. Cinco pacientes apresentaram uma diminuição considerável no nível de Mo (pacientes 8, 11, 12, 14 e 23). A única variável em comum entre esses pacientes era o uso de Plasil.

Alumínio é um elemento tóxico à saúde humana e ao ambiente. As manifestações clínicas da intoxicação por este elemento químico podem ser crônicas ou agudas, a depender da quantidade de acúmulo do metal no organismo (ALFREY, 1993; REINKE et al., 2003). Entre as doenças decorrentes dos efeitos tóxicos deste elemento químico, estão a doença de Alzheimer, a demência, a fibrose pulmonar, a encefalopatia, a osteomalácia e a anemia (NOYORI, 2017). Com o período de internamento, acreditava-se que o nível de alumínio diminuiria nos pacientes, porém, houve um aumento na maior parte. Diante disso, considera-se que o aumento nas concentrações de alumínio nesse grupo pode ser explicado pela utilização de medicamentos e pelo comprometimento da função excretora do rim (JERONYMO, 1998), tendo em vista que já é sabido que a COVID-19, apesar de ser considerada uma doença respiratória, também acomete a função renal, inclusive de forma aguda (MOLEDINA et al., 2021; KHANDAIT et al., 2020).□

São poucos os estudos, especialmente no Brasil, sobre a exposição das populações a Cd e a determinação de seus valores de referência, mesmo sendo ele um elemento químico carcinogênico. A população estudada apresentou valores levemente superiores aos dados de literatura. Assim, não há que se cogitar, pelo

menos até que se aprofunde com pesquisas futuras, em relação de causa-efeito desse oligoelemento com a COVID-19.

Existem diversas formas químicas de As, no entanto, arsênio inorgânico é considerado sua forma mais tóxica. Arsênio foi classificado como cancerígeno humano pela Agência Internacional para Pesquisas sobre Câncer (IARC, em inglês *International Agency for Research on Cancer*), também pela Agência Ambiental Norte-Americana (em inglês *U.S. Environmental Protection Agency*) (IARC 2012; USEPA 2012). Dentro do organismo humano, são vários os efeitos adversos à saúde, entre eles o câncer no pulmão, no fígado, na bexiga, no rim (IARC 2012), bem como efeitos cardiovasculares e neurológicos. Essas patologias têm sido consideradas resultados de exposição crônica ao As, especialmente por via oral, por meio da ingestão de águas. Arsênio inorgânico, após a absorção, se distribui pelo corpo facilmente. Ao passar pelo fígado é metabolizado, embora a ciência ainda discuta o papel do metabolismo na detoxificação ou toxicificação. O metabolismo do As no organismo humano envolve a metilação (transformação do As inorgânico em moléculas orgânicas, menos tóxicas que são então excretadas pelos rins) (HUGHES, 2002; DE CAPITANI, 2011). Embora no estudo tenha se observado que um grupo específico de grupo sanguíneo e tipo RH (O+) foi alvo do aumento da concentração de As, não é possível inferir que haja relação íntima entre tipo sanguíneo/RH e agravamento ou causa de COVID-19. Na maior parte dos pacientes, houve diminuição dos níveis desse elemento químico, fato que se revela normal diante do afastamento das fontes de contaminação. Mesmo nos pacientes em que houve aumento nos níveis de As, não houve comprometimento do estado clínico em decorrência da COVID-19. □

Vanádio é um metal essencial para o metabolismo humano. Dos pacientes pesquisados não houve alterações nos resultados que indicasse índices fora da normalidade para o oligoelemento. Não obstante, três pacientes apresentaram um comportamento semelhante, com um aumento considerável no nível e posterior queda brusca. Ambos eram hipertensos e faziam uso de medicação antitérmica. As outras variáveis não apresentavam padrão que possibilitasse comparações. Dessa maneira, não há provavelmente relação de causa-efeito desse oligoelemento com a COVID-19, pelo menos até que se aprofunde com pesquisas futuras.

□□ □□□□□□□□□□

□

Pode-se considerar que foi exitoso o presente trabalho científico, tendo em vista terem sido atingidos todos os objetivos. A equipe de pesquisa conseguiu monitorar as concentrações de oligoelementos e elementos traço essenciais e não essenciais em sangue de pacientes portadores da COVID-19 durante internação na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Otávio de Freitas, órgão da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Pernambuco (SES-PE).

Os humanos pesquisados foram biomonitorados, conforme propunha o projeto inicial. No entanto, até que pudéssemos chegar nesse estágio da pesquisa, foi essencial um trato meticuloso ao elaborar o protocolo de coleta de amostras de sangue de pacientes com COVID-19. Afinal, a pandemia ainda está em andamento com aumento considerável dos casos e a UTI COVID continua sendo o setor de maior risco de contaminação do hospital. Os processos de coleta *in loco* eram complexos e envolviam paramentação adequada dos profissionais e, não menos importante, coordenação estrita dos processos entre os pesquisadores e a equipe de saúde do hospital. Ao final do processo de coleta e tratamento químico das amostras de sangue desses pacientes, a fase de quantificação em laboratório dos oligoelementos de interesse foi também executada com êxito por meio de Espectrometria de Absorção Atômica. Dessa forma, pôde-se elencar que:

- Cobre / Zinco / Ferro / Níquel / Manganês / Chumbo / Cádmio / Vanádio: não foram observados resultados que conduzissem a qualquer alteração que indicasse relações mais íntimas - distintas das já conhecidas na literatura científica - entre a COVID-19 e o oligoelemento estudado.
- Cobalto: todos os pacientes apresentaram uma discreta queda nos níveis de Co, porém três pacientes apresentavam um declínio nos níveis de Co e posteriormente houve um aumento para depois continuar o declínio. Os três pacientes apresentavam o IMC elevado. Dois deles estavam se alimentando por Sonda Nasoenteral, situação que facilita a absorção de nutrientes a nível do duodeno. Em comum, os três pacientes faziam uso da azitromicina.
- Molibdênio: esperava-se que a COVID diminuísse o nível de Molibdênio no organismo, porém com o tratamento e diminuição do nível de infecção que existia, houve um aumento no nível de Mo no organismo.

- Alumínio: com o período de internamento, acreditava-se que o nível de alumínio diminuiria nos pacientes, porém, houve um aumento na maior parte. Diante disso, considera-se que o aumento nas concentrações de alumínio nesse grupo pode ser explicado pela utilização de medicamentos e pelo comprometimento da função excretora do rim, tendo em vista que já é sabido que a COVID19, apesar de ser considerada uma doença respiratória, também acomete a função renal.
- Arsênio: embora no estudo tenha se observado que um grupo específico de grupo sanguíneo e tipo RH (O+) foi alvo do aumento da concentração de Arsênio, ainda não é possível inferir que haja relação íntima entre tipo sanguíneo/RH e agravamento ou causa de COVID19. Na maior parte dos pacientes, houve diminuição dos níveis do elemento químico, fato que se revela normal diante do afastamento das fontes de contaminação. Mesmo nos pacientes em que houve aumento nos níveis de As, não houve comprometimento do estado clínico em decorrência da COVID-19.

Por fim, é evidente que o estudo carece de maior aprofundamento no que diz respeito especialmente ao estudo de cada oligoelemento que apresentou resultados não esperados pela literatura científica. Esta autora propugna que a continuidade dessa pesquisa poderá contribuir sobremaneira nos avanços científicos ao combate de comorbidades e, conseqüentemente, da melhoria da qualidade de vida humana.

BIBLIOGRAFIA

□

ACKERMANN, M.; VERLEDEN, S. E.; KUEHNEL, M.; HAVERICH, A.; WELTE, T.; LAENGER, F. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *Journal of the American Medical Association*, v. 383, p. 120-8, 2020.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ASTDR). *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Health Assessment Document*, 2012. Disponível em: <<https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html>>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Health Assessment Document*. ATSDR, 2012. Disponível em: <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151-c2.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2022

AGILENT TECHNOLOGIES. *Agilent Technologies 2428*. Agilent Technologies, 2013. Malaysia: Agilent Technologies, 2013.

AHMAD, M. S.; ASHRAF, M. Essential roles and hazardous effects of nickel in plants. *Journal of Plant Physiology*, v. 214, p. 125-67, 2011.

ALFREY, A. C. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Journal of Clinical Investigation*, v. 15, p. 593-7, 1993.

AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. *Journal of Environmental Health*, v. 6, p. 158-70, 2013.

ANDREINI, C.; BANCİ, L.; BERTINI, I; ROSATO, A. Occurrence of copper proteins through the three domains of life: A bioinformatic approach. *Journal of Molecular Evolution*, v. 7, p. 209-16, 2008.

AQUINO, E. M. L.; SILVEIRA, I. H.; PESCARINI, J. M.; AQUINO, R.; SOUZA-FILHO, J. A.; ROCHA, A. S. et al. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Journal of Health Economics*, v. 25, p. 2423-46, 2020.

ARIÖZ, C.; WITTUNG-STAFSHEDE, P. Folding of copper proteins: Role of the metal? *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 51, p. 1-39 2018.

ARMITAGE, S. A.; WHITE, M. A.; WILSON, H. K. The determination of silver in whole blood and its application to biological monitoring of occupationally exposed groups. *Journal of Occupational Medicine*, 1996, 40, 331-338.

ARNOLD, M. L.; MC NEIL, F. E.; CHETTLE, D. R. The feasibility of measuring manganese concentration in human liver using neutron activation analysis. *Journal of Nuclear Energy*, v. 20, p. 407-12, 1999.

ATKINS, P.; JONES, L. *Questionando a vida moderna e o meio ambiente*. Porto Alegre, RS: Bookman. 2012. 1055p.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22.pdf>, 2008. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22.pdf>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

AZEVEDO, F. A.; CHASIN, A. M. *Química Analítica Instrumental*. Belo Horizonte, MG: Atheneu, 2003. 554 p.

BALSANO, C.; PORCU, C.; SIDERI, S. Is copper a new target to counteract the progression of chronic diseases? *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 10, p. 1712-22, 2018.

BALTACI, A. K.; YUCE, K.; MOGULKOC, R. Zinc Metabolism and Metallothioneins. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 183, p. 22-31, 2018.

BARJUD, M. B. COVID 19, uma doença sistêmica. *Revista de Saúde Pública*, v. 4, p. 4-10, 2020.

BEJAOU, S.; TRABELSI, W.; CHETOUI, I.; GHRIBI, F.; FOUZAI, C.; SOLTANI, A.; EL-CAFSI, M.; SOUDANI, N. Assessment of trace elements uptake on the invasive crab *portunus segnis* hepatopancreas using a multivariate biochemical approach. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 1, p. 131-51, 2021.

BESOLD, A. N.; CULBERTSON, E. M.; CULOTTA, V. C. The Yin and Yang of copper during infection. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 21, p. 137-44, 2016.

BEYER, R.M.; MANICA, A.; MORA, C. Shifts in global bat diversity suggest a possible role of climate change in the emergence of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v.767, 145413, 2021.

BHATTACHARYA, P. T.; MISRA, S. R.; HUSSAIN, M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 2016, p. 1-12, 2016.

BÖHMERT, L. et al. *Nanotoxicology and Environmental Chemistry*. Nanotoxicology, v. 8, n. 6, p. 631-642, 2014.

BRASIL. Ministério da saúde. *Boletim Epidemiológico* 2. Infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV). 2020. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/13/Boletim-epidemiologico-COECorona-SVS-13fev20.pdf> >. Acesso em: 11 de junho de 2021.

BRASIL. Diário Oficial da União. *Diário Oficial da União*. 1. 212. 3. 2020.

BUXADERAS, SC; FARRÉ-ROVIRA, R. *Revista Española de Fisiología*. Rev Esp Fisiol. 1985 Dec;41(4):463-70. PMID: 4095368.

CARVALHO, F. M.; SILVANY NETO, A. M.; TAVARES, T. M.; COTA, A. C. A.CHAVES, C. D. R.; NASCIMENTO, L. D.; REIS, M. A. Chumbo no sangue de crianças e passivo ambiental de uma fundição de chumbo no Brasil. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v.13, p. 19-24, 2003.

CASARETT, S. L.; DOULL, J. *Princípios de toxicologia sistêmica*. 6th ed. Kansas: McGraw-Hill, Interamericana, 2001. 1236p.

CATLIN, MARK. *Testes de toxicologia*. LabCorp, 2018. Disponível em: <<https://www.labcorp.com/tests/790396/nickel-whole-blood>>. Acesso em: 02 mar. 2022.

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Guia de prevenção de doenças*. Atlanta, GA: CDC, 2015.

COBALT, BLOOD. *Testes de toxicologia*, 2020. Disponível em: <https://testdirectory.questdiagnostics.com/test/test-guides/TS_Cobalt_Blood/cobalt-blood>. Acesso em: 02 mar. 2022.

COPPER SERUM. *Testes de toxicologia*, 2018. Disponível em: <<https://www.lalpathlabs.com/SampleReports/C019.pdf>>. Acesso em: 02 mar 2022.

COSTA, L. V. D.; MATIAS, R. F. R.; LIMA, V. S.; PEREIRA, C. P.; ALBUQUERQUE, N. V.; BEZERRA, A.N. Teor de chumbo nos alimentos da região nordeste do Brasil: uma revisão integrativa. *Revista de Nutrição*, v.3, p.6823-41, 2020.

CRUZ, R. M.; BORGES-ANDRADE, J. E.; MOSCON, D. C. B.; MICHELETTO, M. R. D.; ESTEVES, G. G. L.; DELBEN, P. B.; QUEIROGA, F. CARLOTTO, P. A. C. COVID-19: emergência e impactos na saúde e no trabalho. *Revista de Nutrição*, v. 20, p. I-III, 2020.

DENKHAUS, E.; SALNOKOW, K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 42, p. 35-56, 2002.

DENNIS, K. K.; MARDER, E.; BALSHAW, D. M.; CUI, Y.; LYNES, M. A.; PATTI, G. J. et al. Biomonitoring in the era of the exposome. *Environmental Health Perspectives*, v. 125, p. 502-10, 2017.

DOLHNIKOFF, M.; DUARTE-NETO, A. N.; MONTEIRO, R. A. DE A.; SILVA, L. F. F.; OLIVEIRA, E. P.; SALDIVA, P. H. N.; MAUAD, T.; NEGRI, E. M. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Revista de Nutrição*, v. 18, p. 1517-19, 2020.

DURÁN, N.; ROLIM W. R.; DURÁN, M.; FÁVARO, W. J.; SEABRA A. B. Nanotoxicologia de nanopartículas de prata: toxicidade em animais e humanos. *Revista de Nutrição*, v. 42, p. 206-13, 2019.

ELLISON, S. L. R.; WILLIAMS, A. (Eds). *Guia de prevenção de doenças*. 3 ed., 2012. Disponível em: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf>. Acesso em: 27 de junho de 2021.

ENG, MATHEW. *SelfDecode*, 2021. Disponível em: < <https://labs.selfdecode.com/blog/molybdenum-toxicity/>>. Acesso em: 02 mar. 2022.

ERIKSON KM, Aschner M. *Essential and Metabolic Fatty Acids Markers (RBCS) - Arsenic (Whole Blood)*. *Health Matters*, [20--?]. Disponível em: <<https://healthmatters.io/understand-blood-test-results/arsenic>>. Acesso em: 02 mar. 2022.

FAN, Y. ZHAO K, ZHOU P. Bat Coronaviruses in China. *Emerging Infectious Diseases*, v. 11, p. 210, 2019.

FAUSS, E. 2008. *University of Virginia*, p. 1-21.

FERNANDES, K. G.; MORAES, M.; GOMES NETO, J. A.; NÓBREGA, J. A.; OLIVEIRA, P. V.; *Analyst*, v. 127, p. 157-162, 2002.

FERNANDES, K. G.; MORAES, M.; GOMES NETO, J. A.; NÓBREGA, J. A.; OLIVEIRA, P. V.; *Quim. Nova.*, v. 26, p. 249-52, 2003.

FRANÇA, E. J.; ELIAS, C.; FERNANDES, E. A. N.; BACCHI, M. A. *Biota Neotropica*, Campinas, v. 6, n.1, 2006.

GIANNIS, D.; ZIOGAS, L. A.; GIANNI, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Analyst*, v. 127, 104362, 2020.

GIORDANO, R.; COSTANTINI, S. Some Aspects Related to the Presence of Aluminium in Waters. *Water, Air, and Soil Pollution*, v. 29, p. 305-311, 1993.

GONZALEZ, K. R. Toxicologia do Níquel. *Quim. Nova.*, v. 9, p. 30-54, 2016.

GONZÁLEZ, F.H.D., SCHEFFER, J.F.S. Perfil sanguíneo: ferramenta de análise clínica, metabólica e nutricional. In: *Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil*. Porto Alegre, p. 73-88, 2003.

HAMBIDGE, M. Human Zinc Deficiency. *Journal of Nutrition*, v.130, p. 1344–49, 2000.

GUINÉ, R; LIMA, M.J; BARROCA, M.J. Role and health benefits of different functional foods components. *Food Research International*, v. 37, n. 14, 2009.

HEALTH CANADA. [online]. 1998. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/watereau/aluminum/aluminum-eng.pdf>. Acesso em: 18 de junho de 2021.

HENNINO, ANA et al. Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efectoras e das células T CD4 regulatórias. [online]. 2005, v. 80, n. 4 [Acessado 2 Março 2022], pp. 335-347. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000400003>>. Epub 13 Dez 2006. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000400003>.

HOFFMEISTER, T.; SCHWENKE, D.; WACHSMUTH, N.; KRUG, O.; THEVIS, M.; BYRNES, W. C.; SCHMIDT, W. F. J. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application. [online]. v. 2, p. 200-7, 2019.

HOLLANDER, J. E.; CARR, B. G. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. [online]. v. 382, p. 1679-81, 2020.

HUGHES MF 2002. [online]. Toxicol Lett, 133(1):1-16.

IARC (International Agency for Research on Cancer) 2012. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100(Pt C.): 527 pp.

JEN, M.; YAN, A.C. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. [online]. v. 28, p. 669-85, 2010.

JERONYMO, Solange; FUJIMURA, Aparecida HY. Dosagem de alumínio no soro de indivíduos sadios e em pacientes com insuficiência renal crônica mantidos ou não em tratamento dialítico. [online]. v. 20, n. 2, p. 144-50, 1998.

JOSEPH, J. [online]. Dissertação de mestrado (Ciências Aplicadas em Hematologia), Universidade do Estado do Amazonas, 2019. 66p.

KAVANAGH, M. M.; ERONDU, N. A.; TOMORI, O.; DZAU, V. J.; OKIRO, E. A.; MALECHE, A.; ANIEBO, I. C. et al. Access to lifesaving medical resources for African countries: COVID-19 testing and response, ethics, and politics. [online]. v. 395, p. 1735-38, 2020.

KAWATANI Y, KUROBE H, NAKAMURA Y, HORI T. [online]. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2019 Feb;27(2):114-117. doi: 10.1177/0218492318784736. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29923742.

KEROSUO, H.; KULLAA, A.; KEROSUO, E.; KANERVA, L.; HENSTEN-PETTERSEN, A. Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears. [online]. v. 109, p. 148-54, 1996.

KOÄÄK M, AkÄil E. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006; 35: 411–416.

KRUG, F. J.; NOBREGA, J. A.; OLIVEIRA, P. V. *Apostila, Universidade de São Paulo*, 2004. 40p.

KUCERA J., BYRNE A.R., MRAVCOVÁ A., LENER J. Vanadium levels in hair and blood of normal and exposed persons. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 1992;15:191–205

KUNO, R.; ROQUETTI, M. H.; GOUVEIA, N. Conceitos e derivação de valores de referência para biomonitorização humana de contaminantes ambientais. *Revista de Saúde Pública*, v. 27, p. 74-9, 2010.

LAJUNEN, L. H. J. *2nd edition, Cambridge: The Royal Society of Chemistry*, 1992. 342p.

LEYSSSENS, L.; VINCK, B.; VAN DER STRAETEN, C.; WUYTS, F.; MAES, L. Cobalt toxicity in humans-A review of the potential sources and systemic health effects. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 15, p. 43-56, 2017.

LI, C.; LI, Y.; DING, C. The Role of Copper Homeostasis at the Host-Pathogen Axis: From Bacteria to Fungi. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 20, p. 1-15, 2019.

LIMBERGER, J.; ZURAVSKI, L.; CHAVES, E. E. P.; MACHADO, M. M.; DA ROSA, E.; OLIVEIRA, L F. L. Efeitos do Ferro (II) sobre a proliferação celular de leucócitos humanos em cultura. *Revista de Saúde Pública*, v. 9, p. 3, 2020.

LI S, SUN W, ZHANG D. Association of Zinc, Iron, Copper, and Selenium Intakes with Low Cognitive Performance in Older Adults: *J Alzheimers Dis*. 2019;72(4):1145-1157. doi: 10.3233/JAD-190263. PMID: 31683474.

LIU, J.; GOYER, R. A.; WAALKES, M. P. *In CASARETT and DOULL'S. The Basic Science of Poisons, 7th Edition, Mc-Graw-Hill, USA, 2008, p. 956-957.*

LIVINGSTONE, C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 30, p. 371-82, 2015.

MARTINS, M. DO C. DE C.; OLIVEIRA, A. S. DA S. S. Zinco, vitamina D e sistema imune: papel na infecção pelo novo coronavírus. *Revista de Saúde Pública*, v. 4, p. 16-27, 2020.

MEDINA-PIZZALI M, ROBLES P, MENDOZA M, TORRES C. Ingesta de arsénico: el impacto en la alimentación y la salud humana [Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health]. *Revista de Saúde Pública*. 2018 Jan-Mar;35(1):93-102. Spanish. doi: 10.17843/rpmpesp.2018.351.3604. PMID: 29924286.

MEHRI, A; MARJAN, R. F. T. Elements, N. A. Review, **2013** *Journal of Elements*, vol. 2, no. October, pp. 115–128, 2013.

MERIAN, E.; ANKE, M.; IHNAT, M.; STOEPLER, M. *Handbook of Food Analysis*. Alemanha: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2004. 1773p.

MIANO, T.; ORAZIO, V. D.; ZACCONE, C. PHEs, *Pharmaceuticals in the Environment*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. 467p.

MINAMI, L.; MEIRELLES, P. G.; HIROOKA, E. Y.; ONO, E. Y. S. Fumonisin: Efeitos toxicológicos, mecanismo de ação e biomarcadores para avaliação da exposição. *Química Nova*, v. 25, p. 207-24, 2004.

MOLEDINA, D. G. et al. The Association of COVID 19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *Clinical Kidney Journal*, v.77, n.4, 2021.

MONTEIRO, J. C. M. *Estudo de Farmacocinética e Farmacodinâmica de um Fármaco*. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal, 2017. 65p.

MORAIS, M. V. M.; LIMA, H. J. D. Nutritional techniques for reducing the environmental impact of intensive non-ruminant animal production. *Animal Production Science*, v. 9, p. e11911560, 2020.

MOREIRA, F.R.; MOREIRA, J. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. *Química Nova*, v.9, p. 167-81, 2004a.

MOREIRA, F.R.; MOREIRA, J. A Importância da Análise de Especificação do Chumbo em Plasma. *Química Nova*, v.27,p.251-60, 2004b.

MOREIRA, M.F.R; NEVES, E.B. Uso do chumbo em urina como indicador de exposição e sua relação com chumbo no sangue. *Química Nova*, v.24, p.2151-59, 2008.

MORI, N. C.; HORN, R. C.; OLIVEIRA, C.; LEAL, P. A. P.; GOLLE, D. P.; KOEFENDER, J.; BORTOLOTTI, J. DIAS, H. M. Alterações bioquímicas e toxicológicas de agricultores familiares da região do Alto Jacuí, Rio Grande do Sul. *Química Nova*, v. 25, p. ID20999-ID20999, 2015.

MYINT, Z. W.; OO, T. H.; THEIN, K. Z.; TUN, A. M.; SAEED, H. Copper deficiency anemia: review article. *Journal of Clinical Medicine*, V. 97, 1527–34, 2018).

NOYORI, A. *Estudo de Farmacocinética e Farmacodinâmica de um Fármaco*. Dissertação de Mestrado (Tecnologia Nuclear – Aplicações) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, São Paulo, 2017. 84p.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Manual de diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas*. São Paulo, ed. Roca, 1998. 297p.

O'NEAL, S. L.; ZHENG, W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 2, p. 315-28, 2015.

OPAS. Ministério da Saúde. *Protocolo de tratamento de doenças infecciosas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID19&Itemid=875>. Acesso em: 12 junho 2021.

ORTNER, H.; BULSKA, E.; ROHR, U. Modifiers and coatings in graphite furnace atomic absorption spectrometry - mechanisms of action (a tutorial review). *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, v. 57, p. 1835-1853, 2002.

OSMAN, D.; COOKE, A.; YOUNG, T. R.; DEERY, E.; ROBINSON, N. J.; WARREN, M. J. The requirement for cobalt in vitamin B₁₂: A paradigm for protein metalation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.*, v. 1868, p. 118896, 2021.

PANIZ, C.; GROTO, D.; SCHMITT, G. C.; VALENTINI, J.; SCHOTT, K. L.; POMBLUM, V. J.; GARCIA, S. C. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 41, p. 323-34, 2005.

PACHÁ, Heloisa Helena Ponchio et al. Lesão por Pressão em Unidade de Terapia Intensiva: estudo de caso-controle. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 71, p. 3027-3034, 2018.

PASRICHA SR, TYE-DIN J, MUCKENTHALER MU, SWINKELS DW. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):233-248. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285139.

PAULINO, C.D., TURKMAN, M.A.A. AND MURTEIRA, B. (2003). *Revista de Nutrição*, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.

PEREIRA, A. G.; MUNIZ, L. B. Avaliação da suplementação de cromo em pacientes diabéticos tipo II em um centro de saúde de Brasília-Distrito Federal. *Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo*, v. 1, p. 25-31, 2012.

PRASAD, S.; TYAGI, A. K.; AGGARWAL, B. B. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. *Journal of Inflammation*, v. 241, p. 783-99, 2016.

RAFAEL, R. M. R.; NETO, M.; CARVALHO, M. M. B.; DAVID, H. M. S. L.; ACIOLI, S.; FARIA, M. G. A. Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? *Revista de Saúde Pública*, v. 28, p. 1-6, 2020.

RANGEL JUNIOR, G. A. *Manual de diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas*. Universidade Federal Fluminense, 2006. 43p.

REINKE, C. M.; BREITKREUTZ, J.; LEUENBERGER, H. Aluminium in over-the-counter drugs: risks outweigh benefits? *Arch. Pharm.*, v.26, p. 1011-25, 2003.

REZAEI, H., ZAREI, A., KAMAREHIE, B. ET AL. Levels, Distributions and Health Risk Assessment of Lead, Cadmium and Arsenic Found in Drinking Groundwater of Dehgolan's Villages, Iran. *Environ. Monit. Assess.* **11**:54–62 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s13530-019-0388-2>

ROSA, E. *Estudo de toxicidade de nanopartículas de prata em células de fibroblastos de camundongo*. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Pampa, Uruguai, 2018. 60p.

RYCROFT, R. J. G.; MENNE, T.; FROSCHE, P. J.; LEPOITTEVIN, J. P. *Immunotoxicology*. 3.ed. Berlin: Springer, 2001. 1114p.

SALLOUM, Z.; LEHOUX, E. A.; HARPER, M. E.; CATELA, I. Effects of cobalt and chromium ions on oxidative stress and energy metabolism in macrophages in vitro. *Arch. Pharm.*, v. 36, p. 3178-87, 2018.

SAMBERG, M. E. et al. Silver nanoparticles do not influence stem cell differentiation but cause minimal toxicity, *Arch. Pharm.*, v. 7, n. 8, p. 1197-1209, 2012.

SAPKOTA M, KNOELL DL. *Immunotoxicity of silver nanoparticles: a review*. J Immunol Res. 2018 Oct 17;2018:4315140. doi: 10.1155/2018/4315140. PMID: 30417019; PMCID: PMC6207864.

SAVAZZI, E. A. *Estudo de toxicidade de nanopartículas de prata em células de fibroblastos de camundongo*. Tese de Doutorado (Ciências Farmacêuticas) Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013. 135p.

SCHIFER, T.S.; BOGUSZ JUNIOR, S.; MONTANO, M.A.E. Aspectos toxicológicos do Chumbo. *Arch. Pharm.*, v. 17, p. 67-72, 2005.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO. *Relatório de toxicidade de nanopartículas de prata em células de fibroblastos de camundongo*. Versão Nº 04. Pernambuco, maio de 2020. 1ª edição – Pernambuco, 2020.

SHI, S.; QIN, M.; SHEN, B.; CAI, Y.; LIU, T.; YANG, F.; HUANG, H. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Arch. Pharm.*, v. 5, p. 802-10, 2020.

SHRIVER, D.F.; ATKINS, P.W. *Immunotoxicology*. 4ed. Porto Alegre: Bookman; 2008. 850p.

SILVA, D. M.; LIZIERI, C.; OLIVEIRA JÚNIOR, E. S. Aquatic plants in ecotechnologies: perspectives for phytoremediation of iron and manganese. *Eng. Sci. Technol. (Campinas)*, v. 10, p. e29510313320, 2021.

SILVA, N. C. D.; MARTINS, T. L. T.; BORGES, I. Efeito dos microminerais na alimentação de ruminantes. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 27, p. 75-98, 2017.

SINHA, I. P.; HARWOOD, R.; SEMPLE, M. G.; HAWCUTT, B. D.; THURSFIELD, R.; NARAYAN, O.; KENNY, S. E.; VINER, R.; HEWER, S. L.; SOUTHERN, K. W. COVID-19 infection in children. *Arch. Dis. Child.*, v. 8, p. 446-7, 2020.

SMITH, S.; GILBERT, S.; ARIYO, K.; ARUNDELL, L. L.; BHUI, K.; DASMUNSHI, J.; HATCH, S.; LAMBE, N. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic. *PLoS One*, v. 7, p. e40, 2020.

SOBHANARDAKANI, S. Human Health Risk Assessment of Cd, Cu, Pb and Zn through Consumption of Raw and Pasteurized Cow's Milk. *Food and Environmental Toxicology and Chemistry*, v. 47, p. 1172-80, 2018.

SOGORB, M. A.; PAMIES, D.; LAPUENTE, J.; ESTEVAN, C.; ESTÉVEZ, J.; VILANOVA, E. An integrated approach for detecting embryotoxicity and developmental toxicity of environmental contaminants using in vitro alternative methods. *Chemosphere*, v. 230, p. 356-67, 2014.

SOMMAR, J., HEDMER, M., LUNDH, T. et al. Investigation of lead concentrations in whole blood, plasma and urine as biomarkers for biological monitoring of lead exposure. *Chemosphere*, v. 24, p. 51-57 (2014).
<https://doi.org/10.1038/jes.2013.4>

STRABELLI, T. M. V.; UIP, D. E. COVID-19 e o Coração. *Revista Brasileira de Cardiologia*, v. 114, p. 598-600, 2020.

STRAND, T.A.; CHANDRYO, R.K.; BAHL, R.; SHARMA, P.R.; ADHIKARI, R.K.; BHANDARI, N.; ULVIK, R. J.; MØLBAK, K.; BHAN, M. K.; SOMMERFELT, H. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Arch. Dis. Child.*, v. 109, p. 898-903, 2002.

STURGEON, R. Graphite furnace atomic absorption spectrometry and environmental challenges at the ultratrace level - a review. *Analyst*, v. 52, p. 1451-1457, 1997.

SUWARSA O, RAHARDJO RM, SUTEDJA E, DHARMADJI HP, HINDRITIANI R, GUNAWAN H. *Journal of Clinical Medicine* (Baltimore). 2017 Dec;96(50):e9120. doi: 10.1097/MD.00000000000009120. PMID: 29390311; PMCID: PMC5815723.

TEST DEFINITION: CDB (CADMIUM, BLOOD). *Mayo Clinic Laboratories*, [entre 2002 e 2022]. Disponível em: <<https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/8682#Clinical-and-Interpretive>>. Acesso em: 02 mar. 2022.

VALLEE, B.L.; FALCHUK, K.H. The biochemical basis of zinc physiology. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 73, p. 79-105, 1993.

VANADIUM PENTOXIDE. *Monographs of the International Agency for Research on Cancer*, 2018. Disponível em: <<https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono86-10.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2022.

VOGEL, A. I.; MENDHAM, J.; DENNEY, R. C.; BARNES, J. D.; THOMAS, M. *Quantitative Chemical Analysis*, 6ed., Rio de Janeiro: Editora LTC, 2002. 462p.

WADA, O. What are Trace Elements? — Their deficiency and excess states. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 129, p. 607-12, 2004.

WAN, Y.; SHANG, J.; GRAHAM, R.; BARIC, R. S.; LI, F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of Virology*, v. 94, p. e00127-20, 2020.

WANI, A. L.; PARVEEN, N.; ANSARI, M. O.; AHMAD, M. F. Zinc: An element of extensive medical importance. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 7, p. 90-98, 2017.

WASEEM, A.; ARSHAD, J. A review of Human Biomonitoring studies of trace elements in Pakistan. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 163, p. 153-176, 2016.

WELZ, B.; SPERLING, M. *Microchemical Analysis*, 3ed., Weinheim: VCH, 1999. 965p.

WHO. *Water, Sanitation, and Health* 2021. Disponível em: <http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/wsh0304_53/en/index.html>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

WHO. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2022a. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>>. Acesso em: 02 de março de 2022.

WHO. *WHO Weekly Epidemiol. Rec.* 2011. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151_eng.pdf>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

WHO. *Water, Sanitation, and Health* 2003. Disponível em: <https://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/WSH03.02.pdf>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

WHO. *COVID-19 Situation Reports* 2022b. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 02 de março de 2022.

WHO/FOOD. FAO Nutrition Meeting, report series n. 48 A. *Journal of Inorganic Biochemistry*. Disponível em: <<http://incem.org/documents/jecfa/jecmono/v48aje08.htm>>. Acesso em: 14 de junho de 2021.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. 2020. [DOI: 10.1001/jama.2020.12839](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839). Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>>. Acesso em: 12 de junho de 2021.

XU, Z.; SHI, L.; WANG, Y.; ZHANG, J.; HUANG, L.; ZHANG, C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Chinese Medical Journal*, v. 8, p. 420-22, 2020.

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concordar com a realização do estudo, solicitamos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema. Desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa também sem nenhuma penalidade.

- Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária. Mas fica também garantida a indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

1003

(Assinatura do Pesquisador)

1

1

Local e data: _____/PE, _____ de _____ de 2022.

9

☐

Impressão digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha 1:	Testemunha 2:
Assinatura:	Assinatura:

1

_____ Detectável () Não detectável ()

F () M ()

() anos

_____ SIM () NÃO ()

Se "SIM", qual?

_____ Detectável () Não detectável ()

_____ Detectável () Não detectável ()

_____ Detectável () Não detectável ()

_____ BOM () REGULAR () GRAVE ()

_____ (bpm) _____ X _____ (mmHg)

_____ 2 _____

_____ °C

_____ SIM () NÃO ()

_____ 2 SIM () NÃO ()

_____ A+() A-() B+() B-() AB+() AB-() O+() O-()

_____ SIM () NÃO ()

_____ SIM () NÃO ()

_____ SIM () NÃO ()

Se "SIM", descreva quais: _____

[illegible]

Drogas / Dose diária / Via de administração / Início do uso (data) / Término do uso (data) ☐

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □



HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIOMONITORIZAÇÃO DE OLIGOELEMENTOS E ELEMENTOS TRAÇOS EM SANGUE DE PACIENTES INFECTADOS POR COVID19 INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisador: Giselda Bezerra Correia Neves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36808720.0.0000.5200

Instituição Proponente: Hospital Otávio de Freitas/ SES

Patrocinador Principal: COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR
FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
FUNDAÇÃO DE AMPARO A CIENCIA E TECNOLOGIA - FAPESP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.308.955

Apresentação do Projeto:

Introdução: Cerca de 30 elementos químicos presentes no organismo humano poderão ser alterados após a infecção com o novo coronavírus. A partir de ferramentas estatísticas multivariadas poderão ser analisadas possíveis correlações, sinergias e antagonismos. Pode-se citar o fato da importância da manutenção do nível de cromo nos tecidos de portadores de diabetes. Esta enfermidade pode ser agravada com a alteração do elemento químico supracitado em decorrência da COVID-19.

Justificativa: Até o momento, não há relatos na literatura especializada sobre perfis de elementos químicos de pacientes doentes com COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva, o que demonstra o ineditismo da pesquisa a ser desenvolvida. Com isso, propõe-se uma análise prática e direta para fomentar pesquisas de tratamentos alternativos com o redirecionamento e desenvolvimento de novos fármacos.

Métodos: Estudo experimental de natureza aplicada e de abordagem analítica e ensaios clínicos analíticos. Desenvolvido nas UTIs COVID-19 dos Hospitais: Hospital Otávio de Freitas (HOF) e Hospital de Referência – Unidade Boa Viagem COVID. Participarão do estudo pacientes infectados por Cov-2 que desenvolveram SARS internados no Hospital Otávio de Freitas (HOF) e Hospital de

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal

Balmó: Tejido

CEP: 50.920-640

UF: PE

Municipio: RECIFE

Telephone: (81)3182-8535

E-mail: cep.hof@saude.pe.gov.br

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 4.306.955

Referência – Unidade Boa Viagem COVID. Serão incluídos pacientes maiores de 18 anos que concordem com a participação na pesquisa e assinem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Serão excluídos todos os indivíduos com déficit cognitivo, avaliados por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) <24; aqueles que desistirem a qualquer momento da participação; e os pacientes inconscientes. A obtenção das amostras de pacientes positivos para COVID-19 será acordada com os laboratórios de ambas as instituições pretendidas para que sua coleta ocorra a partir de punção única realizada no momento de coleta das rotinas laboratoriais das instituições, evitando danos desnecessários aos pacientes internos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Monitorar as concentrações de oligoelementos e elementos traço essenciais e não essenciais em sangue de pacientes portadores da COVID-19 durante internação em Unidade de Terapia Intensiva.

Objetivos específicos:

- Descrever o perfil epidemiológico dos grupos de estudo;
- Elaborar um protocolo seguro para a coleta de amostras de sangue de pacientes com COVID-19 para estudos de biomonitoração humana em UTIs de hospitais;
- Elaborar um protocolo de tratamento químico de amostras de sangue e cabelo, procurando garantir confiabilidade, recuperação e redução do uso de reagentes químicos;
- Quantificar As, Ca, Cd, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb e Zn em sangue total por espectrometria de Absorção Atômica com Forno de Grafite – GFAAS com a conseguinte otimização das análises químicas e estabelecimento de protocolo apropriado,
- Aplicar técnicas estatísticas multivariadas para estudos de correlação e de agrupamentos, incluindo variáveis clínicas convencionais utilizadas na monitoração dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios da participação nesta pesquisa estão suportados no fato de que a pandemia do coronavírus (Sars-cov2) é uma situação nova e que as lacunas de informações ainda são muito grandes, sendo a investigação científica primordial para buscar soluções no combate ao COVID-19, em que medidas mitigadoras de impacto são requisitadas pelas diversas esferas da sociedade. Além disso, os estudos com constituintes inorgânicos em fluidos biológicos de pacientes com COVID-19 permitirão compreender melhor a doença, sua associação com excesso e carência de metais essenciais, traços e tóxicos no organismo e possíveis associações entre desregulação frente às intervenções terapêuticas instituídas.

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal
Bairro: Tejupó **CEP:** 50.920-640
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3182-8635 **E-mail:** cep.hof@saude.pe.gov.br

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 4.308.955

Quanto aos riscos infligidos aos participantes como efeitos diretos da ocorrência da pesquisa também serão mínimos, tendo em vista que as amostras de sangue total serão obtidas por meio da mesma punção utilizada para a coleta dos exames laboratoriais de rotina, cedidas pelo laboratório, para evitar esses riscos serão coletados de maneira asséptica. A obtenção de dados secundários será realizada a partir da consulta a prontuários, causando o inconveniente da ocupação do espaço físico da UTI. No entanto, os pesquisadores pretendem minimizar este fator realizando o agendamento das visitas de acordo com a vontade do gestor do setor. Os voluntários serão informados dos riscos envolvidos antes da assinatura do TCLE e o profissional pesquisador estará à disposição para orientação.

Quanto aos Benefícios: A pesquisa fornecerá dados suficiente para o conhecimento da biomonitorização de oligoelementos e elementos traços em sangue de pacientes infectados por covid-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificar o tamanho da amostra. Porque 50? Qual critério foi utilizado para realizar o cálculo do tamanho da amostra? É necessário justificar este N.

Acrescentar o critério de exclusão: inconscientes/pacientes em ventilação mecânica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados encontra-se de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O desenvolvimento da pesquisa é de extrema importância para a ciência e saúde, uma vez que trata-se de uma doença nova e com estudos ainda em desenvolvimento. Recomendo apenas acrescentar a justificativa do cálculo do tamanho da amostra e fazer o acréscimo no critério de exclusão.

Considerações Finais a critério do CEP:

Houve esclarecimento sobre os valores de N e os criterios de exclusão. O N escolhido foi determinado pela complexidade do estudo laboratorial. E a exclusão por motivos de falta de ingestão de oligoelementos da alimentação

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal
 Bairro: Tejupó CEP: 50.920-640
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)3182-8635 E-mail: cep.hof@saude.pe.gov.br

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 4.306.955

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1615589.pdf	19/08/2020 19:03:19		Aceito
Outros	QUESTIONARIO_.pdf	19/08/2020 19:00:15	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	lattes_wmp.pdf	19/08/2020 18:59:14	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	lattes_mbgl.pdf	19/08/2020 18:58:09	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	lattes_lcsb.pdf	19/08/2020 18:57:49	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	lattes_gbcn.pdf	19/08/2020 18:57:26	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	lattes_ejf.pdf	19/08/2020 18:57:06	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	AUTOCNENUFPE_.pdf	19/08/2020 18:56:23	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	AUTOLB_.pdf	19/08/2020 18:55:44	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	AUTOMEDUTI_.pdf	19/08/2020 18:55:24	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	AUTOENFUTI_.pdf	19/08/2020 18:55:00	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	ANUENCIA_.pdf	19/08/2020 18:54:21	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	conf_w.pdf	19/08/2020 18:53:17	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_.docx	19/08/2020 18:52:49	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.pdf	19/08/2020 18:52:17	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Outros	cart_apresent_.pdf	19/08/2020 18:51:49	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO_.pdf	19/08/2020 18:51:13	Giselda Bezerra Correia Neves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal

Bairro: Teófilo

CEP: 50.920-640

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3182-8635

E-mail: cep.hof@saude.pe.gov.br

HOSPITAL OTÁVIO DE FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 4.308.955

RECIFE, 29 de Setembro de 2020

Assinado por:
Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N Sala CEP Departamento Pessoal
Bairro: Tejupó **CEP:** 50.920-640
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3182-8635 **E-mail:** cep.hof@saude.pe.gov.br
