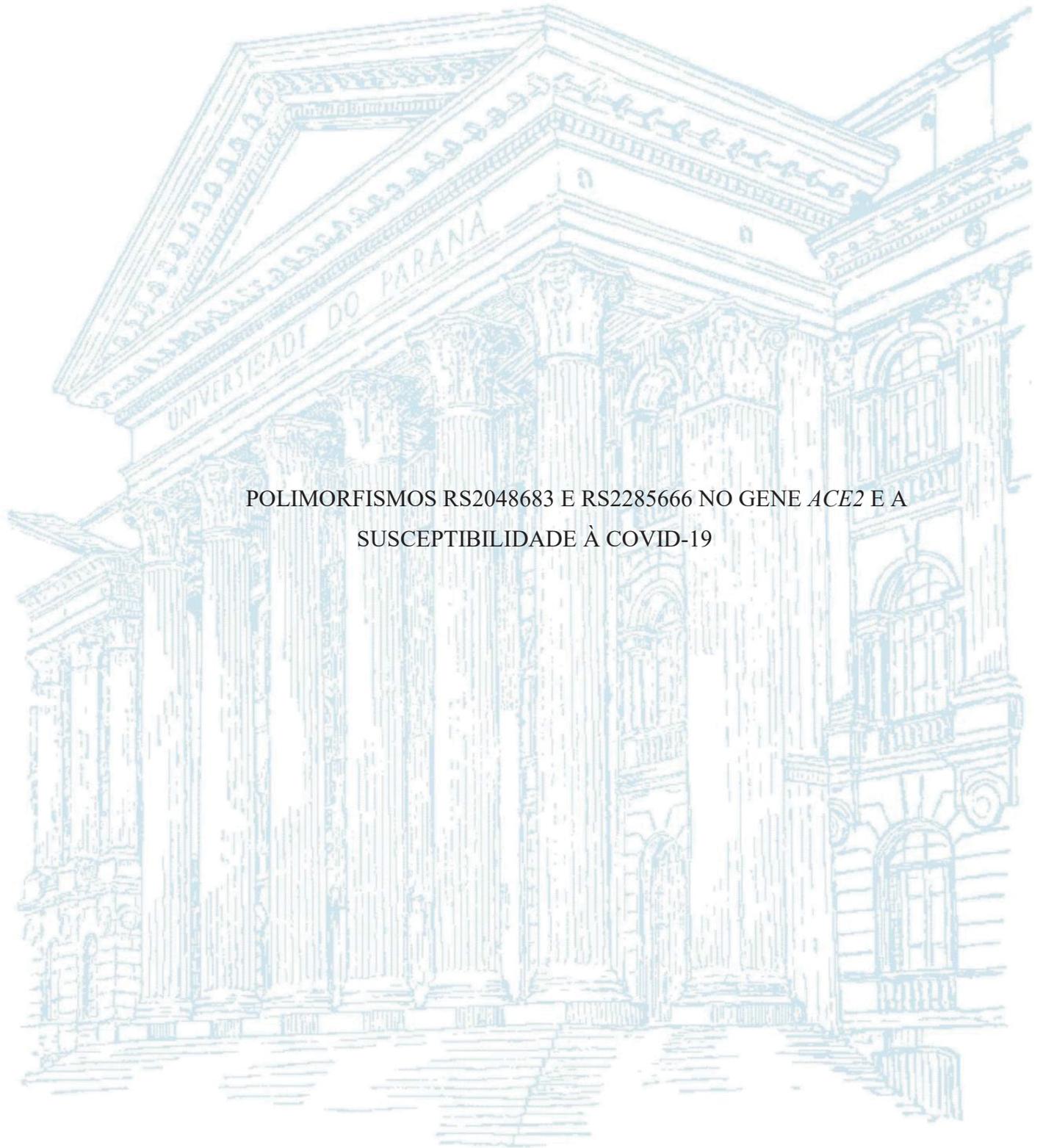


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CAMILA OURIVES OLIVEIRA ROCHA



POLIMORFISMOS RS2048683 E RS2285666 NO GENE *ACE2* E A
SUSCEPTIBILIDADE À COVID-19

CURITIBA

2025

CAMILA OURIVES OLIVEIRA ROCHA

POLIMORFISMOS RS2048683 E RS2285666 NO GENE *ACE2* E A SUSCEPTIBILIDADE
À COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Fabiane Gomes de Moraes Rego,
Dra.

Coorientador: Prof. Geraldo Picheth, Dr.

CURITIBA

2025

Rocha, Camila Ourives Oliveira
Polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene ACE2 e a susceptibilidade à
COVID-19 [recurso eletrônico] / Camila Ourives Oliveira Rocha. – Curitiba, 2025.
1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Fabiane Gomes de Moraes Rego
Coorientador: Prof. Dr. Geraldo Picheth

1. COVID-19. 2. Biomarcadores. 3. DNA. 4. Alelos. I. Rego, Fabiane Gomes de
Moraes. II. Picheth, Geraldo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.24144



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

ATA Nº519

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

No dia vinte e oito de fevereiro de dois mil e vinte e cinco às 08:00 horas, na sala Sala virtual, https://teams.microsoft.com/l/meetup-join/19%3ameeting_ZGMyZWYyZWMTYjdkNi00MjM4LTk1NjAtNDZjOWE4ZmM2MWRk%40thread.v2/0?context=%7b%22Tid%22%3a%22c37b37a3-e9e2-42f9-bc67-4b9b738e1df0%22%2c%22Oid%22%3a%22fb4104c6-ce5d-484d-808d-42939e44c478%22%7d, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **CAMILA OURIVES OLIVEIRA ROCHA**, intitulada: **Polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene ACE2 e a susceptibilidade à COVID-19**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: FABIANE GOMES DE MORAES REGO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCEL HENRIQUE MARCONDES SARI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCIANE WELTER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, FABIANE GOMES DE MORAES REGO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2025.

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:15:43.0

FABIANE GOMES DE MORAES REGO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:30:52.0

MARCEL HENRIQUE MARCONDES SARI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:51:35.0

MARCIANE WELTER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 441964

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 441964



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAMILA OURIVES OLIVEIRA ROCHA**, intitulada: **Polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene ACE2 e a susceptibilidade à COVID-19**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2025.

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:15:43.0

FABIANE GOMES DE MORAES REGO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:30:52.0

MARCEL HENRIQUE MARCONDES SARI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

11/04/2025 08:51:35.0

MARCIANE WELTER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 441964

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 441964

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e ao Universo pela vida e por tudo de bom que me aconteceu. Agradeço pelas bênçãos diárias e proteção infinita.

Um muito obrigada a minha família, tio Evandro, tio César, tia Mariléia e demais tios e tias primos e primas, pelo apoio que me deram nessa jornada mesmo distantes. Agradeço pela receptividade que sempre tive em minhas viagens para minha cidade que sempre bem me recebiam. Meu agradecimento em especial para minha querida mãe Dercy, que com seu exemplo de determinação e superação e amor sempre esteve presente nos momentos mais difíceis e alegres que me ensinou a lutar pelos meus sonhos me dando muita força e apoio. Sou grata pelos desafios que encontrei no caminho, a descoberta da minha saúde frágil e as dificuldades passageiras. Agradeço a Deus por me dar força para conciliar a jornada árdua entre trabalho estudos. Tudo contribuiu para que eu pudesse alcançar meu objetivo maior e sem Deus nada somos sem ele nada seremos. Sou feliz e grata pelo tempo que morei nesta cidade.

Um agradecimento à Dra. Gislaïne à Claudia Dib e a todos os profissionais técnicos em laboratório dos hospitais envolvidos, funcionários do Hospital de Clínicas UFPR e Hospital do Trabalhador de Curitiba pela disponibilidade na entrega das amostras e que cordialmente me recebiam nos hospitais. O meu muito obrigada. Agradeço aos membros do grupo de pesquisa em doenças metabólicas GPDM pelo conhecimento compartilhado, pelas atividades juntos, pela contribuição e parceria na construção desta pesquisa, as rodas de conversa, as risadas, as idas ao refeitório RU e as festividades no grupo. Chris, Karla, Roberto, Ademir, Mateus, Patrícia, Nathalia e Paula à vocês o meu muito obrigada.

Gostaria de prestar um agradecimento especial para o meu amigo e amor Boris que por 15 anos me fez companhia. Sempre com seu olhar carinhoso e ronronar amoroso me recebia com muita alegria em minha casa. Obrigada por tudo e por tanto, você sempre será especial.

Agradeço ao meu querido pai João que sempre se preocupou comigo e mesmo distante esteve presente todos os dias. Meu muito obrigada em especial as minhas irmãs Cibele e Cristiane que apesar da distância me apoiaram sempre com muito amor. Muito obrigada família.

Dedico um agradecimento especial à minha orientadora professora Dr^a Fabiane e a meu coorientador professor Dr. Geraldo Picheth pelos ensinamentos e pela oportunidade de ingressar no GPDM. Agradeço à Universidade Federal do Paraná pela estrutura, pelo

acolhimento, e a todos os funcionários da UFPR. Agradeço também ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de ingressar em um programa de mestrado com tanto impacto científico. Tenho orgulho e satisfação de fazer parte dessa instituição. O meu muito obrigada.

“Tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito

amor e com muita fé em Deus, que um dia
você chega lá.”

Ayrton Senna

RESUMO

Com os surtos de COVID-19 em andamento, está bastante claro que os indivíduos são afetados de forma diferente por esse vírus em termos de suscetibilidade à doença e desfechos, alguns dos quais estão ligados à predisposição genética. Estudos genéticos identificaram a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma enzima-chave para a entrada viral, por sua possível ligação com a progressão da doença. O presente estudo teve como objetivo investigar a associação potencial entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs2048683 e rs2285666 do gene *ACE2* humano com a suscetibilidade à COVID-19. Duzentos e quarenta e três participantes brasileiros, compreendendo 127 controles com idade média de 54 anos e 116 casos de idade média de 57 anos, foram incluídos. A coleta das amostras intercorreram entre dezembro de 2021 à julho de 2023. Dados clínicos foram obtidos de questionários e prontuários médicos. Biomarcadores plasmáticos para perfis lipídico, glicêmico, nutricional, hepático e inflamatório foram quantificados. O DNA isolado do sangue periférico foi utilizado para a genotipagem dos polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene *ACE2* utilizando ensaios TaqMan. O projeto tem aprovação do Comitê de Ética (CAAE:43948621.7.0000.0102 e 43948621.7.3003.5225). Os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 estão dentro do equilíbrio de Hardy-Weinberg apenas para mulheres, uma vez que o gene *ACE2* está localizado no cromossomo X. As frequências alélicas e genotípicas não foram diferentes para os polimorfismos nos grupos de estudo ($P > 0,05$). As frequências dos alelos menores (FAM; % e IC 95%) para os grupos controle e COVID-19, respectivamente, foram para rs2048683 (alelo T), 27,6% (22-33%) e 28,9% (23-35%) e para rs2285666 (alelo T), 29,9% (24-36%) e 28,9% (23-35%). As FAMs são semelhantes à população Americana. Os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 do gene *ACE2* não foram associados à COVID-19 grave na população euro-brasileira estudada.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Enzima Conversora de Angiotensina 2; (ECA2); rs2048683; rs2285666; polimorfismos.

ABSTRACT

With the on-going COVID-19 outbreaks, it is still quite clear that individuals are affected differently from this virus in terms of disease susceptibility and outcomes, some of which are linked to genetic predisposition. Genetic studies have pinpointed angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a key enzyme for viral entry, for its possible linkage to disease progression. The present study aimed to investigate the potential association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs2048683 and rs2285666 of human *ACE2* gene with the COVID-19 susceptibility. Two hundred and forty-three Brazilian participants, comprising 127 controls and 116 cases, were included. Clinical data was obtained from questionnaires and medical records. Sample collection took place between December 2021 and July 2023. Clinical data were obtained from questionnaires and medical records. Plasma biomarkers for lipid, glycemic, nutritional, hepatic and inflammatory profiles were quantified. DNA isolated from peripheral blood was genotyped for *ACE2*rs2048683 and rs2285666 using TaqMan assays. The project has approval by the Ethics Committee (CAAE: 43948621.7.0000.0102 e 43948621.7.3003.5225). The rs2048683 and rs2285666 polymorphisms are within Hardy-Weinberg equilibrium only for females because *ACE2* is located on the X chromosome. The allele and genotypic frequencies were not different for the polymorphisms in the study groups ($P > 0.05$). For the minor frequency alleles (FAMs; % and 95%CI) for the control and COVID-19 groups, respectively, they were for rs2048683 (T-Allele), 27.6% (22-33%) and 28.9% (23-35%) and for rs2285666 (T-Allele), 29.9% (24-36%) and 28.9% (23-35%). The frequencies of MAFs are similar to American population. The rs2048683 and rs2285666 polymorphisms of the *ACE2* gene were not associated with severe COVID-19 in the Euro-Brazilian population under study.

Keywords: SARS-CoV-2; Angiotensin-Converting Enzyme 2; (ACE2); rs2048683; rs2285666; polymorphisms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – TOTAL DE CASOS EM TODO MUNDO CONTAGEM CUMULATIVA TOTAL (704.753.890)	19
Figura 2 – DUPLA FUNCIONALIDADE DO ACE2 COMO REGULADOR DA PRESSÃO ARTERIAL E COMO RECEPTOR PARA LIGAÇÃO DE PARTÍCULAS VIRAIS.....	25
Figura 3 – AÇÃO DAS PROTEASES DA CÉLULA HOSPEDEIRA NO RECEPTOR ACE2	28
Figura 4 – LOCALIZAÇÃO DO GENE ACE2 NO CROMOSSOMO X.....	30
Figura 5– FLUXOGRAMA DO PROJETO.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – PARÂMETROS BIOQUÍMICOS AVALIADOS NOS GRUPOS EM ESTUDO	37
Tabela 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS POLIMORFISMOS ESTUDADOS.....	38
Tabela 3 – VOLUMES ESTABELECIDOS DE REAGENTES PARA AS REAÇÕES DE PEQR EM TEMPO REAL	38
Tabela 4 – CONDIÇÕES DE CICLAGEM DA PCR EM TEMPO REAL.....	39
Tabela 5 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS PARA OS GRUPOS CONTROLE E COVID-19	41
Tabela 6 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DOS BIOMARCADORES ANALISADOS NOS GRUPOS	43
Tabela 7 – FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS PARA O POLIMORFISMO rs2048683 (G>T).....	52
Tabela 8 – COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DO POLIMORFISMO rs2048683 (G>T) DO GENE ACE2 COM DADOS DA LITERATURA	53
Tabela 9 – FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS PARA O POLIMORFISMO rs2285666 (C>T)	54
Tabela 10 – COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DO POLIMORFISMO rs2285666 (C>T) DO GENE ACE2 COM DADOS DA LITERATURA	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACE2 - *Angiotensin-converting enzyme 2*
- ALT - Alamina aminotransferase
- ANOVA - Análise da Variância
- AST - Aspartato amino transferase
- DNTPS - Desoxirribonucleotídeos trifosfato
- ECA - Enzima de Angiotensina
- ECA2 - Enzima de Angiotensina II
- EDTA - *Ethylenediaminetetraacetic acid*; Ácido etilenodiamina tetra-acético
- FAM - Alelo de menor frequência
- Gama-GT - Gama glutamiltransferase
- GWAS - Estudos de associação do genoma inteiro
- HAS - Hipertensão arterial sistêmica
- HbA1c - Hemoglobina glicada fração A1C
- HDL - *High-density lipoprotein*; Lipoproteína de alta densidade
- HWE - Equilíbrio de *Hardy Weinberg*
- IAM - infarto agudo do miocárdio
- IMC - índice de massa corporal
- MAF - *Minor allele frequency*; Alelo de menor frequência
- MRna- RNA mensageiro
- MS - Ministério da Saúde
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PCR - Proteína C reativa
- RNA - Acido ribonucléico
- rs reference sequence – Polimorfismos nucleotídeo único
- SARA - Síndrome do desconforto respiratório agudo
- SARS-CoV2 - Síndrome respiratória aguda grave 2
- SNPs *Single nucleotide polymorphisms*; Polimorfismos de nucleotídeo único
- SUS - Sistema Único de Saúde
- UFPR - Universidade Federal do Paraná
- UPAs - Unidades de pronto atendimento
- UTI - Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS	17
1.1.1	Objetivo Geral.....	17
1.1.2	Objetivos Específicos.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	A COVID-19	18
2.2	O SARS-COV-2	21
2.3	A ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA) 2.....	23
2.4	ACE2 COMO RECEPTOR FUNCIONAL PARA SARS-COV	26
2.5	POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPS) NO GENE <i>ACE2</i>	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1	AMOSTRA.....	35
3.1.1	Processamento de Amostras	35
3.1.2	Dosagem dos parâmetros bioquímicos	36
3.1.3	Extração e quantificação do dna genômico.....	37
3.2	GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS DO ESTUDO	38
3.3	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1	CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA E ANTROPOMÉTRICA DA AMOSTRAGEM.....	41
4.2	ANÁLISES BIOQUÍMICAS	42
4.2.1	Biomarcadores de controle glicêmico	43
4.2.2	Biomarcadores de perfil lipídico	45
4.2.3	Biomarcadores de perfil nutricional.....	46
4.2.4	Biomarcadores de perfil renal	47
4.2.5	Biomarcadores de função hepática	48
4.2.6	Biomarcador Inflamatório.....	50
4.3	ANÁLISES MOLECULARES	51
4.3.1	Polimorfismo rs2048683 (G>T) do gene <i>ACE2</i>	51
4.3.2	Polimorfismo rs2285666 (C>T) do gene <i>ACE2</i>	54
5	CONCLUSÃO.....	57
	REFERÊNCIAS.....	60

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	74
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – UNIVESIDADE FEDERAL DO PARANÁ	77
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – HOSPITAL DO TRABALHADOR/PR	84

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARSCoV-2), um membro da família de vírus *Coronaviridae*, é um vírus de RNA fita simples positivo cujo surto em Wuhan, China, em dezembro de 2019, progrediu para a pandemia global da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) (Guo *et al.*, 2020). Até hoje, o SARS-CoV-2 infectou mais de 777 milhões de pessoas e tirou a vida de mais de 7 milhões em todo o mundo (WHO, 2025). Embora a pandemia tenha terminado, muitos países ainda estão enfrentando surtos de COVID-19 devido a variantes mutantes emergentes (Casella *et al.*, 2025). Estudos epidemiológicos mostraram que, embora o SARS-CoV-2 tenha se espalhado pelo mundo todo, alguns países testemunharam maiores taxas de incidência e mortalidade em comparação a outros. Por exemplo, a França teve a maior taxa de mortalidade (13,38%), enquanto a Alemanha teve a menor (1,94%) (Tsang *et al.*, 2021). Essa variabilidade na suscetibilidade e gravidade se deve a uma interação entre fatores ambientais, sociais e genéticos (Fricke-Galindo; Falfán-Valencia, 2021).

Muitos polimorfismos genéticos foram encontrados associados à gravidade e suscetibilidade à COVID-19 (Dieter *et al.*, 2022). Esses polimorfismos são particularmente aqueles de genes envolvidos no mecanismo de patogênese do SARS-CoV-2 (Jeon *et al.*, 2021; Rossi *et al.*, 2021; Pathak *et al.*, 2022; Saengsiwaritt *et al.*, 2022; Taglauer *et al.*, 2022). *ACE2* é exemplo de tais genes, pois sua expressão leva à formação de proteínas de superfície celular, e auxilia na entrada do SARSCoV-2 nas células hospedeiras (Salian *et al.*, 2021).

O gene *ACE2*, localizado no cromossomo X, possui vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês Single Nucleotide Polymorphisms) que foram investigados recentemente e associados à gravidade da COVID-19. O estudo de Wooster *et al.*, (2020) identificou o polimorfismo rs2048683 (T>G), associado a uma maior expressão tecidual de *ACE2* e, conseqüentemente, maior risco de hospitalização. Já o estudo de Srivastava *et al.*, (2020) relatou que a variante rs2285666 (substituição de G>A no quarto nucleotídeo do íntron 3) foi associada à expressão aumentada em até 50% do gene *ACE2*, influenciando significativamente a susceptibilidade à COVID-19 e correlacionando-se com menores taxas de infecção e letalidade na população indiana. No entanto, nenhum dos dois estudos mencionou explicitamente se esses efeitos apresentam especificidade relacionada ao sexo, apesar da conhecida relevância da localização do gene *ACE2* no cromossomo X. Sugere-se, portanto, que futuras abordagens explorem diretamente possíveis efeitos sexo-

específicos dessas variantes, dado seu potencial impacto na susceptibilidade e gravidade da doença.

Como exposto, o impacto dramático da pandemia de COVID-19 estimulou uma onda de investigações científicas centradas em compreender como o vírus afeta diferentes aspectos da saúde humana. Este estudo adentra neste vasto campo de análise ao investigar a inter-relação entre parâmetros bioquímicos, dados antropométricos e polimorfismos genéticos em grupos de controle e pacientes com COVID-19.

O foco em variáveis como idade, sexo, etnia e diversas medidas de saúde metabólica e funcional proporcionará uma visão abrangente das múltiplas influências que podem afetar a susceptibilidade ao vírus e a progressão da doença. Esclarecer as diferenças entre grupos clínicos através de análises críticas comparativas, especialmente em biomarcadores e aspectos genéticos, é crucial para entender não apenas o impacto imediato da infecção por COVID-19, mas também suas implicações a longo prazo. Este trabalho pretende integrar achados empíricos com a literatura existente, visando iluminar potenciais caminhos para intervenções e tratamentos futuros.

Assim, este estudo é justificado devido ao limitado número de investigações que integraram a análise do genoma humano para identificar variações genéticas que possam predispor indivíduos a infecções mais graves ou influenciar respostas terapêuticas. Mais especificamente, enquanto o SARS-CoV-2 e seu emprego do ECA2 já foram bem documentados, há uma escassez de trabalhos que correlacionem esta interação com o polimorfismo individual do gene ACE2 em escala nacional. Isso apresenta uma necessidade premente para expandir o conhecimento sobre esses fatores genéticos, que podem um dia conduzir a práticas clínicas personalizadas e intervenções de saúde pública mais eficazes.

Além disso, fornece uma análise aprofundada dos aspectos bioquímicos e antropométricos relacionados à COVID-19, abordando um tema de crescente relevância no contexto global da saúde pública. A pandemia de COVID-19 trouxe à tona várias questões sobre a suscetibilidade individual ao vírus e os diferentes desfechos clínicos observados entre os infectados. O tema central deste estudo é a compreensão das implicações biológicas e características antropométricas associadas à COVID-19, buscando identificar fatores determinantes de risco e prognóstico.

Dessa forma, a pesquisa busca proporcionar uma visão mais completa e global dos efeitos do SARS-CoV-2, seus principais biomarcadores associados e as variáveis demográficas que podem influenciar o curso da doença. Nas seções subsequentes, o artigo revela achados relevantes, mostrando que os grupos controle e COVID não diferem

significativamente por idade ou sexo, mas indicam diferenças importantes em parâmetros bioquímicos chave como glicose, lipídios e marcadores de função renal e hepática. As diferenças observadas entre grupos também se estendem a determinados polimorfismos genéticos, como visto na análise dos genes *ACE2*, que são conhecidos por influenciar a gravidade da infecção.

Busca-se, portanto responder essa problemática: Como os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 do gene *ACE2* influenciam a suscetibilidade e a gravidade da COVID-19 na população adulta euro-brasileira, e quais são as correlações com alterações dos biomarcadores?

O objetivo deste estudo foi, portanto, determinar se os polimorfismos genéticos candidatos rs2048683 (G>T) e rs2285666(G>A), independentemente ou combinados, estão associados à suscetibilidade à COVID-19 em nossa população.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar polimorfismos de nucleotídeo único no gene *ACE2* e adultos com e sem COVID-19, bem como a influência dessas variações genéticas em parâmetros bioquímicos e antropométricos.

1.1.2 Objetivos Específicos

Determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene *ACE2* na população adulta euro-brasileira do município de Curitiba, Paraná.

Mensurar biomarcadores de controle glicêmico, perfil lipídico e nutricional na população em estudo euro-brasileira do município de Curitiba Paraná;

Avaliar possíveis associações entre os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene *ACE2* com os dados antropométricos e biomarcadores bioquímicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A COVID-19

A história do COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) começou a se desenrolar no dia 31 de dezembro de 2019, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu um alerta sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China. A velocidade com que novos casos surgiram e se espalharam pelo mundo causou grande preocupação global. Apenas um mês após o primeiro alerta, em janeiro de 2020, a OMS declarou oficialmente que o novo vírus, denominado SARS-CoV-2, representava uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional (OPAS).

Portanto, a pandemia de COVID-19 tornou-se a crise sanitária mais severa desde a pandemia de gripe de 1918, e resultou em mais de 6 milhões de mortes no mundo todo. Desde os primeiros casos reportados em Wuhan, o SARS-CoV-2 rapidamente se espalhou, obrigando a OMS a declarar a situação como uma pandemia global em 11 de março de 2020. Contudo, mesmo com o avanço das pesquisas, muitos países continuam a enfrentar surtos devido ao surgimento de novas variantes do vírus, uma característica comum em vírus de RNA, que como o SARS-CoV-2, adaptam-se rapidamente através de mutações (Jiang; Hillyer; Du, 2020).

Diante do rápido avanço da contaminação, várias autoridades governamentais adotaram e continuam adotando diversas estratégias para reduzir a progressão da doença, pois seu contágio acontece de diversas formas: por meio de gotículas de saliva, espirros, tosse, catarro ou contato com a boca, nariz ou olhos, bem como através de objetos e superfícies contaminadas (WHO, 2025). E ainda, estudos indicam que o vírus pode permanecer viável em diversas superfícies por horas ou até dias, dependendo do material (Souza, 2021)

O período de incubação da COVID-19 é de aproximadamente 14 dias, e os sintomas geralmente aparecem de forma leve e gradual, com muitos pacientes se recuperando sem necessidade de tratamento especial. Porém, idosos e indivíduos com hipertensão, doenças cardíacas e diabetes têm maior probabilidade de desenvolver formas graves da doença (SAÚDE). A COVID-19 foi registrada em mais de 180 países ao redor do mundo, no Brasil, até a última atualização de setembro de 2024, foram registrados 38.915.370 casos de COVID-19, resultando em um total de 713.205 óbitos (Figura 1). A taxa de incidência é de 18.518,2

casos por 100 mil habitantes, enquanto a mortalidade se encontra em 339,4 óbitos por 100 mil habitantes (Brasil, 2024).

Figura 1 – TOTAL DE CASOS EM TODO MUNDO CONTAGEM CUMULATIVA TOTAL (704.753.890)



Este número inclui mortes e pacientes recuperados ou com alta (casos com desfecho). Acesso: 16.02.2025
Fonte: Worldometer (2024).

A alta transmissibilidade do vírus, a gravidade dos sintomas para uma parcela significativa dos infectados e a ausência de tratamentos comprovados cientificamente impulsionaram governos e organismos de saúde a implementar medidas e protocolos de segurança para proteger a população e combater a pandemia (Souza, 2021).

Como supramencionado, a infecção por SARS-CoV-2 pode variar de assintomática a condições leves, moderadas, graves e críticas. Os sintomas mais comuns incluem cansaço, febre, perda de olfato e paladar, dor de cabeça, dor de garganta e tosse, mas a doença pode evoluir para infecções respiratórias agudas graves, resultando em dificuldades respiratórias, falta de ar, dor ou pressão no peito e perda de fala ou movimento. Pessoas com esses sintomas devem procurar assistência médica imediatamente (Pang; Xu; Niu, 2020).

Devido à complexidade da doença e sintomas semelhantes ao da gripe, o diagnóstico da COVID-19 é realizado por exames laboratoriais como sorológicos e RT-PCR. O RT-PCR é o principal método, embora sua sensibilidade possa ser limitada em amostras com baixa

carga viral e exija infraestrutura especializada. Testes sorológicos não são recomendados para confirmação de casos recentes (Vinhal, 2020).

Os casos mais graves devem ser encaminhados a hospitais de referência ou unidades específicas como UPAs e Hospitais de Campanha, com foco no suporte respiratório e manutenção das funções corporais. Cuidados domiciliares como repouso e hidratação são recomendados para casos leves. Porém, a crescente demanda compromete os recursos hospitalares e a disponibilidade de profissionais qualificados (Brasil, 2020).

Insta mencionar que, após a divulgação da sequência genética do SARS-CoV-2 em janeiro de 2020, intensificaram-se os esforços para desenvolver vacinas contra a COVID-19, já que não havia antivirais comprovadamente eficazes disponíveis (Santos *et al.*, 2021). A urgência da pandemia acelerou o uso de novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas. Em 16 de março de 2020, a Moderna iniciou os testes de fase I para sua vacina de RNA mensageiro (mRNA), marcando o início de uma corrida global por soluções rápidas (Lurie *et al.*, 2020).

A primeira vacina aprovada foi a da Pfizer/BioNTech. Até fevereiro de 2021, pelo menos oito vacinas estavam em uso emergencial, e mais de 200 estavam em desenvolvimento (OMS, 2021). As vacinas são cruciais para gerar respostas imunitárias protetoras contra doenças infecciosas graves. No entanto, durante a pandemia, a disseminação de notícias falsas causou insegurança em relação aos benefícios da vacinação (Queiroz; Silva, 2021).

Atualmente, há diversas vacinas contra a COVID-19:

1. Vacinas de vírus inativado: CoronaVac/SinoVac, Bharat Biotech e Sinopharm.
2. Vacinas de vetor viral: AstraZeneca/Oxford, Janssen/Johnson&Johnson e Sputnik V.
3. Vacinas de ácidos nucleicos DNA/RNA: Pfizer/BioNTech e Moderna (Almeida *et al.*, 2021).

No Brasil, a Anvisa aprovou quatro vacinas: CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen (ANVISA, 2021).

O desenvolvimento de vacinas passa por três fases: segurança em pequenos grupos, testes ampliados e finalmente ensaios em grande escala para avaliar eficácia e segurança (Mota; Batista; Gonçalves, 2022). Esse processo ajudou na aprovação rápida das vacinas contra a COVID-19, graças a conhecimentos pré-existentes em vacinologia (ANVISA, 2021).

A CoronaVac utiliza um vírus inativado, método já estabelecido e aplicado em vacinas como a da poliomielite (Ranzani *et al.*, 2021). No Brasil, foi testada em parceria com o Instituto Butantan. A eficácia contra hospitalizações foi de 55,5% e contra mortes 61,2%

após 14 dias da segunda dose (Ranzani *et al.*, 2021). Anticorpos neutralizantes após a dose de reforço com Pfizer alcançaram 87,2% para Omicron (Da Silva *et al.*, 2022).

AstraZeneca utiliza um adenovírus de chimpanzé não replicante para induzir a resposta imune (Folegatti *et al.*, 2020). A vacina foi aprovada em janeiro de 2021 e mostrou eficácia de 70,4% após duas doses (Voysey *et al.*, 2021). Relatos de trombose foram minimizados pelo menor risco em comparação a anticoncepcionais e nicotina (Siqueira *et al.*, 2021).

Janssen, semelhante à AstraZeneca, também usa adenovírus, mas com dose única. Apresentou 85,4% de eficácia após 28 dias contra formas graves de COVID-19 (Sadoff *et al.*, 2021). Pfizer é baseada em mRNA, tecnologia inovadora com eficácia de 95% após duas doses (Polack *et al.*, 2020). Armazenada a -80°C , demonstrou excelente resposta imune e neutralização de variantes (Stamatatos *et al.*, 2021).

A intercambialidade de vacinas, ou vacinação heteróloga, surge como solução viável em situações de escassez ou variantes emergentes. A combinação de vacinas diferentes demonstrou potencial para aumentar a resposta imune, especialmente frente a variantes do vírus (Clemens *et al.*, 2022).

2.2 O SARS-COV-2

O Coronavírus é caracterizado como um vírus zoonótico de RNA, pertencente à ordem Nidovirales e à família Coronaviridae. Os vírus desta família são conhecidos por causar infecções respiratórias e foram isolados pela primeira vez em 1937, sendo descritos em 1965 como coronavírus devido à sua estrutura microscópica que se assemelha a uma coroa (Lai *et al.*, 2020). De acordo com Lai *et al.*, (2020) os coronavírus são divididos em tipos como: alfa coronavírus (HCoV-229E e HCoV-NL63), beta coronavírus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1), SARS-CoV (responsável pela síndrome respiratória aguda grave ou SARS), MERS-CoV (responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS) e SARS-CoV-2 (responsável pela COVID-19).

Variantes do SARS-CoV-2 surgiram e se tornaram uma preocupação significativa. A variante alfa, identificada no Reino Unido, mostrou-se mais transmissível. A beta, detectada na África do Sul, levou a uma segunda onda de infecções e tinha maior afinidade pela ligação aos receptores celulares humanos. A gama, originária do Brasil, e a delta, da Índia, também foram responsáveis por surtos graves em seus respectivos países. A variante ômicron,

identificada na África do Sul, destacou-se por suas numerosas mutações na proteína *spike* (Tegally *et al.*, 2021).

Dos sete coronavírus identificados como capazes de infectar humanos, quatro são comuns e geralmente causam infecções respiratórias leves, enquanto três - SARS-CoV, MERS-CoV e o SARS-CoV-2 - são mais virulentos e capazes de causar doenças graves (Conti *et al.*, 2020). Ressalta-se que o SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em humanos, é um betaCoV e compartilha uma alta homologia genética com coronavírus encontrados em morcegos, sugerindo uma transmissão zoonótica. Análises genômicas mostram uma semelhança de 96% com o RaTG13, um coronavírus de morcego, e acredita-se que tenha passado por hospedeiros intermediários, como pangolins (Abajo *et al.*, 2020).

As partículas do SARS-CoV-2 têm formato esférico, medindo aproximadamente 125 nm de diâmetro, e são envolvidas por um envelope fosfolipídico. O vírus possui um genoma de RNA de fita simples senso positivo com 26 a 32 quilobases (kb), onde uma quilobase equivale a 1000 bases de nucleotídeos. Este genoma está ligado a proteínas, formando o nucleocapsídeo. As partículas apresentam espículas que emergem do envelope, formadas por trímeros da proteína S (*spikeprotein*), que dão ao vírus a aparência de uma coroa, origem do nome coronavírus (Huang *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 possui quatro proteínas estruturais essenciais para a função e manutenção da estrutura viral: envelope (proteína E), membrana (proteína M), pontas (proteína S) e nucleocapsídeo (proteína N). A proteína S se liga aos receptores enzimáticos das células humanas, permitindo que o vírus penetre na célula e libere seu RNA viral, que será rapidamente replicado e disperso no hospedeiro, propagando a infecção. Além disso, a proteína S é crucial para a adesão do vírus à célula hospedeira e auxilia no processo de internalização, onde ocorre a fusão do vírus com a membrana celular e sua entrada no citoplasma (Silva, 2021).

Portanto, a fisiopatologia do SARS-CoV-2 envolve a ligação da proteína Spike aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presentes nas células hospedeiras. Vale destacar que esses receptores são, na realidade, a própria enzima ECA2. Em seguida, ocorre a ativação da protease TMPRSS2, que facilita a entrada do vírus na célula e sua replicação. A fase inicial da infecção é caracterizada pela replicação viral e danos celulares diretos. Na fase avançada, a resposta do sistema imunológico, incluindo a liberação de diversas citocinas, pode levar a uma "tempestade de citocinas", resultando em inflamação sistêmica severa (Gu *et al.*, 2022).

Os pulmões são o principal órgão alvo do SARS-CoV-2, mas outros sistemas orgânicos também são afetados. A infecção pode resultar em endotelite, disfunção do sistema de coagulação, e comprometimento cardiovascular. Além disso, danos diretos ao miocárdio e indução de miocardite são possíveis devido à presença dos receptores ECA2 em células cardíacas (Casella *et al.*, 2023). Assim, o envolvimento do sistema hematológico é marcado por leucopenia e trombocitopenia, possivelmente devido à destruição de linfócitos e ativação da coagulação, respectivamente, resultando em trombose disseminada. A hipercoagulabilidade na COVID-19 é multifatorial, ocasionada por danos ao endotélio vascular e uma resposta inflamatória exacerbada (Casella *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços científicos e das medidas de mitigação, a natureza mutável do SARS-CoV-2 continua a impor novos desafios. A pandemia evidenciou a interconexão global e a necessidade de vigilância contínua, colaboração internacional e investimento em saúde pública para enfrentar crises futuras.

2.3 A ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA) 2

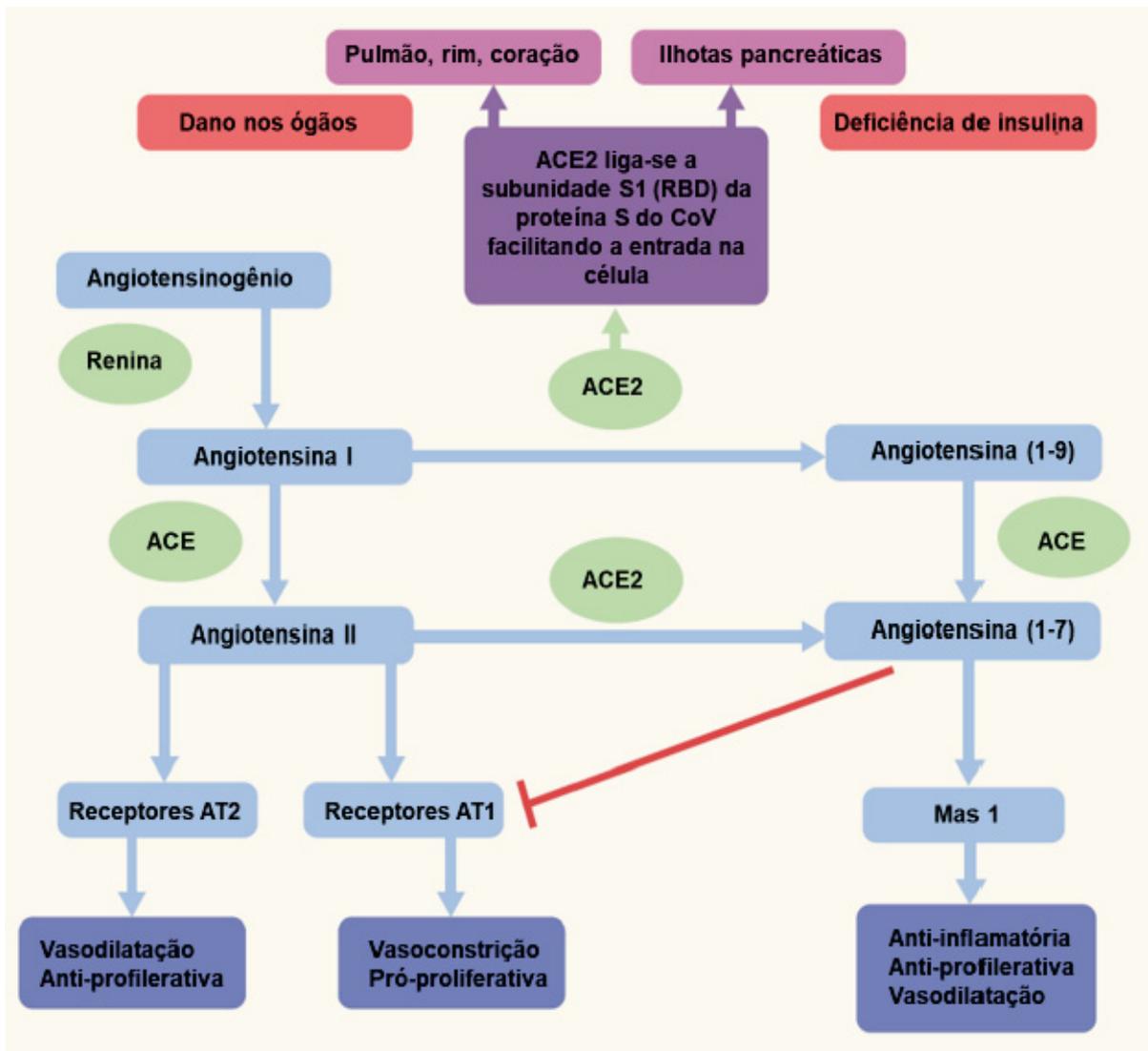
A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2- *Angiotensin-ConvertingEnzyme 2*), é um homólogo da clássica Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), e fundamental no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Esse sistema é vital para a regulação da pressão arterial e a homeostase eletrolítica. O angiotensinogênio, produzido no fígado, é convertido pela renina em angiotensina I (Ang I). A ECA catalisa a transformação da Ang I em angiotensina II (Ang II) (Voors *et al.*, 1998).

Assim, enquanto a ECA1 possui dois sítios ativos, a ECA2 possui um único domínio catalítico. Ambas são metalopeptidases de zinco, mas com especificidades de substrato distintas, o que define suas funções contrabalanceadoras no SRAA. A ECA remove dipeptídeos C-terminais de seus substratos, enquanto a ECA2 atua como uma carboxipeptidase (Gheblawi *et al.*, 2020). A ECA 2 atua não apenas sobre a Angiotensina I, clivando Ang I em Ang 1-9, mas principalmente sobre a Angiotensina II, clivando Ang II para Ang 1-7 (Gheblawi *et al.*, 2020). A PEP (Profilaxia Pós-Exposição de Risco) também catalisa a conversão de Angiotensina II em Angiotensina 1-7. A Angiotensina 1-7 é um peptídeo vasodilatador, anti-inflamatório e antifibrótico que age através da ligação ao receptor. Mas, através da diminuição da pressão arterial por meio da vasodilatação ou por meio da excreção de sódio e água, além da produção de óxido nítrico (South *et al.*, 2019).

Dessa forma, a ACE2 regula negativamente os efeitos de sinalização da Ang II que causam principalmente um aumento na pressão arterial. A Ang II, principal componente ativo do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), exerce suas ações principalmente através dos receptores do tipo 1 da angiotensina II (AT1R), promovendo vasoconstrição, reabsorção renal de sódio, excreção de potássio, síntese de aldosterona, elevação da pressão arterial, e a ativação de vias inflamatórias e pró-fibróticas (Sanchis-Gomar *et al.*, 2020). Assim, diferente da ECA1, a ECA2 favorece o equilíbrio vasodilatador do sistema renina-angiotensina (SRA), pois promove a transformação da Angiotensina II (vasoconstritora e promotora da retenção de água) em Angiotensina 1-7 (vasodilatadora) (Petto *et al.*, 2021).

Assim, a ECA2 neutraliza as ações da ECA, e o resultado final da ativação do SRAA depende do equilíbrio entre ECA e ECA2, determinando a disponibilidade relativa de diferentes peptídeos de angiotensina e o equilíbrio entre efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos versus efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos (Hamming *et al.*, 2007) (Figura 2). Esse equilíbrio pode ser influenciado por muitas condições, incluindo o bloqueio farmacológico do SRAA em diversas doenças. Além disso, fatores dietéticos de risco para doenças cardiometabólicas, como alta ingestão de sódio, gordura e frutose, tendem a alterar o equilíbrio ECA/ECA2 em favor de efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos, mediados pela ECA (Bernardi *et al.*, 2008). É importante observar que os inibidores de ECA1, como captopril e lisinopril, usados comumente por hipertensos, não afetam a ECA 2.

Figura 2 – DUPLA FUNCIONALIDADE DO ACE2 COMO REGULADOR DA PRESSÃO ARTERIAL E COMO RECEPTOR PARA LIGAÇÃO DE PARTÍCULAS VIRAIS



ACE2 converte angiotensina I e angiotensina II em angiotensina (1-9) e angiotensina (1-7), respectivamente. ACE2 também é expresso no pulmão, rim, coração e pâncreas e atua como um facilitador para a entrada do CoV nas células. Uso de IECA/ARBs aumenta as concentrações de angiotensina I e regula positivamente a expressão do gene ACE2. Isso facilita o excesso de entrada viral nas células hospedeiras, causando danos aos órgãos e deficiência de insulina, contribuindo para a hiperglicemia. A regulação positiva de ACE2 pode converter angiotensina II em angiotensina (1-7). Este último atua no receptor Mas1 para desencadear efeitos anti-inflamatórios e inibe o receptor AT1 para causar vasodilatação. No entanto, pelo menos em usuários de inibidores de ACE (ACEI), as concentrações de angiotensina II serão baixas e o benefício líquido da a regulação positiva de ACE2 é incerta. A infecção por CoV diminui a expressão de ACE2, reduzindo assim as concentrações de angiotensina (1-7), o que reduz seus efeitos anti-inflamatório e potencialmente piora a vulnerabilidade dos órgãos à infecção. AT, angiotensina; RBD, domínio de ligação ao receptor.

Fonte: Katulanda *et al.*,(2020).

Além de suas funções no SRAA, a ECA2 também regula o metabolismo da bradicinina nos pulmões ao inativar a bradicinina des-Arg9, que é um potente ligante do receptor B1 de bradicinina, inibindo efeitos como vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. No trato gastrointestinal, a ECA2 é um regulador chave na homeostase dos

aminoácidos dietéticos, expressão de peptídeos antimicrobianos, imunidade inata local e ecologia microbiana intestinal (Gupte *et al.*, 2008). Além disso, a porção C-terminal da ECA2 é semelhante a uma proteína renal chamada colectrina, que regula o transporte de aminoácidos para a superfície celular, sugerindo múltiplas funções fisiológicas para a ECA2 (Gheblawi *et al.*, 2020).

Outro papel importante da ACE2 foi destacado pelo surgimento da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2002–2003 causada pelo coronavírus SARS (SARS-CoV) (Drosten *et al.*, 2003; Fouchier *et al.*, 2003). O ACE2 humano atua como receptor funcional e se liga à proteína spike (S) do SARS-CoV com alta afinidade (Li, W. *et al.*, 2003). A localização da proteína ACE2 em vários tecidos humanos foi explorada e descobriu-se que estava abundantemente presente nos epitélios do pulmão e do intestino, fornecendo uma possível rota de entrada para o SARS-CoV (Hamming *et al.*, 2004).

A presença de ACE2 em epitélios das vias aéreas humanas também foi estudada e expressão abundante foi vista em células epiteliais bem diferenciadas. Além disso, a expressão predominante foi vista na superfície apical do que na basolateral, o que sugere a disponibilidade da enzima para clivagem de peptídeos nas superfícies mucosas das vias aéreas (Hamming *et al.*, 2004). Resultado semelhante foi encontrado por Xu *et al.*, (2020), (Jia *et al.*, 2005) onde a expressão de ACE2 foi observada na mucosa da cavidade oral.

2.4 ACE2 COMO RECEPTOR FUNCIONAL PARA SARS-COV

A proteína ACE2 é uma glicoproteína transmembrana composta por 805 aminoácidos com domínio catalítico extracelular, pequeno fragmento transmembrana e cauda citoplasmática C-terminal curta (Sun *et al.*, 2020). A proteína spike (S) do SARS-CoV media a entrada pela ligação ao receptor ACE2 presente na superfície celular seguida pela fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira (Gallagher; Buchmeier, 2001). A proteína S consiste nas subunidades S1 e S2, onde a subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor e a S2 é responsável pela fusão da membrana (Li *et al.*, 2005).

A subunidade S1 contém o domínio de ligação ao receptor (RBD - *Receptor-Binding Domain*) nos resíduos 318-510 (Xiao *et al.*, 2003) e S2 abriga elementos que são responsáveis pela fusão da membrana. A ligação da proteína SARS-S à ACE2 inicia a mudança conformacional no SARS-S que aumenta a clivagem proteolítica da proteína S (Li *et al.*, 2006). A ativação da proteína spike (S) do SARS-CoV envolve clivagem pela catépsina (Simmons *et al.*, 2005) ou por serina proteases transmembrana tipo II (TTSPs - *Type II*

Transmembrane Serine Proteases) que incluem a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e a protease semelhante à tripsina das vias aéreas humanas (HAT) (MATSUYAMA *et al.*, 2010). Ambas as TTSPs são co expressas com ACE2 em células pulmonares humanas (Bertram *et al.*, 2012).

ACE2 pode ser processado proteoliticamente por serina proteases (TMPRSS2 e HAT) resultando na entrada do SARS-CoV ou por ADAM17 (uma desintegrina e metaloproteinase 17) resultando na liberação de fragmento extracelular chamado ACE2 solúvel (sACE2) (Ciaglia; Vecchione; Puca, 2020; Sun *et al.*, 2020). O papel da ADAM17 na eliminação de ACE2 foi experimentalmente provado pela modulação da expressão da ADAM17 (Lambert *et al.*, 2005).

A superexpressão de ADAM17 aumenta a eliminação de ACE2, enquanto a aplicação de inibidores naturais de ADAM reduz a eliminação de ACE2. Além disso, tanto TMPRSS2 quanto ADAM17 competem pela clivagem de ACE2 (Heurich *et al.*, 2014) (Figura3), mas ambas as proteases têm diferentes locais de clivagem. A proteólise dependente de TTSPs requer a presença de resíduos de arginina e lisina em 697-716 aminoácidos, enquanto ADAM17 requer a presença de resíduos de arginina e lisina em 652-659 aminoácidos para clivagem de ACE2. Como o local de clivagem observado de ADAM17 diferiu de estudos anteriores (Jia *et al.*, 2009; Lai *et al.*, 2011), os locais identificados foram propostos como prováveis locais de reconhecimento para clivagem a jusante. A síntese de ACE2 pelo processamento mediado por ADAM17 (Figura3) retém sua atividade enzimática e pode inibir a ligação de SARS-S às células-alvo (Jia *et al.*, 2009).

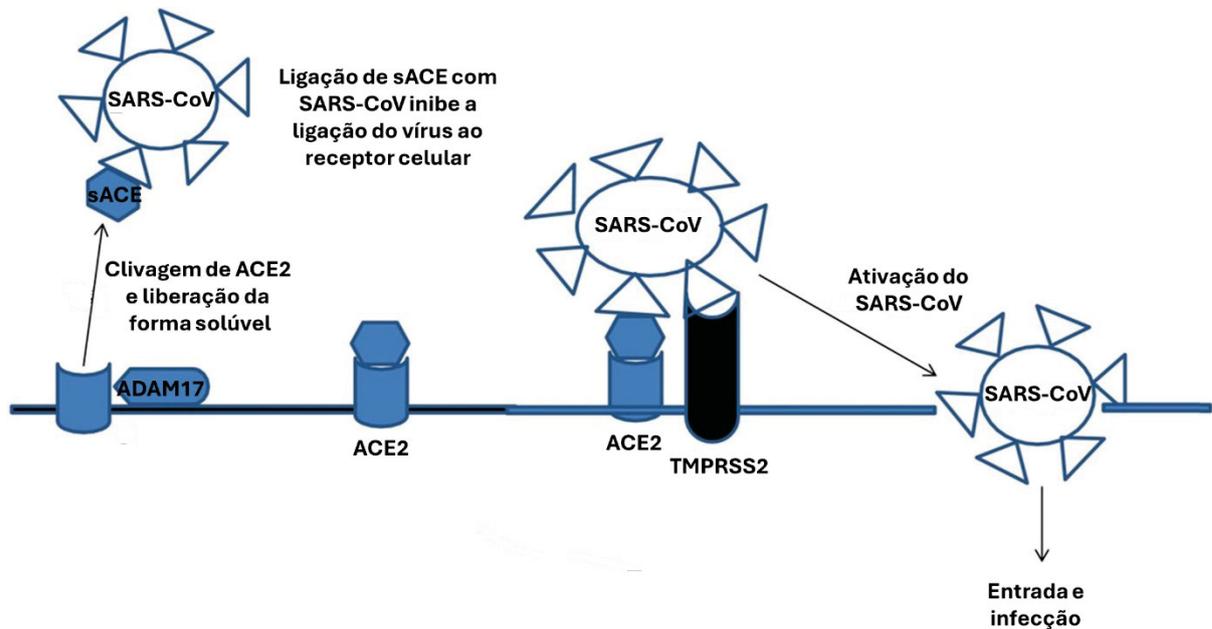
Esses resultados estavam de acordo com o estudo feito por Li e colaboradores (Fouchier *et al.*, 2003) onde a forma solúvel de ACE2 (sACE2) bloqueou a associação entre o domínio S1 e células cultivadas transfetadas com ACE2. Como o mecanismo de ligação do SARS-CoV-2 é semelhante ao do SARS-CoV, a síntese do complexo de ciclodextrina (CD) e sACE2 é sugerida como uma metodologia adequada para bloquear a infecção pelo SARS-CoV-2 (Sun *et al.*, 2020).

Portanto, uma estratégia terapêutica promissora envolve o uso de ECA2 solúvel recombinante como isca molecular para neutralizar o vírus, com resultados promissores em ensaios clínicos, indicando eficácia potencial contra várias variantes do SARS-CoV-2 (Lu *et al.*, 2023).

Além disso, certos estudos encontraram regiões importantes dentro do domínio de ligação ao receptor (RBD) da subunidade S1 da proteína SARS-S que podem ser alvo. A exclusão da região carregada positivamente (422-463 aminoácidos) do RBD afetou a

infectividade do vírus como uma substituição de aminoácidos em locais alvo(R441A) e (R453A) aboliu a entrada viral (Yi *et al.*, 2005). Da mesma forma, um hexapeptídeo importante (Tyr-Lys-Tyr-Arg-Tyr-Leu) em 438-443 aminoácidos foi encontrado no RBD (Struck *et al.*, 2012). Além dos estudos estruturais sobre RBD, resíduos de aminoácidos significativos da proteína ACE2 em outros locais também foram descobertos. Os resíduos de aminoácidos nas posições 31, 41, 353, 355 e 357 da ACE2 são significativos(Towler *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2005) pois mutação nesses locais inibiu fortemente a interação de ACE2 com proteína SARS-S. A comparação de rhesus (rh-ACE2) e humano (hu-ACE2) produziu substituição não sinônima e a geração do mutante hu-ACE2 (Y217N) causou redução significativa na expressão da proteína e entrada viral (Chen *et al.*, 2008).

Figura 3 – AÇÃO DAS PROTEASES DA CÉLULA HOSPEDEIRA NO RECEPTOR ACE2



A clivagem do ACE2 pelo ADAM17 causa sua eliminação. A interação do sACE2 com a proteína S do SARS-CoV previne a ligação de partículas virais às células-alvo. A coexpressão do TMPRSS2 com o ACE2 na superfície da célula-alvo envolve a ligação do SARS-CoV (proteína S) ao processamento mediado por ACE2 e TMPRSS2 permite a fusão e a absorção de partículas virais.

Fonte: Adaptado de Chaudhary (2020).

Estudos com células cultivadas indicam que inibidores de serina proteases, como o mesilato de Nafamostat e Camostat, são capazes de suprimir a invasão intracelular do SARS-CoV-2 e estão atualmente em testes clínicos (Gheblawi *et al.*, 2020). Além disso, proteases de neutrófilos, como a elastase, podem mediar mudanças estruturais na proteína Spike, sugerindo que células inflamatórias podem influenciar infecções por SARS-CoV-2 (Moran, Wood, Narula, 2018).

A gravidade da COVID-19 foi correlacionada com as concentrações plasmáticas da forma solúvel de ECA-2. Em pacientes com COVID-19 grave, a concentração plasmática de ECA-2 solúvel aumenta significativamente nos estágios avançados da doença. Além disso, a expressão da ECA-2 nas células epiteliais pulmonares pode ser induzida pela proteína spike do SARS-CoV-2, exacerbando assim a doença pulmonar. A redução da concentração de ECA-2 nas células epiteliais brônquicas mediada pelo esteroide sexual feminino 17β -estradiol pode contribuir para explicar a menor gravidade da doença em mulheres (Zhou *et al.*, 2020).

2.5 POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPS) NO GENE *ACE2*

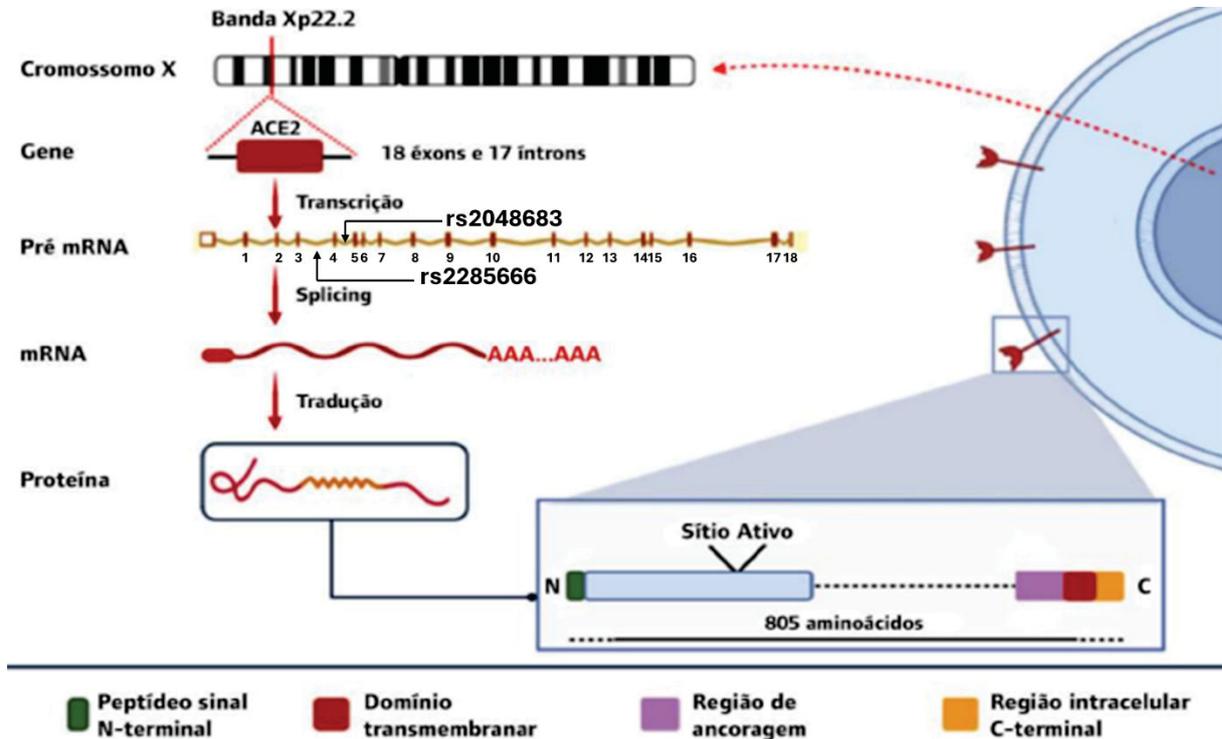
O gene *ACE2* está localizado no cromossomo Xp22 e é composto por 18 éxons e 17 íntrons, abrangendo aproximadamente 40 kb do genoma humano. Após transcrição e processamento, gera um transcrito maduro de 3.339 nucleotídeos traduzido em uma proteína contendo 805 aminoácidos (Gheblaw *et al.*, 2020) (Figura 4).

A expressão da ECA-2 é regulada por fatores como idade, sexo e condições patológicas. Sob condições normais, ECA-2 é altamente expressa em órgãos como timo, pulmão, rim, pâncreas e coração. Dados de sequenciamento de RNA indicam que a ECA-2 também é expressa no trato gastrointestinal, testículo, vesícula biliar e coração. A expressão da ECA-2 em humanos apresenta variações, sendo, por exemplo, relativamente menor nas células epiteliais do trato respiratório em indivíduos saudáveis. Entretanto, os níveis de mRNA da ECA-2 aumentam nas células epiteliais nasais com a idade, o que poderia sugerir uma possível relação com a maior suscetibilidade às infecções respiratórias virais em pacientes mais velhos (Santisteban *et al.*, 2017).

Estudos de polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs - *Single Nucleotide Polymorphism*) foram feitos em diferentes populações para encontrar associação com várias doenças. Foi descoberto que SNPs afetam a expressão genética resultando no resultado da doença. No entanto, esses estudos de associação são muito afetados por fatores como etnia, idade e critérios de seleção que resultam em resultados controversos entre diferentes grupos populacionais. Os SNPs de *ACE2* também foram estudados em diferentes populações para encontrar associação com doenças, incluindo hipertensão essencial, dislipidemia, cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia ventricular e malária cerebral (Patnaik *et al.*, 2014; Pan *et al.*, 2018; Fan *et al.*, 2019). Muitos dos polimorfismos estudados afetaram a atividade da ECA2 resultando na regulação negativa da angiotensina circulante (1-7). Estudos de

associação visando polimorfismos ACE2 relataram resultados controversos em diferentes populações que mostram claramente a não reprodutibilidade dos estudos de associação.

Figura 4 – LOCALIZAÇÃO DO GENE ACE2 NO CROMOSSOMO X.



Representação esquemática do gene *ACE2*, mostrando sua localização, estrutura, transcrição, processamento e tradução do seu mRNA, passos envolvidos para gerar a proteína membranárea. Os íntrons são representados por linha horizontal amarela e os éxons por linhas verticais vermelhas, as caixas representam as UTRs 5' e 3'. Os polimorfismos intrônicos rs2285666 e rs2048683 estão localizados nos íntrons 3 e 4, respectivamente. ACE2, enzima conversora de angiotensina 2.

Fonte: Adaptado de Silva (2021) e Lozano-Gonzalez e *et al.*, (2020).

Por meio de pesquisa baseada software Chiu e colaboradores (Chiu et al., 2004) identificaram 103 SNPs em ACE2 que incluíam 2 SNPs codificadores (rs4646116, rs4646179) e 101 intrônicos. A validação de SNP confirmou a variação de sequência em apenas 5 SNPs não codificadores (rs2106809, rs2285666, rs4646142, rs714205, rs2074192). Esses 5 SNPs foram rastreados em um estudo de caso-controle envolvendo pacientes com SARS e voluntários saudáveis, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa de nenhum dos SNPs estudados foi encontrada (Chiu *et al.*, 2004).

Assim, nenhuma associação foi encontrada entre variantes genéticas e suscetibilidade à SARS. Da mesma forma, a associação de SNPs em ACE2 com SARS foi estudada na população do Vietnã, onde cada éxon e região 5'UTR foi rastreada para SNPs (Itayama *et al.*, 2005). Este estudo identificou 19 SNPs dos quais 13 novos e dois outros SNPs (rs2285666,

rs183135788) foram rastreados entre as amostras coletadas, mas nenhuma diferença significativa foi encontrada nas frequências genotípicas e alélicas desses SNPs (Itayama *et al.*, 2005).

A ausência de associação de qualquer polimorfismo funcional de ACE2 com a infecção por SARS pode ser devido a um menor número de estudos de associação feitos anteriormente. Além disso, vendo a possibilidade de contradições que surgem de tais estudos de SNPs entre diferentes populações, o papel da variação da ACE2 na suscetibilidade à infecção por SARS não pode ser descartada. Esta hipótese recebe suporte de um estudo anterior onde a variação no co-receptor do HIV desenvolveu resistência à infecção pelo HIV na população caucasiana (Samson *et al.*, 1996).

Estudos recentes levantaram a hipótese de correlação entre as concentrações de ACE2 e suscetibilidade à infecção atual. Maior expressão de ACE2 foi relatada nos pulmões de homens do que de mulheres. Isso foi relacionado à gravidade da doença no caso de homens. Além disso, a população asiática apresentou maior expressão de ACE2 do que a população caucasiana e afro-americana (Devaux; Rolain; Raoult, 2020). Ao contrário disso, o papel do estrogênio na regulação positivamente a expressão da ACE2 e da atividade plasmática da ACE2 foi sugerido como uma possível razão para a proteção das mulheres contra a infecção por COVID-19 em comparação aos homens (Ciaglia; Vecchione; Puca, 2020).

Por outro lado, o estrogênio, embora também apresente efeito positivo na regulação da expressão de ACE2 e de sua atividade plasmática, parece exercer um efeito protetor nas mulheres contra as formas graves da COVID-19 em comparação aos homens (Ciaglia; Vecchione; Puca, 2020). Uma questão ainda aberta é como o aumento na expressão de uma mesma proteína pode levar a desfechos diferentes em homens e mulheres.

A análise genética por loci de traços quantitativos de expressão (*expression Quantitative Trait Loci* - eQTL) e também de variantes funcionais codificadoras do gene ACE2 foi realizada com o objetivo de identificar possíveis mutações que pudessem conferir resistência à ligação da proteína *Spike* (proteína S) do coronavírus em diferentes populações (Cao *et al.*, 2020). Embora nenhuma mutação deste tipo tenha sido identificada, diferenças nas frequências alélicas de determinados SNPs codificadores e variantes eQTL foram encontradas ao se comparar populações chinesas e europeias. Uma frequência alélica superior de determinadas variantes levou a uma maior expressão do ACE2 na população chinesa. Esses resultados destacaram que o polimorfismo do ACE2, associado à maior expressão gênica desse receptor na população do Leste Asiático, pode estar relacionado a uma diferença de suscetibilidade ao SARS-CoV-2 entre populações distintas, em condições semelhantes.

Neste contexto, Wooster *et al.*, (2020) identificaram certos polimorfismos no gene ACE2 capazes de influenciar a gravidade clínica da COVID-19. Dos 10 SNPs estudados, cinco polimorfismos (rs4240157, rs6632680, rs4830965, rs1476524 e rs2048683) mostraram associação com elevada expressão tissular (específica de tecido) de ACE2, resultando em maior risco de hospitalização, enquanto o polimorfismo rs1548474 apresentou associação com menor expressão tecidual e menor gravidade clínica.

Da mesma forma, a variação nas concentrações circulantes de ACE2 tem sido sugerida como regulada geneticamente, sendo que o polimorfismo rs2106809 pode influenciar as concentrações plasmáticas de ACE2. Os genótipos CC ou CT resultaram em concentrações circulantes maiores de ACE2, quando comparados ao genótipo TT. Portanto, a quantificação de ACE2 humano solúvel (sACE2) em fluidos corporais foi proposta como possível biomarcador protector útil na triagem rápida. Além dessa provável relação entre os níveis plasmáticos de ACE2 e a gravidade da doença, a disponibilidade de ACE2 recombinante tem sido considerada uma possível estratégia terapêutica promissora para tratamento da COVID-19 (Ciaglia; Vecchione; Puca, 2020).

Sendo assim, tanto diferenças teciduais quanto nas concentrações plasmáticas de ACE2 podem afetar significativamente a gravidade da COVID-19. Portanto, torna-se fundamental continuar investigando novos SNPs relacionados à expressão específica do ACE2 em diversos tecidos ou às concentrações plasmáticas, bem como seu impacto na doença. Além disso, diversos estudos destacam de forma contrastante a importância dos polimorfismos nos genes ACE2 e TMPRSS2 quanto à suscetibilidade e evolução clínica da infecção por COVID-19 (Hou et al., 2020; Torre-Fuentes *et al.*, 2021). Embora já tenham sido descritos tais efeitos, é necessário reforçar a relevância destes achados, enfatizando ainda mais a importância do presente trabalho.

Adicionalmente, a infecção por coronavírus está relacionada a um estado de hipercitocinemia (tempestade de citocinas), caracterizado por uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e associado a resultados clínicos graves que incluem danos a múltiplos órgãos. Esta resposta de hipercitocinemia já foi observada em células ACE2-positivas. Portanto, polimorfismos genéticos nos genes responsáveis pela síntese de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, juntamente com variantes em ACE2, podem explicar parcialmente as diferenças individuais na resposta à COVID-19 (Badawi, 2020).

A ligação entre as concentrações de ACE2 e a resposta imune também é reforçada por um estudo adicional, mostrando que a metilação reduzida do promotor do gene ACE2

causou maior expressão do gene, resultando em aumento da infiltração imune em determinadas células tumorais (Yang *et al.*, 2020).

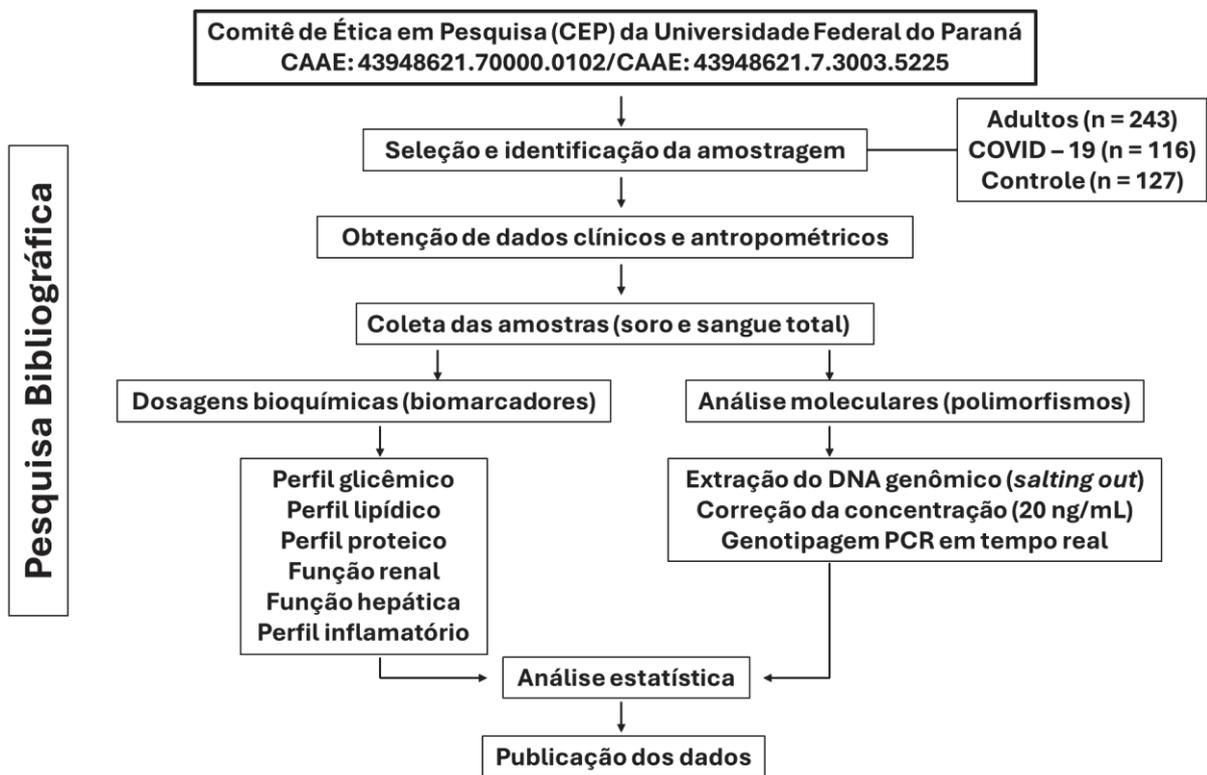
As variantes intrônicas rs2285666 (g.14845G>T) e rs2048683 selecionadas para este estudo, localizadas nos íntrons 3 e 4, respectivamente (Figura 4), já foram previamente associadas à expressão elevada de ACE2 (David *et al.*, 2022). O polimorfismo rs2285666 também foi relacionado de modo contrastante a uma menor taxa de infecção e menor taxa de letalidade por COVID-19 em populações indianas (Srivastava *et al.*, 2020), bem como a um risco aumentado de hospitalização e progressão clínica grave da doença em populações espanholas (Sabater *et al.*, 2022). Por outro lado, distúrbios cardiovasculares (LIU C. *et al.*, 2018), metabólicos (Lozano-Gonzalez *et al.*, 2020) e a severidade da COVID-19 (Elbadri *et al.*, 2022) também foram potencialmente relacionados ao polimorfismo rs2048683, marcando ainda mais a existência de diferentes desfechos clínicos associados aos SNPs estudados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Paraná – Setor de Ciências da Saúde (SCS) sob os CAAEs: 43948621.7.0000.0102 (Anexo A) e 43948621.7.3003.5225 (Anexo B).

O fluxograma (Figura 5) apresenta as etapas da realização do estudo: seleção e identificação da amostra; obtenção dos dados clínicos e antropométricos; separação dos grupos controle e COVID-19; coleta de sangue total e soro; realização das dosagens bioquímicas; extração do DNA genômico e sua genotipagem por PCR em tempo real; análise estatística dos dados; e publicação dos resultados. A pesquisa bibliográfica foi realizada continuamente em todas as etapas.

Figura 5– FLUXOGRAMA DO PROJETO



Fonte: elaborado pela autora, 2025

Amostras de sangue total e soro foram centrifugadas e extraído o DNA pelo método *salting out*. Foi codificada a concentração e ajustada para 20 ng/ μ L e este DNA após ser extraído, foi utilizado para a genotipagem dos polimorfismos em estudo. Métodos de PCR em tempo real e sondas TaqMan foram utilizados. Com esses resultados, passando pela análise estatística no programa.

3.1 AMOSTRA

Foram coletadas amostras (n = 243) de soro e sangue total, distribuídas em pacientes testados positivos para COVID-19 (grupo COVID-19, n = 116) e indivíduos saudáveis (grupo controle, n = 127) testados negativos para COVID-19.

Os critérios utilizados para diagnóstico dos indivíduos do grupo COVID-19 foram avaliação clínica, exames de imagem, sorologia e reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), conforme as recomendações oficiais do Ministério da Saúde (Brasil, 2020b).

A coleta de dados clínicos e antropométricos ocorreu por meio de entrevistas para os indivíduos saudáveis (grupo controle) e através de análise de dados obtidos do prontuário médico para os pacientes com COVID-19.

Não foi realizada a classificação formal do grau de gravidade, pois não dispúnhamos de informações clínicas detalhadas suficientes (tais como necessidade de UTI, ventilação mecânica, saturação de oxigênio e desfechos clínicos específicos).

Além disso, não foram coletadas informações sobre comorbidades específicas pré-existentes ou concomitantes nos indivíduos avaliados, nem foram obtidos dados referentes ao uso contínuo ou temporário de medicamentos. Reconhece-se que a ausência dessas informações representa uma limitação deste estudo, visto que a gravidade clínica e a presença de comorbidades preexistentes, bem como o uso prévio e durante o período hospitalar de certos medicamentos, têm sido apontados na literatura como fatores relevantes que influenciam significativamente a evolução clínica e os marcadores bioquímicos avaliados em pacientes com COVID-19. Portanto, sugere-se que estudos futuros armazenem e analisem esses dados a fim de aperfeiçoar a interpretação dos resultados e identificar mais precisamente associações clínicas e bioquímicas relacionadas às alterações observadas.

As coletas das amostras ocorreram entre dezembro de 2021 e julho de 2023 no Hospital de Clínicas da UFPR e no Hospital do Trabalhador, ambos na cidade de Curitiba, Paraná. Todos os sujeitos participantes assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). No caso de menores de idade ou indivíduos incapazes, o termo foi assinado pelos seus responsáveis legais.

3.1.1 Processamento de Amostras

Foram utilizados tubos secos (BD Vacutainer® K₂EDTA; Becton, Dickinson, Co.) para coleta de sangue total e tubos com gel separador (Gel BD Vacutainer® SSTTM; Becton

Dickinson, Co.) para coleta de soro. As amostras de sangue total foram homogeneizadas durante 15 minutos e fracionadas em alíquota de aproximadamente 1,0mL para determinação de hemoglobina glicada. Na sequência as amostras com o volume restante foram submetidas a centrifugação, a 3.500rpm durante 20 minutos para obtenção do *buffy coat* (camada de leucócitos; papa leucocitária sobrenadante) utilizada na extração do DNA genômico.

As amostras de soro coletadas em tubo com gel separador foram submetidas a centrifugação, a 3.500rpm durante 20 minutos, para completa separação do soro e das hemácias. Após, as amostras foram fracionadas em tubo Eppendorf de 0,5mL previamente identificado em alíquota de 100µL, 500µL, e, duas alíquotas de 250µL. Sendo armazenadas as de 500µL em freezer -20° e as de 100µL e 250µL armazenadas em freezer -80° para posterior dosagem dos parâmetros bioquímicos.

Essas amostras fazem parte do Biorrepositório do Laboratório de Bioquímica Clínica da UFPR homologado pela Portaria N° 2.201, de 14 de setembro de 2011.

Os critérios de exclusão: amostras hemolisadas, lipêmicas e/ou ictericas. As amostras encaixadas nesses critérios foram excluídas do ensaio.

Os ensaios foram realizados nas dependências físicas do laboratório de Bioquímica Clínica Campus Jardim Botânico, do Departamento de Análises Clínicas da UFPR.

3.1.2 Dosagem dos parâmetros bioquímicos

Foram quantificados os biomarcadores de controle glicêmico, perfil lipídico e nutricional, função renal e hepática nas amostras de soro dos grupos COVID-19 e controle em sistema automatizado Architect Ci8200 (Abbott Diagnóstica Laboratórios do Brasil) ou sistema automatizado Labmax 400 (Labtest AS) utilizando os calibradores e controles recomendados pelo fabricante. Os princípios metodológicos empregados, coeficientes de variação e intervalos de referência para adultos com COVID e adultos do grupo controle estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – PARÂMETROS BIOQUÍMICOS AVALIADOS NOS GRUPOS EM ESTUDO

BIOMARCADOR	METODOLOGIA	CVA (%)	INTERVALO DE REFERÊNCIA
Ácido úrico	Ensaio cinético UV com L-alanina, cetoglutarato, NADH e piridoxal fosfato	1,6	2,5 – 7,0 mg/dL
Albumina	Colorimétrico (Verde de Bromocresol)	1,9	3,3 – 4,7 g/dL
ALT	Ensaio cinético UV com L-alanina, cetoglutarato, NADH e piridoxal fosfato	1,6	10-45 U/L
AST	Ensaio cinético UV com L-aspartato, cetoglutarato, NADH e piridoxal fosfato	2,2	10 – 39 U/L
Colesterol total	Enzimático Colorimétrico (Reação de Trinder)	2	Desejável <190 mg/dL
Creatinina	Colorimétrico (Picrato alcalino)	3,2	0,5 – 1,4 mg/dL
Gama GT	Ensaio cinético com L-y-glutamyl-3-carbox-4notronilida e p-nitroanilina	1,1	Homem: 7 – 58 U/L Mulher: 5 – 39 U/L
Glicose	Hexoquinase UV	1,9	60 – 99 mg/dL
HDL – colesterol	Enzimático Colorimétrico (Acelerador – Detergente Seletivo)	3,5	Desejável >40
Hemoglobina glicada	Imunoensaio (padronizado) (DCCT)	1,7	4% - 6%
LDL – colesterol	Cálculo pela equação de Friedewald**	4,2	<130mg/dL – Baixo risco <100mg/dL – Risco intermediário <70mg/dL – Alto risco
Proteínas totais	Reação de Biureto	2,4	6,0 – 8,0 g/dL
Triglicerídeos	Enzimático Colorimétrico (Reação de Trinder)	1,9	Desejável jejum <150 mg/dL Desejável sem jejum <175 mg/dL
Uréia	Ensaio cinético UV com urease, GLDH e NADH	1,9	15 – 45 mg/dL

Cva, coeficiente de variação analítica interensaio, em porcentagem, para soro controle em concentração “normal”. Atualização Diretriz, 2017. **V diretriz, 2013. **Equação de Friedewald, LDL-colesterol=colesterol total – HDL- colesterol – Triglicérides/5

Fonte: elaborado pela autora, 2024.

3.1.3 Extração e quantificação do dna genômico

Após a centrifugação do sangue total, foi utilizada a técnica de *salting out* modificado para a extração do DNA genômico do *buffy coat* (Lahiri; Nurnberger, 1991). Após a extração, o DNA genômico foi quantificado por meio de espectrofotometria em 260 e 280nm (Espectrofotômetro S60, Biochrom). As amostras que apresentaram grau de pureza inferior a 1,5 ou superior a 2,1 na razão A260/280, bem como com concentração inferior que 400ng/μL, foram excluídas dos ensaios. As amostras de DNA foram diluídas com água

ultrapura estéril para a concentração de 20ng/ μ L.

3.2 GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS DO ESTUDO

Constam na Tabela 2 abaixo os genes e os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) analisados do presente estudo.

Tabela 2 – CARACTERIZAÇÃO DOS POLIMORFISMOS ESTUDADOS

Gene	Designação OMIM	Cromossomo Posição	Localização Região	Polimorfismo SNP	Técnica
<i>ACE2</i>	300335	Xp22.2	Intrônica	rs2048683	TaqMan [®]
<i>ACE2</i>	300335	Xp22.2	Intrônica	rs2285666	TaqMan [®]

rs: dbrs: reference SNP database

Fonte: adaptado (NCBI, 2023; OMIM, 2023).

Os polimorfismos rs2285666 e rs2048683 foram genotipados nas amostras que compõem este estudo por meio da técnica de PCR em tempo real do sistema TaqMan[®] (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), seguindo o protocolo descrito na Tabela 3.

Tabela 3 – VOLUMES ESTABELECIDOS DE REAGENTES PARA AS REAÇÕES DE PEQR EM TEMPO REAL

REAGENTES	VOLUMES PARA REAÇÃO DE 8 μ L
Sonda TaqMan [®]	0,1 μ L
Mastermix	3,0 μ L
Água ultrapura estéril	1,9 μ L
DNA em concentração 20ng/ μ L	3,0 μ L

Sonda TaqMan[®] SNP Genotyping Assays – Life Technologies, contendo um par de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*), marcados com fluoróforos distintos (VIC e FAN). Master Mix: reagente comercial contendo DNA polimerase AmpliTaq Gold ultrapura, desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs), referência passiva ROX e tampão Ciclos térmicos empregados na realização da técnica de PCR em tempo real, em equipamento 7500 fas (*Applied Biosystems*).

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

As amostras de DNA na concentração de 20 ng/ μ L foram adicionados em placas de 96 poços sobre a mistura contendo sonda TaqMan[®], mastermix e água qsp 8 μ L. Em um poço foi pipetado apenas mix de reação e água ultrapura estéril, sem adição de DNA, como controle negativo (NTC, *no template control*).

Posteriormente as placas com 96 poços foram vedadas com filme plástico adesivo, centrifugadas em centrífuga HermLe Z326K por 3 minutos a 3.000 rpm e inseridas no

equipamento 7500 Fast™ (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). As condições de ciclagem utilizadas para o ensaio de PCR em tempo real estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – CONDIÇÕES DE CICLAGEM DA PCR EM TEMPO REAL

CICLOS TÉRMICOS
1 ciclo pré-PCR 60°C por 60 segundos
1 ciclo 95°C por 10 minutos
50 ciclos: 95°C por 15 segundos 60°C por 90 segundos
1 ciclo pós-PCR 60°C por 60 segundos

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

No equipamento supracitado, cada placa de 96 poços preparada permaneceu em análise durante 136 minutos. Após esse tempo, os genótipos fornecidos pelo equipamento foram anotados e gravados em uma pasta de documentos Excel, para posterior análise e estatística dos dados.

3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A adesão das variáveis contínuas à distribuição normal foi aferida por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e a detecção de outliers foi empreendida por meio de método gráfico disponível no programa Statistica 8.0.

Variáveis com distribuição aderente à normalidade foram comparadas por meio do teste “t” de Student para amostras não pareadas (bicaudal) ou análise da variância (ANOVA) quando a comparação se deva entre mais de dois grupos, sendo seus resultados expressos em média e desvio padrão ($\pm 1SD$).

Variáveis com distribuição não normal foram avaliadas com teste U de Mann-Whitney ou teste de Kruskal-Wallis, quando a análise envolvia comparação entre mais de dois grupos, sendo seus valores exibidos como mediana e intervalo interquartil (25%-75%).

Variáveis categóricas foram avaliadas com o teste do Chi-quadrado (χ^2) ou o teste Exato de Fischer bidirecional, quando apropriado.

Análises de correlação foram feitas através dos testes de Pearson (variáveis com distribuição aderente à normalidade) ou Spearman (variáveis sem distribuição normal). Os genótipos foram caracterizados como 1 (homozigoto mais frequente); 2 (heterozigoto) e 3 (homozigoto menos frequente) para todas as análises de correlação.

O software Statistica para windows 8.0 (StatSoft Inc, Tulsa OK, USA) foi utilizado nas análises dos dados gerados nesta pesquisa.

Equilíbrio de Hardy-Weinberg, cálculos das frequências genotípicas e alélicas e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) para os alelos de menor frequência (AMF) foram calculadas com o programa DeFinetti (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Para comparações das frequências alélicas da população em estudo com outras populações, foi considerado semelhante a frequência do AMF (alelo menos frequente) que se encontrava dentro do limite de 95% do intervalo de confiança. Frequências acima ou abaixo desse intervalo foram consideradas diferentes.

Uma probabilidade inferior a 5% ($P < 0,05$) foi considerada significativa em todas as análises.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA E ANTROPOMÉTRICA DA AMOSTRAGEM

A Tabela 5 apresenta os dados antropométricos para os grupos avaliados no presente estudo. Os grupos foram pareados por idade e gênero, com uma mediana de idade de 54 anos para pacientes com COVID-19 e 57 anos no grupo controle.

Tabela 5 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS PARA OS GRUPOS CONTROLE E COVID-19

PARÂMETROS	COVID-19 (n=116)	CONTROLE (n=127)	P
Homens/Mulheres	66/51	66/64	0,468
Idade (anos)	54 (30-78)	57 (40-71)	0,116

Os resultados são apresentados como média \pm SD ou mediana (intervalo interquartil, 25% - 75%). P, probabilidade teste t-Student bidirecional. P*, probabilidade, teste U de Mann-Whitney. *teste do Chi quadrado; -, sem informação disponível.

Fonte: elaborado pela autora, 2025

A realização de estudos rapidamente deflagrados em inúmeros países por conta da condição de emergência, possibilitou constatar a prevalência de comorbidades nos pacientes com infecções por coronavírus, com destaque para hipertensão, diabetes, doenças respiratórias e cardiovasculares. As comorbidades citadas, foram correlacionadas como fatores de risco para pacientes graves internados pela COVID-19, em comparação com pacientes não graves(Liu *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020).

Nesse contexto, verificou-se que pessoas idosas têm maior probabilidade de evoluir para um estado grave, bem como de manifestarem as comorbidades supracitadas e, conseqüentemente, uma taxa elevada expressa em 5,56% de mortalidade relacionada à infecção por coronavírus, quando comparado ao grupo de pacientes jovens e de meia idade, que foi de 5,26%(Liu *et al.*, 2020). Destaca-se que o risco de doença grave pela COVID-19 e seu desdobramento em morte, pode agravar com a idade.

Embora não tenhamos os dados de etnia dos grupos, ambos pertencem à mesma região demográfica. Dados obtidos pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) para a população de Curitiba e região metropolitana reportam que 73,5% da população se declarou branca (CENSO, 2022).

Estudos indicam preocupantes disparidades raciais em termos de mortalidade associada à COVID-19. Segundo Santos (2020), indivíduos da raça negra apresentam uma chance 77,36% maior de óbito devido à COVID-19 quando comparados a indivíduos da raça branca. Esses dados são corroborados por relatórios do Ministério da Saúde, que indicam uma maior incidência de mortalidade por COVID-19 entre homens afro-brasileiros do que entre homens euro-brasileiros, particularmente no primeiro ano da pandemia. Embora menos representados nas estatísticas de contágio, os afro-brasileiros são dês proporcionalmente afetados em termos de mortalidade. Estudos mostram uma mortalidade de 55% entre negros, significativamente maior que os 38% entre brancos (Dallabrida, 2020).

Os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), revela um panorama mais complexo em relação aos desfechos fatais da doença. Estudos indicam que homens pretos e pardos foram mais afetados pela mortalidade da COVID-19 durante os estágios iniciais da pandemia. Notavelmente, 28,7% das mortes com identificação de cor ou raça envolveram homens pretos e pardos, superando a mortalidade entre homens brancos, que foi de 28,4%, demonstrando maior mortalidade entre afro-brasileiros, apesar de sua sub-representação nos escalões mais idosos da população (Barros, 2022).

Neste estudo apresentada uma análise meticulosa dos resultados obtidos no estudo, seguido por uma reflexão crítica sobre as descobertas em relação ao que é conhecido na literatura existente. O artigo abrange a caracterização bioquímica e antropométrica da amostragem, com foco em dados antropométricos relacionados a idade, sexo e etnia nos grupos controle e COVID-19. Além disso, os resultados bioquímicos de diversos biomarcadores são discutidos, oferecendo insights sobre o impacto biológico da COVID-19 no organismo. A apresentação de análises moleculares, incluindo a avaliação de polimorfismos genéticos, fornece uma visão sobre a potencial influência genética na suscetibilidade ao vírus. Por meio dessas análises, busca oferecer uma compreensão abrangente e crítica dos dados coletados, comparando-os com os encontrados na literatura científica e destacando as implicações e limitações dos achados.

4.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

A Tabela 6 representa os parâmetros bioquímicos avaliados entre os grupos COVID-19 e controle, respectivamente. A quantificação dos parâmetros bioquímicos foi realizada de acordo com os descritos anteriormente na seção 4.2 da seção Materiais e Métodos.

Tabela 6 – CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DOS BIOMARCADORES ANALISADOS NOS GRUPOS

BIOMARCADOR	COVID-19 (n=116)	Controle (n=130)	P
Glicose (mg/dL)	118,0 (98,0 – 158,0)	96,0 (88,0 – 105,0)	<0,001
HbA1c	5,6 (5,6 – 6,4)	5,4 (5,2 – 5,6)	0,333
1,5 anidroglicitol	22,3 +/- 8,6	25,0 +/- 7,2	0,011
Colesterol Total (mg/dL)	146,5 (118,0 – 170,0)	189,0 (168,0 – 208,0)	<0,001
HDL- colesterol (mg/dL)	27,0 (20,0 – 36,5)	50,5 (43,0 – 60,0)	<0,001
LDL- colesterol (mg/dL)	74,1 (49,9 – 99,6)	104 (85,0 – 123,6)	<0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	146,5 (99,0 – 236,0)	128,0 (88,0 – 77,0)	0,026
Proteínas Totais (g/dL)	6,5 (6,0 – 7,5)	6,9 (6,6 – 7,3)	0,001
Albumina (g/dL)	3,2 (2,6 – 3,8)	3,9 (3,8 – 4,1)	<0,001
Ureia (mg/dL)	56,5 (38,0 - 87,0)	29,5 (25,0 – 35,0)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,8 – 1,4)	0,74 (0,60 – 0,92)	<0,001
Ácido Úrico (mg/dL)	3,5 (2,4 – 5,1)	4,9 (3,9 – 6,0)	<0,001
AST (U/L)	32,0 (20,0 – 53,0)	21,0 (17,0 – 25,0)	<0,001
ALT (U/L)	20,0 (12,0 – 26,0)	14,0 (10,0 – 19,0)	<0,001
Gama GT (mg/dL)	87,0 (37,0 – 248,0)	29,0 (20,0 – 39,0)	<0,001
PCR-us, (mg/dL)	65,4 (14,8 – 125,2)	1,5 (0,8 – 3,7)	<0,001

Os resultados são apresentados como mediana (intervalo interquartil 25%-75%). P, probabilidade teste t-Student bidirecional. P*, probabilidade, teste U de Mann-Whitney Chi-quadrado. Proteína C reativa de alta-sensibilidade; ALT, alanina aminotransferase, AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama-glutamilttransferase; glicemia sem jejum. 1,5 Média e desvio padrão.

Fonte: elaborado pela autora, 2025

4.2.1 Biomarcadores de controle glicêmico

O grupo COVID-19 apresentou uma glicemia mediana de 118 mg/dL. Valores glicêmicos nessa faixa, pelo critério isolado da glicemia, poderiam caracterizar esses pacientes como pré-diabéticos (Ada, 2025). No entanto, essa classificação precisa ser cuidadosamente interpretada, considerando que alterações glicêmicas durante a infecção pela COVID-19 podem ser enviesadas pelo processo inflamatório, destacado pelo aumento significativo dos níveis de PCR-us no grupo infectado (COVID-19: 65,4 mg/dL; Controle: 1,5 mg/dL; $p < 0,001$), bem como pelo possível uso de medicamentos específicos administrados durante o tratamento hospitalar, que podem induzir aumento transitório da glicemia. Desta forma, é necessário considerar que a hiperglicemia observada pode refletir um estado de glicemia induzida por estresse ou inflamação aguda, e não necessariamente representar uma condição pré-diabética real pré-existente.

Diversos estudos corroboram que a hiperglicemia ocorre frequentemente em pacientes com SARS-CoV-2, independentemente de diagnóstico prévio de diabetes (Manique *et al.*, 2022), e relacionam o grau de hiperglicemia à gravidade da infecção pelo vírus. Nesses

casos, as concentrações elevadas de glicose possivelmente levam à maior replicação viral, potencializando a produção de citocinas e prejudicando a função das células T (Ramchandani *et al.*, 2023).

A patogênese da hiperglicemia associada à COVID-19 é multifacetada e envolve danos pancreáticos transitórios pela ligação do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), amplamente presente nas células das ilhotas pancreáticas e outras células humanas. Essa interação induz danos nas células beta-pancreáticas e dificulta liberação adequada de insulina. Além disso, a resposta inflamatória exacerbada observada nesses pacientes pode levar à destruição de células pancreáticas e adiposas, induzindo resistência insulínica até mesmo após a recuperação da infecção aguda, condição relatada em diversos trabalhos recentes (Conte; Cipponeri; Roden, 2024; Nhau; Gamede; Sibiya, 2024).

Essa resistência à insulina aumenta a lipólise e eleva os ácidos graxos livres circulantes, exacerbando a hiperglicemia, especialmente durante a fase de tempestade de citocinas (Song *et al.*, 2021).

Um estudo notável (Nhau; Gamede; Sibiya, 2024) revelou que pessoas que se recuperaram da COVID-19 apresentaram indícios de resistência à insulina, independentemente do seu estado diabético antes da infecção. Esta descoberta implica que o vírus pode afetar diretamente a sensibilidade à insulina, causando problemas metabólicos mesmo em pessoas sem diabetes. Além disso, a resposta imune à infecção inicial por COVID-19 pode contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina.

A COVID-19 longa geralmente envolve inflamação crônica, que é conhecida por ser um fator no surgimento da resistência à insulina. A ativação sustentada do sistema imunológico pode interferir nas funções normais da insulina e suas vias, resultando em desequilíbrios metabólicos (Petrilli *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2023).

Montefusco *et al.*, (2021) observaram que 46% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentaram hiperglicemia evidente, semelhante ao observado no estudo atual.

A associação entre infecções severas e hiperglicemia não é nova, como indicado por Yang e colaboradores (2006) durante os surtos de SARS-CoV-1. A similar exposição a hiperglicemia de estresse no contexto da COVID-19 expande o entendimento desse fenômeno em pandemias atuais. A revisão da literatura adicional, como a de Sathish *et al.*, (2021), sugere mecanismos específicos de disfunção glicêmica em infecções por SARS-CoV-2, potencialmente vinculadas à interação do vírus com receptores celulares, concordando com achados de Ali Abdelhamid *et al.*, (2016).

A infecção por COVID-19 pode aumentar em mais de três vezes a probabilidade de desenvolver diabetes tipo 2 em até um ano após a infecção. Pacientes que foram hospitalizados devido à COVID-19 apresentaram um risco mais de duas vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2, enquanto aqueles que precisaram de cuidados em unidades de terapia intensiva tiveram um risco mais de três vezes maior (Naveed *et al.*, 2023).

Rao *et al.*, (2020) relatam que as concentrações elevadas de glicose na admissão hospitalar estão associadas a um aumento na mortalidade, reforçando a ideia de que concentrações acima de 105 mg/dL, como observados no presente estudo, estão correlacionados com maior mortalidade.

Esses apontamentos reforçam a necessidade de interpretar cautelosamente a associação entre COVID-19 e alterações glicêmicas. É relevante salientar também que níveis glicêmicos elevados em situações clínicas graves não são exclusivos da COVID-19, sendo conhecidos e descritos anteriormente em outros quadros inflamatórios agudos e graves, como na SARS-CoV-1 (Yang *et al.*, 2006).

Portanto, embora a glicemia elevada encontrada nos indivíduos infectados com COVID-19 (mediana 118 mg/dL versus 96 mg/dL no grupo controle; $p < 0,001$) possa ser interpretada inicialmente como pré-diabetes, faz-se necessário considerar os potenciais vieses inflamatórios e medicamentosos inerentes ao manejo hospitalar da COVID-19, recomendando criteriosa avaliação subsequente antes de definir ou descartar alterações no metabolismo glicêmico após recuperação completa da infecção viral.

4.2.2 Biomarcadores de perfil lipídico

A concentração mediana de colesterol total em indivíduos com COVID-19 foi de 146,5 mg/dL, ficando dentro dos limites não desejáveis (< 190 mg/dL), mas significativamente inferiores ao do que os do grupo controle, que apresentaram 189,0 mg/dL ($p < 0,001$). As concentrações de HDL-C também foram inferiores em pacientes com COVID-19, com uma mediana de 27,0 mg/dL, comparado a 50,5 mg/dL no grupo controle ($p < 0,001$), sendo ambos abaixo do desejável (> 40 mg/dL) (Tabela 2).

Os pacientes com COVID-19 apresentaram uma mediana de LDL-C de 74,1 inferior ($p < 0,001$) ao do grupo controle (104 mg/dL). Contudo, os grupos apresentaram concentrações similares ($p = 0,026$) de triglicérides (COVID-19 = 146,5 mg/dL e controle = 128,0 mg/dL), dentro do intervalo desejável.

Esses resultados são consistentes com dados já demonstrados na literatura que relataram que concentrações de colesterol total, HDL-C e LDL-C estavam reduzidos em pacientes com COVID-19 em comparação com o grupo controle (HU *et al.*, 2020; Roccaforte *et al.*, 2020; Feingold, 2023), enquanto as concentrações de triglicerídeos têm sido variáveis, provavelmente devido a alterações na ingestão de alimentos em pacientes doentes, ao momento em que as amostras de sangue foram obtidas, ao uso de medicamentos que podem afetar as concentrações de triglicerídeos (por exemplo, glicocorticoides ou propofol) e ao desenvolvimento de distúrbios, como diabetes, que afetam as concentrações de triglicerídeos (Feingold, 2023).

Há evidências que sugerem que a infecção por COVID-19 pode impactar diretamente o metabolismo lipídico. Por exemplo, foi demonstrado que o vírus regula negativamente a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico no tecido pulmonar, contribuindo potencialmente para o desenvolvimento de sintomas respiratórios (Bikdeli *et al.*, 2020).

Como visto com outras infecções, a recuperação da COVID-19 está associada a um retorno das concentrações de lipídios/lipoproteínas aos valores basais (Feingold, 2000; Fan *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2020; Ouyang *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020; Tanaka *et al.*, 2020; Feingold, 2021). Curiosamente, estudos descobriram que meses após a recuperação de infecções por COVID-19, os pacientes têm um risco aumentado de dislipidemia com aumento do colesterol total, LDL-C e triglicerídeos e diminuição das concentrações de HDL-C (Deuel *et al.*, 2022; Xu;Xie; Al-Aly, 2023).

4.2.3 Biomarcadores de perfil nutricional

Os indivíduos com COVID-19 apresentaram concentrações médias de albumina (3,2 g/dL) e proteínas totais (6,5 g/dL) inferiores ao do grupo controle (Tabela 2), no caso da albumina, abaixo do intervalo de referência (3,3 a 4,7 g/dL), sugerindo uma possível hipoalbuminemia associada à infecção. A diminuição da albumina em ambientes hospitalares está associada a complicações inflamatórias e aumento de citocinas como IL-6 e TNF- α (Bharadwaj *et al.*, 2016).

Esses resultados corroboram os dados apresentados na literatura, que identificam uma redução progressiva das concentrações de albumina em pacientes com COVID-19, especialmente à medida que a gravidade da doença aumenta (Vaz-Rodrigues *et al.*, 2023). Os resultados encontrados estão em consonância com as observações de que a hipoalbuminemia

é um indicador de desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 e está associada à inflamação e desnutrição (Garg *et al.*, 2022; Siddiqui *et al.*, 2022).

No geral, a redução observada nas concentrações de albumina pode fortalecer sua utilização como um biomarcador para a avaliação da gravidade da COVID-19, conforme apontado por Evans *et al.*, (2021). A literatura suporta a possibilidade de que a albumina, combinada com outros indicadores de saúde nutricional, pode ajudar a identificar pacientes em risco mais elevado de desfecho adverso, o que sublinha a importância de considerá-la na abordagem clínica e nutricional dos pacientes com COVID-19. Essa prática pode ser especialmente relevante em contextos em que a inflamação e a desnutrição são fatores complicadores significativos, como descrito por Bedock *et al.*, (2020).

4.2.4 Biomarcadores de perfil renal

O grupo COVID-19 apresentou concentrações elevadas de ureia (56,5 mg/dL) e creatinina (1,0 mg/dL) e concentrações reduzidas de ácido úrico (3,5 mg/dL) em comparação ao grupo controle (Tabela 2). Contudo, apenas a ureia apresentou valores fora do intervalo de referência (15 a 45 mg/dL).

Valores aumentados de ureia plasmática em pacientes com COVID-19 têm sido associados com maior gravidade clínica da doença, enquanto os casos menos graves geralmente apresentam valores normais (Zhang *et al.*, 2021). Reduções nas concentrações de ácido úrico durante a hospitalização têm sido correlacionadas a prognósticos desfavoráveis, sugerindo que níveis baixos desse analito estejam vinculados a quadros infecciosos mais graves (Chen *et al.*, 2021).

Segundo Meena *et al.*, (2020) até 60% dos pacientes infectados pela COVID-19 podem manifestar algum grau de comprometimento renal, caracterizado por elevações em marcadores como ureia e creatinina, que podem inclusive evoluir para desfechos mais severos, como a insuficiência renal aguda, enfatizando-se assim a importância do monitoramento rigoroso da função renal durante a hospitalização (Kilis-Pstrusinska *et al.*, 2021).

Parmaksız e Parmaksız (2022) apontam ainda que o monitoramento contínuo das concentrações de ácido úrico poderia servir como um fator preditivo de prognóstico na infecção pela COVID-19, apesar de que a fisiopatologia exata que relaciona as alterações nesses níveis com a gravidade da doença respiratória ainda não esteja clara.

Pacientes com COVID-19 que apresentam ureia e creatinina elevadas ou concentrações reduzidas de ácido úrico já na admissão apresentam uma taxa de sobrevivência mais baixa, em comparação com aqueles que têm esses três marcadores renais dentro dos valores normais (Liu *et al.*, 2021).

A literatura atual sugere várias razões potenciais para explicar as alterações da função renal observadas em pacientes com COVID-19. A elevação das concentrações de ureia plasmática observada nesta pesquisa pode decorrer da desidratação associada a sintomas como febre prolongada, diarreia ou vômitos, frequentemente relatados em casos graves de COVID-19 (Guan *et al.*, 2020). Ademais, o aumento dos valores da ureia pode refletir uma redução na perfusão renal relacionada aos estados inflamatórios sistêmicos graves ou à disfunção endotelial associada à doença (Ronco; Reis, 2020).

Este incremento pode servir como marcador de prognóstico para prever gravidade e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19 (Xiang *et al.*, 2021). Portanto, estes achados destacam a importância clínica da verificação da ureia plasmática como um marcador potencial de severidade clínica e progressão de doença em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

4.2.5 Biomarcadores de função hepática

O grupo COVID-19 apresentou maior atividade das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamil transferase (GGT) em relação ao grupo controle (Tabela 2), sendo que apenas a GGT encontra-se acima do intervalo de referência.

A COVID-19 é frequentemente associada a anormalidades leves da função hepática, particularmente em indivíduos com COVID-19 grave ou crítica que são mais velhos. A porcentagem de pacientes que apresentam alteração das enzimas hepáticas na admissão ou durante a hospitalização se encontra dentro de uma ampla faixa (14–81,7%) (Chen *et al.*, 2020; Hao *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Zhang ; Shi; Wang, 2020; Fu *et al.*, 2021; Hamid *et al.*, 2021; Marín-Dueñas *et al.*, 2021; Yip *et al.*, 2021; Harapan *et al.*, 2022). A variabilidade dos resultados está relacionada aos diferentes valores de corte das enzimas hepáticas utilizados e à diferença significativa entre as populações estudadas.

Concentrações variáveis de enzimas hepáticas anormais, a maioria das transaminases aumentadas, foram associadas à gravidade da doença, complicações e mortalidade em alguns

estudos (Zhou *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2021), embora seu impacto no curso clínico ainda seja controverso (Wan *et al.*, 2020).

A ACE2 é pouco expressa no fígado, mas é altamente expressa no ducto biliar. Assim, a lesão hepática causada pela infecção por SARS-CoV-2 também pode derivar do sistema do trato biliar. Além disso, estudos mostraram que ACE2 pode ser expresso em células endoteliais do ducto biliar com uma especificidade de até 59,7%, o que é 20 vezes maior do que a expressão em células hepáticas, sugerindo que o SARSCoV-2 pode afetar ainda mais a função hepática e a excreção biliar ao se ligar diretamente às células epiteliais do ducto biliar(Jothimani *et al.*, 2020).

Usando um sistema de células-tronco humanas cultivadas *in vitro*, Zhao e colaboradores (2020) construiu "organoides ductais de fígado". Um grande número de receptores ACE2 foi encontrado neste órgão, e ele era altamente suscetível ao vírus SARS-CoV-2. Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 pode reduzir a expressão do gene Claudin1, levando à destruição da função de barreira das células do ducto biliar, resultando em danos às células do ducto biliar e no acúmulo correspondente de ácido biliar e, portanto, nos sintomas de lesão hepática (Zhao *et al.*, 2020).

A GGT é considerada um tipo de "enzima relacionada às células do ducto biliar", e sua concentração aumenta significativamente em pacientes com COVID-19(Fan *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020). Durante a hospitalização e em pacientes com lesão hepática por COVID-19, a GGT aumentou em 75,68-2,2%(Cai *et al.*, 2020; Yip *et al.*, 2021). Estudos mostraram que as concentrações de GGT são significativamente mais altas em pacientes com COVID-19 grave do que em pacientes com COVID-19 leve (Zhang *et al.*, 2020). Geralmente, pacientes com concentrações elevadas de GGT e ALP normal podem ter lesão hepática induzida por medicamentos(Fernandez; Kidney, 2007; Dillon; Miller, 2016; Cai *et al.*, 2020).

No contexto dos estudos de COVID-19 de longa duração, as concentrações dessas enzimas são indicadores importantes de dano hepático. De fato, estudos apontam para elevações contínuas de AST, ALT e GGT até meses após a infecção, indicando danos persistentes aos hepatócitos devido ao efeito direto do vírus e à resposta inflamatória sistêmica (Patterson *et al.* 2022).

A literatura estabelece que ao lado da fraqueza muscular e fadiga, frequentes em COVID-19 de longo prazo, elevações de AST podem ser parcialmente atribuídas a danos musculares em vez de exclusivamente hepáticos (Wu *et al.* 2020). Além disso, cerca de 2% a 11% dos pacientes com COVID-19 tinham doença hepática crônica subjacente e pacientes

com hepatite B crônica co-infectados com o vírus SARS têm maior probabilidade de desenvolver inflamação grave do fígado (Jothimani *et al.*, 2020; Cai *et al.*, 2021). Uma maior proporção de elevação enzimática foi observada em pacientes recebendo terapia com lopinavir/ritonavir (56,1% vs 25%), e o uso de lopinavir/ritonavir também levou a maiores chances de lesão hepática (Cai *et al.*, 2020; Jothimani *et al.*, 2020).

Comorbidades como doença hepática gordurosa associada ao metabolismo, obesidade e diabetes estavam presentes em quase 80% dos pacientes. A presença de obesidade é conhecida por aumentar o risco de lesão hepática. Uma maior incidência de lesão hepática aguda também foi relatada em diabéticos sem doença hepática (Sarin *et al.*, 2020).

Os achados do presente estudo contribuem para a crescente evidência de que a infecção por COVID-19, mesmo após resolução clínica, pode resultar em elevações nos marcadores de função hepática, refletindo lesão hepática potencialmente persistente. No entanto, a interpretação cuidadosa desses resultados é necessária, especialmente considerando fatores como dano muscular. Estudos adicionais seriam benéficos para delinear claramente as fontes dessas elevações enzimáticas e confirmar as correlações descritas na literatura.

4.2.6 Biomarcador Inflamatório

A proteína C reativa (PCR), proteína de fase aguda secretada pelo fígado, é um marcador bioquímico inflamatório inespecífico amplamente utilizado pela sua alta sensibilidade e tem sido reportada em diversos estudos com pacientes hospitalizados com COVID-19, associada com a severidade da doença (Kavsak; De Wit; Worster, 2020). Inclusive, concentração elevada de PCR na admissão é um fator de risco independente para morte dos pacientes graves (Zhang *et al.*, 2021).

No grupo com COVID-19, o valor médio da PCR-us foi de 65,4 mg/dL (14,8 - 125,2 mg/dL), demonstrando uma resposta inflamatória substancial (Tabela 2). Comparando esses resultados com a literatura existente, observa-se uma congruência com outros estudos. A literatura indica que a PCR é um marcador de inflamação que aumenta rapidamente em resposta à infecção, com concentrações normais sendo inferiores a 10 mg/L no soro sanguíneo (Ali, 2020). Estudos anteriores identificaram que, em pacientes com COVID-19, as concentrações de PCR podem variar significativamente, com valores médios entre 20 a 50 mg/L conforme relatado por Gao *et al.*, (2020).

A associação entre concentrações elevadas de PCR e maior gravidade da doença é bem documentada. Estudos indicam que pacientes com COVID-19 grave apresentam

concentrações de PCR substancialmente mais altos do que aqueles com a forma não grave da doença (Mo *et al.*, 2020). Em consonância, Cappanera e *et al.*, (2021) destacam que a tempestade de citocinas, responsável em grande parte pela destruição tecidual, eleva as concentrações de PCR. Essa associação é também explicada pelo fato de a PCR ativar vias imunológicas que intensificam os processos inflamatórios (Sheriff *et al.*, 2021).

Além disso, concentrações crescentes de PCR foram correlacionadas com a diminuição da saturação de oxigênio, um indicador chave de comprometimento pulmonar em pacientes críticos (Xie *et al.*, 2020). Especificamente, pacientes com baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 \leq 90\%$) exibiram níveis de PCR de 76,5 mg/L em média, o que coincide com os achados de níveis aumentados observados no estudo atual.

Simplificando, os resultados deste estudo corroboram a literatura atual que associa altos níveis de PCR-us a uma resposta inflamatória exacerbada em pacientes com COVID-19. Eles ajudam a reafirmar que a medição da PCR pode servir como uma ferramenta útil para o monitoramento da progressão da doença e previsão de prognósticos, especialmente em ambientes onde a avaliação contínua da gravidade do caso é crucial. Além disso, o potencial terapêutico de intervenções que visem reduzir a PCR, como a aférese de PCR discutida por Esposito *et al.*, (2022) pode ser uma via interessante para futuras pesquisas e abordagens de tratamento. A inclusão desses achados em protocolos de cuidado pode auxiliar no manejo clínico mais eficaz dos pacientes.

4.3 ANÁLISES MOLECULARES

4.3.1 Polimorfismo rs2048683 (G>T) do gene *ACE2*

As frequências alélicas e genótípicas para o polimorfismo rs2048683 dos grupos controle e COVID-19 estão apresentadas na Tabelas 7.

Tabela 7 – FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS PARA O POLIMORFISMO rs2048683 (G>T)

GENE/ POLIMORFISMO	GENÓTIPOS/ ALELOS	CONTROLE (N = 125)	COVID-19 (N = 113)	P
ACE rs2048683	GG	79 (63,2)	73 (64,6)	0,768
	GT	22 (17,6)	16 (14,2)	
	TT	24 (19,2)	24 (21,2)	
MAF	Alelo T [95% IC]	28,0 [22-34]	28,3 [22-34]	0,938*
H-W	-	<0,001	<0,001	-

Controle, sem COVID; COVID-19, positivo para COVID. Os valores são n(%). HWE, equilíbrio de Hardy-Weinberg, probabilidade. MAF, frequência do alelo menor. P-valor, teste do Chi-quadrado para o genótipo e frequências alélicas*.95% IC- intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaborado pela autora, 2025.

A tabela apresenta as frequências genotípicas e alélicas para o polimorfismo rs2048683 (G>T) no gene *ACE2* dos grupos de controle e pacientes com COVID-19. As frequências genotípicas (P=0,940) e alélicas (P=0,747) são similares entre os grupos (Tabela 3).

As análises indicam que há desvio significativo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg em ambos os grupos (P<0,001). Pan e colaboradores (2018), avaliaram o equilíbrio de Hardy-Weinberg apenas para mulheres, uma vez que o gene *ACE2* está localizada no cromossomo X, o mesmo foi feito em nosso estudo, quando foi avaliado apenas as mulheres ficou dentro do equilíbrio (grupo controle P = 0,214 e COVID-19 P = 0,115).

A Tabela 8 compara as frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs2048683 deste estudo com as de outras populações.

Tabela 8 – COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DO POLIMORFISMO rs2048683 (G>T) DO GENE ACE2 COM DADOS DA LITERATURA

<i>ACE2</i> – rs2048683			GENÓTIPO (%)			MAF (%)
Grupo étnico	Característica	N	GG	GT	TT	T
Presente estudo	COVID-19	116	72	21	23	28,9
	Controle	127	80	24	23	27,6
Egípcia (ELBADRI <i>et al.</i> , 2022)	COVID-19	-	-	-	-	29,3
Chineses Han (PAN <i>et al.</i> , 2018)	Controles	376	84,0	12,8	3,2	9,6
Africanos (Esembl, 2024)	Controles					19,0
Americanos (Esembl, 2024)	Controles					25,0
Este Asiático (Esembl, 2024)	Controles					1,0
Sul Asiático (Esembl, 2024)	Controles					20,0
Europeus (Esembl, 2024)	Controles					35,0

Abreviações: COVID (corona vírus disease). Frequências do MAF de outras populações dentro do intervalo de confiança da população brasileira estão em negrito.

Fonte: elaborado pela autora, 2025.

Comparando o alelo T de menor frequência entre as populações, foi observado que a frequência do alelo T da população euro-brasileira (27,7%) nos grupos controles (95% IC 22-34%) foram similares à Americana, superior a Asiática e Africana, e inferior à população Europeia (Esembl, 2024). Já para o grupo COVID-19 (28,9%, 95% IC22-34%) foi similar à Egípcia (29,3%) (Elbadri *et al.*, 2022).

Embora nosso estudo não tenha encontrado uma associação significativa entre os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 do gene ACE2 e a COVID-19 na população analisada, alguns estudos sugerem que essas variações genéticas podem impactar a severidade da doença em outras populações. Por exemplo, estudos como os de Elbadri *et al.*, (2022) indicam que o polimorfismo rs2048683 pode estar associado a fatores de risco e comorbidades em pacientes com COVID-19. Além disso, Möhlendick *et al.*, (2021) apontam que a presença do genótipo CC do polimorfismo rs2285666 está relacionada a uma maior taxa de mortalidade entre pacientes infectados.

4.3.2 Polimorfismo rs2285666 (C>T) do gene *ACE2*

As frequências alélicas e genóticas para o polimorfismo rs2285666, em comparação com o grupo controle, para o COVID-19 estão representadas na Tabela 9.

Tabela 9 – FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS PARA O POLIMORFISMO rs2285666 (C>T)

GENE/ POLIMORFISMO	GENÓTIPOS/ ALELOS	CONTROLE (N = 125)	COVID-19 (N = 113)	P
<i>ACE2</i> rs2285666	CC	78 (62,4)	73 (64,6)	0,817
	CT	22 (17,6)	21 (18,6)	
	TT	25 (20,0)	19 (16,8)	
MAF	Alelo T [95% IC]	28,8 [23-34]	26,1 [20-32]	0,511*
H-W	-	<0,001	<0,001	-

Controle, sem COVID; COVID-19, positivo para COVID. Os valores são n(%). HWE, equilíbrio de Hardy-Weinberg, probabilidade. MAF, frequência do alelo menor. P-valor, teste do Chi-quadrado para o genótipo e frequências alélicas*.95% IC- intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaborado pela autora, 2025.

Os grupos em estudos apresentaram frequências genóticas (P = 0,974) e alélicas (P = 0,801) similares (Tabela 8), desta forma o polimorfismo rs2285666 não foi associado ao COVID-19. As frequências do genótipo de equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) de *ACE2* (rs2285666) está significativamente fora do equilíbrio em todos os grupos doentes (todos p < 0,001) em concordância com outros estudos (Pan *et al.*, 2018; Abdelsattar *et al.*, 2022). E novamente, quando o equilíbrio foi avaliado apenas nas mulheres, entrou no equilíbrio HWE (grupo controle P = 0,421 e COVID-19 P = 0,165).

A Tabela 9 compara as frequências genóticas e alélicas do polimorfismo rs2285666 deste estudo com as de outras populações. A frequência do alelo menor (FAM) para o rs2285666 (29,9%; 95%IC, 24-36%) no grupo controle foi similar à Americana e Europeia, superior a Africana e inferior à população Asiática (Esembl, 2024).

Tabela 10 – COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DO POLIMORFISMO rs2285666 (C>T) DO GENE ACE2 COM DADOS DA LITERATURA

<i>ACE2</i> – rs2285666			Genótipo (%)			Alelo MAF (%)
Grupo étnico	Característica	N	CC	CT	TT	
Presente estudo	COVID-19	116	72	21	23	28,9
	Controle	127	77	24	26	29,9
Chineses Han (PAN <i>et al.</i> , 2018)	Controles	376	25,8	47,3	26,9	49,5
Iraniana (KHALILZADEH <i>et al.</i> , 2022)	COVID19 recuperados	556	60,6	24,5	14,9	18,0
	COVID19 falecidos	522	84,9	13,0	2,1	0,9
Alemã (MÖHLENDICK <i>et al.</i> , 2021)	COVID19		77,4	13,5	9,1	16,0
	COVID19 brando		63,3	26,7	10,0	23,0
	COVID19 hospitalizado		74,0	14,7	11,3	19,0
	COVID19 severo		88,6	4,6	6,8	9,0
	COVID19 fatal		89,1	8,7	2,2	7,0
Africanos (Esembl, 2024)	Controles					21,0
Americanos (Esembl, 2024)	Controles					34,0
Este Asiático (Esembl, 2024)	Controles					54,0
Sul Asiático (Esembl, 2024)	Controles					48,0
Europeus (Esembl, 2024)	Controles					23,0

Abreviações: COVID (corona vírus disease). Frequências do MAF de outras populações dentro do intervalo de confiança da população brasileira estão em negrito.

A literatura sugere que o polimorfismo rs2048683 está associado a vários fatores de risco e comorbidades em pacientes com COVID-19 (Pan *et al.*, 2018; Hamet *et al.*, 2021) e severidade do COVID-19 (Elbadri *et al.*, 2022). O polimorfismo rs2285666 foi correlacionado com diabetes, acidente vascular cerebral, doença cardíaca coronária e hipertensão (Yang *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2017; Pinheiro *et al.*, 2019). O genótipo CC do polimorfismo rs2285666 foi associado a maior taxa de mortalidade (Srivastava *et al.*, 2020; Möhlendick *et al.*, 2021; Khalilzadeh *et al.*, 2022).

Apesar das associações reportadas em diferentes estudos, algumas discordâncias são observadas na literatura. Möhlendick *et al.*, (2021) não encontraram relação significativa entre o sexo ou idade e o risco de infecção por SARS-CoV-2, o que contrasta com outras evidências que apontam variações relacionadas ao gênero e idade na expressão e impacto dos polimorfismos do gene *ACE2*. Çelik e *et al.*, (2021) não encontraram evidências diretas das variações no gene *ACE2* afetando a gravidade da doença.

Neste estudo não encontramos associação dos polimorfismos rs2048683 e rs2285666 com o COVID-19, mesmo quando a análise foi feita por gênero. O fato de *ACE2* estar no cromossomo X tem sido visto como uma desvantagem para portadores masculinos de alelos ligados a uma expressão menor de *ACE2*, e pode explicar a maior prevalência de COVID-19 grave entre homens.

Ao comparar o presente estudo com os dados da literatura, a frequência alélica dos polimorfismos 2048683 e rs2285666 do grupo controle coincide com a população Americana, enquanto outras regiões mostraram variações substanciais. Isso destaca a importância de considerar a diversidade genética populacional ao interpretar associações genéticas como essa.

O estudo ressalta que a diversidade genética é crucial na análise de polimorfismos genéticos e sua associação com a COVID-19. Os polimorfismos rs2285666 e rs2048683 do gene *ACE2* têm mostrado variações na frequência alélica e impacto em diferentes populações (Tabelas 7 e 9), destacando a necessidade de compreender fatores genéticos na doença. Embora haja associações relatadas, os resultados mostram complexidade e variação, enfatizando a importância de mais pesquisas para esclarecer essas relações genéticas com a COVID-19.

Nosso estudo tem várias limitações, principalmente o tamanho reduzido da amostra dos pacientes e de casos graves femininos em particular. Isso limita a interpretação estatística das associações significativas e não significativas. Além disso, não estudamos indivíduos expostos ao vírus que não apresentaram sintomas da doença. Esses indivíduos seriam resistentes à infecção por SARSCoV-2 e são cruciais para a identificação de variantes genéticas associadas à suscetibilidade à doença.

5 CONCLUSÃO

- Os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 no gene que codifica para a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) não foram associados à COVID-19 na população estudada
- As frequências dos alelos menores (FAM) para os rs2048683 (27,6%; 95%IC, 22-33%) e rs2285666 (29,9%; 95%IC, 24-36%) para o grupo controle na população estudada foi similar a Americana.

Como observado, este estudo investiga a associação dos polimorfismos rs2048683 e rs2285666 do gene ACE2 com a infecção por COVID-19 na população euro-brasileira, várias conclusões cruciais emergem, complementando considerações relevantes dos resultados e discussões já estabelecidos.

Primeiro, a pesquisa identificou que não houve diferenças significativas nas frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos entre pacientes com COVID-19 e grupos controle, revelando que esses polimorfismos não influenciam de maneira distinta a susceptibilidade ao vírus nesta amostra específica. Este achado sugere que a presença ou ausência do SARS-CoV-2 não está diretamente relacionada aos genótipos estudados, uma descoberta valiosa diante do contexto em que múltiplos fatores genéticos e ambientais podem influenciar a infecção.

Em relação aos polimorfismos rs2048683 e rs2285666, constata-se que eles não foram associados de maneira significativa à COVID-19, conforme os dados analisados. A frequência do alelo menor (MAF) do rs2048683 foi de 27,6% no controle, enquanto para o rs2285666 foi 29,9%, ambos situando-se dentro dos intervalos de confiança estabelecidos. Essas frequências foram consistentemente equilibradas em relação aos padrões globais de polimorfismos genômicos conforme constatado na literatura, delineando assim um cenário consistente com populações sem variante de expressão significativa no gene ACE2 que impactem diretamente a susceptibilidade ao vírus.

No cálculo de equilíbrio de Hardy-Weinberg HWE para o polimorfismo rs2048683 e rs2285666 aplicado em tabelas separadas por gênero, obteve-se as frequências alélicas e genóticas dentro do equilíbrio de HWE para o sexo feminino para ambos os polimorfismos estudados e não teve significância nos resultados.

A importância do equilíbrio de Hardy-Weinberg (H-W) ao longo do estudo envia uma mensagem clara sobre a robustez das amostras genéticas analisadas, pois, os dados genotípicos do rs2048683 e rs2285666 revelaram estar equilibrados dentro do HWE para as

amostras femininas, indicando que não houve influência significativa de deriva genética ou seleção. No entanto, para a amostra geral, observou-se um desvio em ambos os polimorfismos, o que sugere a possibilidade de ocorrências de influências seletivas ou estratificação populacional que requerem atenção para futuras investigações.

Esses resultados, em conectar os polimorfismos genéticos ao contexto clínico real, destacam a complexa interação da genética na predisposição à COVID-19. Considerando a ausência de associações significativas, é sugerido que a influência de outros fatores ambientais, imunológicos ou sociais pode ser mais preponderante na dinâmica de susceptibilidade observada. Especificamente, enquanto polimorfismos como o rs2048683 e rs2285666 podem parecer inicialmente promissores para correlações associativas com a COVID-19, seus impactos não estão manifestamente refletidos no comportamento da doença nesta população específica.

A análise comparativa com a literatura mundial também estabelece um panorama mais vasto sobre a distribuição genotípica e suas implicações ao redor do mundo. Populações como as do leste asiático mostram variações mais altas na frequência alélica de rs2285666, sugerindo potencial geográfica relação dos polimorfismos do gene ACE2. No contexto brasileiro, uma análise mais direcionada sob a perspectiva demográfica particular, como economia, saúde e bioma podem auxiliar a responder a questão central de quais alterações no ACE2 poderiam estar relacionadas à respostas variáveis à adoção ao vírus.

Ademais, a aplicação dos biomarcadores inflamatórios e nutricionais no estudo fortalece a correlação entre disfunções metabólicas exacerbadas e a severidade de quadros clínicos de COVID-19. Análises bioquímicas indicavam hiperglicemia e dislipidemia, ambas apontando para comprometimento metabólico em pacientes infectados, sublinhando ainda a importância de uma perspectiva clínica abrangente que contemple não apenas fatores genéticos, mas metabólicos, no manejo de crises virais.

Enquanto os dados não indicam papéis significativos para os polimorfismos rs2048683 e rs2285666 na determinação de susceptibilidade à COVID-19, eles consagram um avanço substancial em desmascarar nuances genéticas que podem influenciar como diferentes populações experimentam e respondem a tal infecção. O impacto limitado destes SNPs específicos não descarta a importância de pesquisas posteriores em maior escala e em outros contextos clínicos para elucidar fatores contributivos ao longo da pandemia de COVID-19 – uma busca contínua por respostas que, sem dúvida, contribuirão para estratégias mais personalizadas, de diagnóstico precoce e tratamentos avançados no futuro próximo, reagindo à heterogeneidade genética populacional global.

Dado o contexto de diversidade genética observado entre diferentes grupos étnicos, é vital expandir os estudos para outras populações e considerar fatores como comorbidades associadas, sexo e idade. Investigações adicionais com amostras maiores e diversidade populacional mais ampla podem ajudar a esclarecer o papel que esses polimorfismos desempenham na susceptibilidade e na gravidade da COVID-19.

Estudos futuros também deveriam incorporar análises epigenéticas e proteômicas, que podem oferecer mais informações sobre como a expressão dos polimorfismos do gene ACE2 interfere nos mecanismos moleculares subjacentes à infecção e resposta imune.

REFERÊNCIAS

- ABAJO, F. J.; RODRÍGUEZ-MARTÍN, S.; LERMA, V.; MEJÍA-ABRIL, G.; AGUILAR, M.; *et al.* Grupo de Estudo MED-ACE2-COVID19. Uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e risco de COVID-19 com necessidade de internação hospitalar: um estudo de caso-população. **Lancet**.v. 395, n. 10238, p. 1705-1714. 2020.
- ABDELSATTAR, S.; KASEMY, Z. A.; EWIDA, S. F.; ABO-ELSOUD, R. A.; ZYTOON, A. A.; ABDELAAL, G. A.; *et al.* SNPs ACE2 e TMPRSS2 como determinantes de suscetibilidade e gravidade de uma infecção por COVID-19. **British Journal of Biomedical Science**. v. 79, p. 10238. 2022. doi:10.3389/bjbs.2021.10238.
- ADA. Standards of Care in Diabetes - 2025. **Diabetes Care**. v. 48, p. s1-s352. 2025.
- ALI ABDELHAMID, Y., KAR, P., FINNIS, M. E., *et al.* Hiperglicemia de estresse em pacientes gravemente enfermos e o risco subsequente de diabetes: uma revisão sistemática e meta-análise. **Crit Care**. v. 20, n. 301. 2016.
- ALI, N. O SARS-CoV-2 está associado à disfunção hepática em pacientes com COVID-19? **Clin Res Hepatol Gastroenterol**. 2020. 10.1016/j.clinre.2020.05.002.
- ALMEIDA, S. L. A. C. *et al.* Uma análise crítica das vacinas disponíveis para SARS-CoV-2. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 4, n. 2, 2021.
- ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>. Acesso em 26 de Nov. 2024.
- BADAWI, A. Hypercytokinemia and Pathogen-Host Interaction in COVID-19. **J Inflamm Res**. v. 13, p. 255-261. 2020.
- BARROS, A. **Homens pretos e pardos morreram mais de Covid do que brancos em 2020**. 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/32414-homens-pretos-e-pardos-morreram-mais-de-covid-do-que-brancos-em-2020>. Acesso em 26 de Nov. 2024.
- BEDOCK, D. *et al.* Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. **Clin Nutr ESPEN**. v. 40, p. 214-219. 2020.
- BERNARDI, S.; TOFFOLI, B.; ZENNARO, C.; *et al.* Dieta rica em sal aumenta a razão ACE/ACE2 glomerular levando ao estresse oxidativo e danos renais. **Nephrol Dial Transplant**. v. 27, p. 1793–1800, 2012.
- BERTRAM, S. *et al.* Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. **PLoS One**. v. 7, n.4, p. e35876. 2012.
- BHARADWAJ, S., GINOYA, S., TANDON, P., GOHEL, T. D., GUIRGUIS, J., VALLABH, H., *et al.* Desnutrição: marcadores laboratoriais versus avaliação nutricional. **Gastroenterol Rep (Oxf)**. v. 4, n. 4. p. 272–280. 2016. doi: 10.1093/gastro/gow013.

BIKDELI, B. *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. **J Am Coll Cardiol.** v. 75, n.23, p. 2950-2973. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sobre a Doença: Diagnóstico.** 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#diagnostico>. Acesso em: 15 de Out. de 2024.

CAI, Q. *et al.* COVID-19: Abnormal liver function tests. **J Hepatol.** v. 73, n.3, p. 566-574. 2020.

CAI, Y. *et al.* Liver injury in COVID-19: Detection, pathogenesis, and treatment. **World J Gastroenterol.** v. 27, n.22, p. 3022-3036. 2021.

CAO, Y. *et al.* Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. **Cell Discov.** v. 6, p. 11. 2020.

CAPPANERA, S.; PALUMBO, M.; KWAN, S. H.; PRIANTE, G.; MARTELLA, L. A.; SARACA, L. M.; *et al.* Quando começa a tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19? Uma pontuação rápida para reconhecê-la. **J Clin Med.** v. 10. p. 297. 2021. doi: 10.3390/jcm10020297.

CASCELLA, M. *et al.* Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, **StatPearls Publishing LLC.** 2025.

CASCELLA, M; RAJNIK, M; ALEEM, A; DULEBOHN, S C.; DI NAPOLI, R. **Características, avaliação e tratamento do coronavírus (COVID-19). Informações e Afilições do Autor.** 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 15 de Out. de 2024.

CHEN, B.; LU, C.; GU, H. Q.; *et al.* Concentrações séricas de ácido úrico e risco de resultados adversos em pacientes com COVID-19. **Front Endocrinol (Lausanne).** v. 12, p. 633767, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.633767.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet.** v. 395, n.10223, p. 507-513. 2020.

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; *et al.* Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de pneumonia por novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China: um estudo descritivo. **The Lancet.** v. 395, n. 10223, p. 507-513. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

CHEN, Y. *et al.* Rhesus angiotensin converting enzyme 2 supports entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus in Chinese macaques. **Virology.** v. 381, n.1, p. 89-97. 2008.

CHIU, R. W. *et al.* ACE2 gene polymorphisms do not affect outcome of severe acute respiratory syndrome. **Clin Chem.** v. 50, n.9, p. 1683-6. 2004.

CIAGLIA, E.; VECCHIONE, C.; PUCA, A. A. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. **Front Pediatr.** v. 8, p. 206. 2020.

CLEMENS, S. A. C. *et al.* **Vaccine Effectiveness for ICU Admissions ≥ 14 Days after Prime Doses of CoronaVac or BNT162b2, 2022.**

CONTE, C.; CIPPONERI, E.; RODEN, M. Diabetes Mellitus, Energy Metabolism, and COVID-19. **Endocr Rev.** v. 45, n.2, p. 281-308. 2024.

CONTI, P.; RONCONI, G.; CARAFFA, A.; GALLENGA, C. E.; ROSS, R.; FRYDAS, I.; KRITAS, S. K. Indução de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6) e inflamação pulmonar pelo Coronavírus-19 (COVI-19 ou SARS-CoV-2): estratégias anti-inflamatórias. **J Biol Regul Homeost Agents.** v. 34, n. 2, p. 327-331. 2020.

DA SILVA, A. R. *et al.* Detecção de anticorpos neutralizantes contra as variantes delta, gama e omicron após imunização por coronavac e booster com pfizer. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v. 26, p. 102448. 2022.

DALLABRIDA, P. **Negros são os que mais morrem por Covid-19 e os que menos recebem vacinas no Brasil.** 2020. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/podcast/negros-sao-os-que-mais-morrem-por-covid-19-e-os-que-menos-recebem-vacinas-no-rasil>. Acesso em 26 de Nov. 2024.

DAVID, A. *et al.* A common TMPRSS2 variant has a protective effect against severe COVID-19. **Curr Res Transl Med.** v. 70, n.2, p. 103333. 2022.

DEUEL, J. W. *et al.* Persistence, prevalence, and polymorphism of sequelae after COVID-19 in unvaccinated, young adults of the Swiss Armed Forces: a longitudinal, cohort study (LoCoMo). **The Lancet Infectious Diseases.** v. 22, n.12, p. 1694-1702. 2022.

DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J. M.; RAOULT, D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. **J Microbiol Immunol Infect.** v. 53, n.3, p. 425-435. 2020.

DIETER, C. *et al.* Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One.** v. 17, n.7, p. e0270627. 2022.

DILLON, J. F.; MILLER, M. H. Gamma glutamyl transferase ‘To be or not to be’ a liver function test? **Ann Clin Biochem.** v. 53, n.6, p. 629-631. 2016.

DROSTEN, C. *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. **N Engl J Med.** v. 348, n.20, p. 1967-76. 2003.

ELBADRI, S. A. *et al.* Association between single nucleotide polymorphism of human angiotensin-converting enzyme 2 gene locus and clinical severity of COVID-19. **Egypt J Med Hum Genet.** v. 23, n.1, p. 125. 2022.

ELBADRI, S. A., ABDALLAH, N. M. A., EL-SHOKRY, M., *et al.* Associação entre polimorfismo de nucleotídeo único do locus do gene da enzima conversora de angiotensina 2 humana e gravidade clínica da COVID-19. **Egypt J Med Hum Genet.** v. 23, n. 125. 2022. doi:10.1186/s43042-022-00331-8.

ESPOSITO, F.; MATTHES, H.; SCHAD, F. Seven COVID-19 Patients Treated with C-Reactive Protein (CRP) Apheresis. **J Clin Med.** v. 11, n. 7, p. 1956. 2022. doi: 10.3390/jcm11071956.

EVANS DC, CORKINS MR, MALONE A., MILLER S., MOGENSEN KM, GUENTER P., *et al.* **O uso de proteínas viscerais como marcadores nutricionais: um artigo de posição da ASPEN.** *Nutrição na prática clínica.* v. 36, p. 22–28. 2021. doi: 10.1002/ncp.10588.

FAN, J. *et al.* Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. **Metabolism.** v. 107, p. 154243. 2020.

FAN, Z. *et al.* Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. **Clinical Gastroenterology and Hepatology.** v. 18, n.7, p. 1561-1566. 2020.

FAN, Z. *et al.* Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. **Life Sci.** v. 225, p. 39-45. 2019.

FEINGOLD, K. R. A interação bidirecional de infecções por COVID-19 e lipoproteínas. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101751>. Acesso em 26 de Nov. 2024.

FEINGOLD, K. R. *et al.* Lipid and Lipoprotein Levels in Patients with COVID-19 Infections. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2022 Mar 21.

FEINGOLD, K. R. The bidirectional interaction of COVID-19 infections and lipoproteins. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** v. 37, n.4, p. 101751. 2023.

FEINGOLD, K. R. The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. **J Lipid Res.** v. 62, p. 100067. 2021.

FERNANDEZ, NICOLE J.; KIDNEY, B. A. Alkaline phosphatase: beyond the liver. **Veterinary Clinical Pathology.** v. 36, n.3, p. 223-233. 2007.

FIOCRUZ. **Risco de trombose por Covid-19 é maior do que por vacinas.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br>. Acesso em 26 de Nov. 2024.

FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet,** v. 397, n. 10269, dez. 2020.

FOUCHIER, R. A. *et al.* Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. **Nature.** v. 423, n.6937, p. 240. 2003.

FRICKE-GALINDO, I.; FALFÁN-VALENCIA, R. Genetics Insight for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Review. **Frontiers in Immunology.** v. 12, p. 2021.

FU, Y. *et al.* Clinical Features of Patients Infected With Coronavirus Disease 2019 With Elevated Liver Biochemistries: A Multicenter, Retrospective Study. **Hepatology.** v. 73, n.4, p. 1509-1520. 2021.

GALLAGHER, T. M.; BUCHMEIER, M. J. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. **Virology.** v. 279, n.2, p. 371-374. 2001.

- GAO, Y.; LI, T.; HAN, M.; *et al.* Utilidade diagnóstica de determinações de dados laboratoriais clínicos para pacientes com COVID-19 grave. **J Med Virol.** v. 7, p. 791-796. 2020. 10.1002/jmv.2577.
- GARG, S. *et al.* Pattern of serum protein capillary electrophoretogram in SARS-CoV-2 infection. **Clin Chim Acta.** v. 527, p. 11-16. 2022. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.003.
- GHEBLAWI, M. *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. **Circ Res.** v. 126, n.10, p. 1456-1474. 2020.
- GU, H.; KRISHNAN, P.; NG, D. Y. M.; CHANG, L. D. J.; LIU, G. Y. Z.; CHENG, S. S. M.; *et al.* Transmissão provável da variante Ômicron do SARS-CoV-2 em hotel de quarentena, Hong Kong, China, novembro de 2021. **Emerg Infect Dis,** v. 28, n. 2, p. 460-462. 2022.
- GUAN, W. J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine.** v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- GUO, X. *et al.* Investigation of the genetic variation in ACE2 on the structural recognition by the novel coronavirus (SARS-CoV-2). **J Transl Med.** v. 18, n.1, p. 321. 2020.
- GUO, Y.-R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research.** v. 7, n.1, p. 11. 2020.
- HAMET, P. *et al.* O gene do receptor ACE2 do SARS-CoV-2 está associado à hipertensão e à gravidade da COVID-19: interação com sexo, obesidade e tabagismo. **American Journal of Hypertension.** v. 34, p. 367–376, 2021. DOI: 10.1093/ajh/hpaa223.
- HAMID, S. *et al.* WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. **J Clin Gastroenterol.** v. 55, n.1, p. 1-11. 2021.
- HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol.** v. 203, n.2, p. 631-7. 2004.
- HAMMING, I.; COOPER, M. E.; HAAGMANS, B. L.; *et al.* O papel emergente da ACE2 na fisiologia e na doença. **J Pathol.** v. 212, p. 1–11, 2007.
- HAO, S. R. *et al.* Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study. **Am J Gastroenterol.** v. 115, n.7, p. 1075-1083. 2020.
- HARAPAN, H. *et al.* The prevalence, predictors and outcomes of acute liver injury among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Rev Med Virol.** v. 32, n.3, p. e2304. 2022.
- HEURICH, A. *et al.* TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. **J Virol.** v. 88, n.2, p. 1293-307. 2014.

- HOU, Y. *et al.* New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. **BMC Med.** v. 18, n.1, p. 216. 2020.
- HU, F.; GUO, Y.; LIN, J.; ZENG, Y.; WANG, J.; LI, M.; CONG, L. Associação dos níveis de ácido úrico sérico com a gravidade da COVID-19. **BMC Endocr Disord.** v. 21, p. 97, 2021.doi: 10.1186/s12902-021-00745-2.
- HU, X. *et al.* Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. **Clin Chim Acta.** v. 510, p. 105-110. 2020.
- HU, X., CHEN, D., WU, L., *et al.* Baixo nível de colesterol sérico entre pacientes com infecção por COVID-19 em Wenzhou, China. **Clin Chim Acta.** v. 510, p. 105-110. 2020.
- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y. *et al.* Características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. **Lancet.** v. 395, p. 497-506, 2020.
- ITOYAMA, S. *et al.* Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene: lack of association with SARS in the Vietnamese population. **Am J Med Genet A.** v. 136, n.1, p. 52-7. 2005.
- JEON, S. *et al.* Regional TMPRSS2 V197M Allele Frequencies Are Correlated with COVID-19 Case Fatality Rates. **Mol Cells.** v. 44, n.9, p. 680-687. 2021.
- JIA, H. P. *et al.* ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. **J Virol.** v. 79, n.23, p. 14614-21. 2005.
- JIA, H. P. *et al.* Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.** v. 297, n.1, p. L84-96. 2009.
- JIANG, S.; HILLYER, C.; DU, L. Anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 e outros coronavírus humanos: **Trends Immunol.** v. 41, n. 6, p. 54. 2020.
- JOTHIMANI, D. *et al.* COVID-19 and the liver. **J Hepatol.** v. 73, n.5, p. 1231-1240. 2020.
- KATULANDA, P.; DISSANAYAKE, H.; RANATHUNGA, I.; RATNASAMY, V.; WIJEWICKRAMA, P.; YOGENDRANATHAN, N. *et al.* Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. **Diabetologia.** v. 63, n. 8, p.1440-52. 2020.
- KAVSAK, P. A.; DE WIT, K.; WORSTER, A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. **Clin Biochem.** v. 81, p. 13-14. 2020.
- KHALILZADEH, F. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 rs2285666 polymorphism and clinical parameters as the determinants of COVID-19 severity in Iranian population. **Int J Immunogenet.** v. 49, n.5, p. 325-332. 2022.
- KILIS-PSTRUSINSKA, K.; AKUTKO, K.; BRAKSATOR, J.; DANCEWICZ, A.; GROSMAN-DZIEWISZEK, P.; JAMER, T. *et al.* Kidney Dysfunction and Its Progression in Patients Hospitalized Duo to COVID-19: Contribution to the Clinical Course and Outcomes. **J Clin Med.** v. 10, n. 23, p. 5522. 2021. doi: 10.3390/jcm10235522.

- LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I., JR. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Res.** v. 19, n.19, p. 5444. 1991.
- LAI, C. C.; SHIH, T. P.; KO, W. C.; TANG, H. J. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International journal of antimicrobial agents.** v. 55, n. 3, p.105924. 2020.
- LAI, Z. W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 ectodomain shedding cleavage-site identification: determinants and constraints. **Biochemistry.** v. 50, n.23, p. 5182-94. 2011.
- LAMBERT, D. W. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). **J Biol Chem.** v. 280, n.34, p. 30113-9. 2005.
- LI, F. *et al.* Conformational states of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein ectodomain. **J Virol.** v. 80, n.14, p. 6794-800. 2006.
- LI, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature.** v. 426, n.6965, p. 450-4. 2003.
- LI, W. *et al.* Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. **EMBO J.** v. 24, n.8, p. 1634-43. 2005.
- LIU, C. *et al.* ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in Uygurs with type 2 diabetes mellitus. **Cardiovasc Diabetol.** v. 17, n.1, p. 127. 2018.
- LIU, C.; LI, Y.; GUAN, T.; LAI, Y.; SHEN, Y.; ZEYAWEIDING, A.; *et al.* ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in Uygurs with type 2 diabetes mellitus. **Cardiovascular Diabetology.** v. 17, n. 1, p. 127. 2018. doi: 10.1186/s12933-018-0771-3.
- LIU, K. *et al.* Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **J Infect.** v. 80, n.6, p. e14-e18. 2020.
- LIU, Y. M. *et al.* Kidney Function Indicators Predict Adverse Outcomes of COVID-19. **Med.** v. 2, n.1, p. 38-48.e2. 2021.
- LIU, Y.; YANG, Y.; ZHANG, C.; HUANG, F.; WANG, F.; YUAN, J.; *et al.* Índices clínicos e bioquímicos de pacientes infectados por 2019-nCoV associados a cargas virais e lesões pulmonares. **Ciência da vida na China.** v. 63, 2020, p. 364-374.
- LOZANO-GONZALEZ, K. *et al.* Allele Frequency of ACE2 Intron Variants and Its Association with Blood Pressure. **DNA Cell Biol.** v. 39, n.11, p. 2095-2101. 2020.
- LU, G.; HU, Y.; WANG, Q.; QI, J.; GAO, F.; LI, Y.; *et al.* Base molecular da ligação entre o novo coronavírus humano MERS-CoV e seu receptor CD26. **Nature.** v. 8, n.500, p. 227-31.2013. doi:10.1038/nature12328.
- LURIE, N. *et al.* Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. **New England Journal of Medicine.** v. 382, n. 21. 2020.

- MANIQUE, I. *et al.* Does the Hyperglycemia Impact on COVID-19 Outcomes Depend upon the Presence of Diabetes? An Observational Study. **Metabolites**. v. 12, n.11, p. 1116. 2022. doi: 10.3390/metabo12111116.
- MARÍN-DUEÑAS, I. *et al.* Alteration in liver function tests among patients hospitalized for COVID-19: a multicentric study in Peru. **Rev Gastroenterol Peru**. v. 41, n.2, p. 86-93. 2021.
- MATSUYAMA, S. *et al.* Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. **J Virol**.v. 84, n. 24, p. 12658-64. 2010.
- MEENA, P. *et al.* COVID-19 and the kidney: A matter of concern. **Current Medicine Research and Practice**. v. 10, n.4, p. 165-168. 2020.
- MO, P.; XING, Y.; XIAO, Y.; *et al.* Características clínicas da pneumonia refratária por COVID-19 em Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. v. 73, n. 11, p. e4208-e4213. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa270.
- MÖHLENDICK, B.; SCHÖNFELDER, K.; BREUCKMANN, K.; Elsner, C.; Babel, N.; Balfanz, P.; *et al.* Polimorfismo ACE2 e suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19. **Farmacogenética e Genômica**. v. 31, p. 165–171. 2021.
- MONTEFUSCO, L.; BEN NASR, M.; D'ADDIO, F. *et al.* Perturbação aguda e de longo prazo do controle glicometabólico após infecção por SARS-CoV-2. **Nat Metab**. v. 3, p. 774-785, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>. Acesso em 26 de Nov. 2024.
- MORAN, A.E; WOOD, D.A; NARULA, J. Atlas global de DCV da WHF de 2000–2016: segunda parte. **Coração Glob**, v. 13, p. 139-141. 2018.
- MOTA, G. A.; BATISTA, L. M.; GONÇALVES, J. C. R. Etapas de desenvolvimento de vacinas: uma revisão narrativa. Stages of vaccine development: a narrative review. **Archives of Health**. v. 3, n. 2, p. 341–346. 2022.
- NAVEED, Z. *et al.* Associação de infecção por COVID-19 com diabetes incidente. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 4, p. e238866, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.8866>. Acesso em 26 de Nov. 2024.
- NHAU, P. T.; GAMEDE, M.; SIBIYA, N. COVID-19-Induced Diabetes Mellitus: Comprehensive Cellular and Molecular Mechanistic Insights. **Pathophysiology**. v. 31, n.2, p. 197-209. 2024.
- OMS. **Organização Mundial da Saúde: Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19)**. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. covid19Acesso em: 15 de Out. de 2024.
- OPAS. **Folha informativa sobre COVID-19**. (2020). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 15 de Out. de 2024.
- OUYANG, S. M. *et al.* Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. **BMC Infect Dis**. v. 20, n.1. 2020.

PAN, Y.; WANG, T.; LI, Y.; GUAN, T.; LAI, Y.; SHEN, Y. *et al.* Associação de polimorfismos ACE2 com suscetibilidade à hipertensão essencial e dislipidemia em Xinjiang, China. **Lipids in Health and Disease**. v. 17, n. 1, p. 241. 2018.

PAN, Y.; WANG, T.; LI, Y.; GUAN, T.; LAI, Y.; SHEN, Y.; LIU, C. Associação de polimorfismos da ECA2 com suscetibilidade à hipertensão essencial e dislipidemia em Xinjiang, China. **Lipídios na Saúde e na Doença**, v. 17, n. 1, p. 1-9. 2018.

PANG, H. B.; XU, L. M.; NIU, Y. Protection of forensic scene investigation and postmortem examination during the epidemic period of COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi*. v. 36, n.1, p. 29-34. 2020.

PARMAKSIZ, E.; PARMAKSIZ, E.T. Ácido úrico como preditor prognóstico na COVID-19. **Pak J Med Sci**. v. 38, p. 2246–2252. 2022. doi: 10.12669/pjms.38.8.6636.

PATHAK, G. A. *et al.* A first update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. **Nature**. v. 608, n.7921, p. E1-E10. 2022.

PATNAIK, M. *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme-2 gene polymorphisms with essential hypertension in the population of Odisha, India. **Ann Hum Biol**. v. 41, n.2, p. 145-52. 2014.

PETRILLI, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**. v. 369, p. m1966. 2020.

PETTO, J.; SANTOS, P. H. S.; SANTOS, L. F. S.; SENA, D. S. S.; SACRAMENTO, M. S. Interação entre SARS-CoV-2 e o sistema Renina Angiotensina. **Rev Pesqui Fisioter**. v. 11, n. 1, p. 198-210. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3412>. Acesso em 26 de Nov. 2024.

PINHEIRO, D. S. *et al.* The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. **PLoS One**. v. 14, n.8, p. e0221248. 2019.

POLACK, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**. v. 383, n. 27, p. 2603–2615. 2020.

QIN, C. *et al.* Alteration of lipid profile and value of lipids in the prediction of the length of hospital stay in COVID-19 pneumonia patients. **Food Science & Nutrition**. v. 8, n.11, p. 6144-6152. 2020.

QUEIROZ, T. N.; SILVA, J. G. S. Riscos Decorrentes Da Automedicação Para Tratamento Contra Covid-19. **Brazilian Journal of Development**. 2021.

RAMCHANDANI, B. P. *et al.* A Sweet Paradox: Severe Insulin Resistance and Hyperglycemia in Asymptomatic COVID-19 Infection. **Cureus**. v. 15, n.6, p. e40477. 2023.

RANZANI, O. T. *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. **BMJ**. p. n2015. 2021.

RAO, S. *et al.* Analysis of Glucose Levels in Patients Hospitalized With COVID-19 During the First Phase of This Pandemic in West Texas. **J Prim Care Community Health**. v. 11, p. 2150132720958533. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2150132720958533>. Acesso em 26 de Nov. 2024.

ROCCAFORTE, V.; DAVES, M.; LIPPI, G.; SPREAFICO, M.; BONATO, C. Perfil lipídico alterado em pacientes com infecção por COVID-19. **Journal of Laboratory and Precision Medicine**. América do Norte, v. 6, dez. 2020. Disponível em: <https://jlpam.amegroups.org/article/view/5918> Acesso em 26 de Nov. 2024.

RONCO, C.; REIS, T. Kidney Involvement in COVID-19 and Rationale for Extracorporeal Therapies. **Nature Reviews Nephrology**.v. 16, n. 6, p. 308-310. 2020. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7.

ROSSI, Á. D. *et al.* Association between ACE2 and TMPRSS2 nasopharyngeal expression and COVID-19 respiratory distress. **Sci Rep**. v. 11, n.1, p. 9658. 2021.

SABATER MOLINA, M. *et al.* Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. **PLoS One**. v. 17, n.2, p. e0263140. 2022.

SADOFF, J. *et al.* Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. **New England Journal of Medicine**. v. 384, n. 19. p. 1824-1835. 2021.

SAENGSIWARITT, W. *et al.* Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**. v. 32, n.4, p. e2323. 2022.

SALIAN, V. S. *et al.* COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. **Mol Pharm**. v. 18, n.3, p. 754-771. 2021.

SAMSON, M. *et al.* Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. **Nature**. v. 382, n.6593, p. 722-5. 1996.

SANCHIS-GOMAR, F.; LAVIE, C. J.; PEREZ-QUILIS, C.; *et al.* Enzima conversora de angiotensina 2 e anti-hipertensivos (bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora de angiotensina) na doença do coronavírus 2019. **Mayo Clinic Proceedings**. v. 95, p. 1222-1230. 2020.

SANTISTEBAN, M. M.; QI, Y.; ZUBCEVIC, J.; KIM, S.; YANG, T.; SHENOY, V.; *et al.* Alterações fisiopatológicas relacionadas à hipertensão no intestino. **Circ Res**. v. 120. p. 312-323. 2017. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309006.

SANTOS, E. L. S.; França, JFT. A Cor Da Pandemia – Um Estudo Sobre A Mortalidade Por Covid-19 Entre Brancos E Negros No Brasil. 2020. Disponível: https://admpg.com.br/2020/anais/arquivos/08302020_180821_5f4c1f59d419c.pdf Acesso em 26 de Nov. 2024.

SANTOS, K. M. R. DOS *et al.* Depressão e ansiedade em profissionais de enfermagem durante a pandemia da covid-19. **Escola Anna Nery**. v. 25, n. SPE, 2021.

SARIN, S. K. *et al.* Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). **Hepatal Int.** v. 14, n.5, p. 690-700. 2020.

SATHISH, T., KAPOOR, N., CAO, Y., TAPP, R. J., ZIMMET, P. Proporção de diabetes recém-diagnosticado em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. **Diabetes Obes Metab.** v. 23, p. 870-874. 2021.

SHARMA, A. *et al.* Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. **Ann Hepatol.** v. 21, p. 100273. 2021.

SHERIFF, A.; KAYSER, S.; BRUNNER, P.; VOGT, B. Proteína C-reativa desencadeia morte celular em células isquêmicas. **Front Immunol.** 2021;12:630430. doi: 10.3389/fimmu.2021.630430.

SIDDIQUI, S. S., CHAKRABORTY, N., MUZAFFAR, S. N., GURJAR, M. Cinética da albumina na sepse e COVID-19. **Critical Care Explorations.** 2022;4:e0651. doi: 10.1097/CCE.0000000000000651.

SILVA, J.; K.; F.; ALVARES, L.; E. O gene ACE2 e suas múltiplas funções na Covid-19. **Genética na Escola.** v. 16, n. 2, 2021.

SILVA, N R. **Desenvolvimento de materiais didáticos para o ensino da COVID-19.** 31 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Instituto Federal Goiano, Ceres, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ifgoiano.edu.br/bitstream/prefix/2019/1/TCC%20Nayra.pdf>. Acesso em: 15 de Out. de 2024.

SIMMONS, G. *et al.* Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. **Proc Natl Acad Sci. U S A.** v. 102, n.33, p. 11876-81. 2005.

SIQUEIRA, I. C. M. *et al.* Perfil epidemiológico dos eventos tromboembólicos associados à vacina covid-19 (AZD1222): revisão integrativa. **O mundo da saúde.** v. 45, n. 3, p. 573–599, 2021.

SONG, S. *et al.* Association Between Longitudinal Change in Abnormal Fasting Blood Glucose Levels and Outcome of COVID-19 Patients Without Previous Diagnosis of Diabetes. **Front Endocrinol (Lausanne).** v. 12, 2021.

SOUTH, A. M. *et al.* Fetal programming and the angiotensin-(1-7) axis: a review of the experimental and clinical data. **Clin Sci (Lond).** v. 133, n.1, p. 55-74. 2019.

SOUZA, D.; B. **COVID-19 e “tratamento precoce”: uma análise de narrativas no YouTube.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Comunicação Organizacional) – Universidade de Brasília, Brasília, 2021. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/30117/1/2021_DanielaBernardesDeSouza_tcc.pdf. Acesso em: 15 de Out. de 2024.

SRIVASTAVA, A. *et al.* Associação genética do polimorfismo ACE2 rs2285666 com a distribuição espacial da COVID-19 na Índia. **Frontiers in Genetics,** v. 11, p. 1163, 2020. doi: 10.3389/fgene.2020.564741.

- SRIVASTAVA, A. *et al.* Genetic Association of ACE2 rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. **Front Genet.** v. 11, p. 564741. 2020.
- SRIVASTAVA, A., BANDOPADHYAY, A., Das, D., PANDEY, R., K.; SINGH, V.; KHANAM, N. *et al.* Associação genética do polimorfismo ACE2 rs2285666 com distribuição espacial COVID-19 na Índia. **Frontiers in genetics.** v. 11, p. 564741. 2020.
- STAMATATOS, L. *et al.* mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. **Science.** v. 372, v. 6549. p. 1413-1418. 2021.
- STRUCK, A. W. *et al.* A hexapeptide of the receptor-binding domain of SARS corona virus spike protein blocks viral entry into host cells via the human receptor ACE2. **Antiviral Res.** v. 94, n.3, p. 288-96. 2012.
- SUN, P. *et al.* CD-sACE2 inclusion compounds: An effective treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). **J Med Virol.** v. 92, n.10, p. 1721-1723. 2020.
- TAGLAUER, E. S. *et al.* Acute Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Pregnancy Is Associated with Placental Angiotensin-Converting Enzyme 2 Shedding. **Am J Pathol.** v. 192, n.4, p. 595-603. 2022.
- TANAKA, S. *et al.* Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. **PLoS One.** v. 15, n.9, p. e0239573. 2020.
- TEGALLY, H.; WILKINSON, E.; GIOVANETTI, M.; IRANZADEH, A.; FONSECA, V.; GIANDHARI, J.; *et al.* Detecção de um Variante do SARS-CoV-2 preocupante na África do Sul. **Nature.** v. 592, n. 7854, p. 438-443. 2021.
- TORRE-FUENTES, L. *et al.* ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. **J Med Virol.** v. 93, n.2, p. 863-869. 2021.
- TOWLER, P. *et al.* ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. **J Biol Chem.** v. 279, n.17, p. 17996-8007. 2004.
- TSANG, H. F. *et al.* An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. **Expert Rev Anti Infect Ther.** v. 19, n.7, p. 877-888. 2021.
- VAZ-RODRIGUES, R., MAZUECOS, L., VILLAR, M., URRÁ, J. M., GORTÁZAR, C., DE LA FUENTE, J. Serum biomarkers for nutritional status as predictors in COVID-19 patients before and after vaccination. **J Funct Foods.** v. 101. p. 105412. 2023. doi: 10.1016/j.jff.2023.105412.
- VINHAL, F. **Orientações de coleta de amostras biológicas para pesquisa de material viral (SARS-CoV-2).** Goiânia. 2020.
- VOORS, A. A.; PINTO, Y. M.; BUIKEMA, H.; *et al.* Via dupla para formação de angiotensina II em artérias mamárias internas humanas. **British Journal of Pharmacology.** v. 125, p. 1028-1032. 1998.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**. v. 397, n. 10269. 2020.

WAN, S. *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. **J Med Virol**. v. 92, n.7, p. 797-806. 2020.

WANG, G.; WU, C.; ZHANG, Q.; *et al.* O nível de proteína C-reativa pode prever o risco de agravamento da COVID-19. **Open Forum Infect Dis**. v. 7, n.5, p. ofaa153. 2020. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.

WANG, S.; LIN, D.; YANG, X.; *et al.* Valor prognóstico da proteína C-reativa em pacientes com COVID-19. **Infect Dis**. v. 9, p. 2445-2453. 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040360.

WHO. **WHO COVID-19 dashboard**. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> . Acesso em: 12/02/2025.

WOOSTER, L. *et al.* Polymorphisms in the ACE2 Locus Associate with Severity of COVID-19 Infection. **medRxiv**. p. 1-8. 2020. doi: 10.1101/2020.06.18.20135152.

WORLDOMETER. Brazil. Disponível em: <https://www.worldometers.info/world-population/brazil-population/>. Acesso em: 16/02/2025.

WORLDOMETER. **Casos de coronavírus**. 2020. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 16/02/2025.

WU, Q.; ZHOU, L.; SUN, X. *et al.* Metabolismo lipídico alterado em pacientes recuperados de SARS doze anos após a infecção. **Sci Rep**. v. 7, p. 9110. 2017.

WU, Y. H. *et al.* The ACE2 G8790A Polymorphism: Involvement in Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Cerebral Stroke. **J Clin Lab Anal**. v. 31, n.2, p. 2017.

XIANG, H. X. *et al.* Renal dysfunction and prognosis of COVID-19 patients: a hospital-based retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**. v. 21, n. 1, p. 158. 2021. doi: 10.1186/s12879-021-05861-4.

XIAO, X. *et al.* The SARS-CoV S glycoprotein: expression and functional characterization. **Biochem Biophys Res Commun**. v. 312, n.4, p. 1159-64. 2003.

XIE, J.; COVASSIN, N.; FAN, Z.; *et al.* Associação entre hipoxemia e mortalidade em pacientes com COVID-19. **Mayo Clin Proc**. v. 95, n. 6, p. 1138-1147. 2020. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.

XU, E.; XIE, Y.; AL-ALY, Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. v. 11, n.2, p. 120-128. 2023.

YANG, J. *et al.* ACE2 correlated with immune infiltration serves as a prognostic biomarker in endometrial carcinoma and renal papillary cell carcinoma: implication for COVID-19. **Aging (Albany NY)**. v. 12, n.8, p. 6518-6535. 2020.

YANG, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis**. v. 94, p. 91-95. 2020.

- YANG, J. K. *et al.* Níveis de glicose plasmática e diabetes são preditores independentes de mortalidade e morbidade em pacientes com SARS. **Diabet Med.** v. 23, p. 623-62. 2006.
- YANG, M. *et al.* The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: A meta-analysis involving 14,122 patients. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** v. 16, n.4, p. 1240-4. 2015.
- YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med.** v. 8, n.5, p. 475-481. 2020.
- YI, C. E. *et al.* Single amino acid substitutions in the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein determine viral entry and immunogenicity of a major neutralizing domain. **J Virol.** v. 79, n.18, p. 11638-46. 2005.
- YIP, T. C. *et al.* Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. **Gut.** v. 70, n.4, p. 733-742. 2021.
- ZHANG, C.; SHI, L.; WANG, F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** v. 5, n.5, p. 428-430. 2020.
- ZHANG, J. J. *et al.* Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. **Allergy.** v. 76, n.2, p. 533-550. 2021.
- ZHANG, Y. *et al.* Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. **Liver International.** v. 40, n.9, p. 2095-2103. 2020.
- ZHAO, B. *et al.* Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. **Protein & Cell.** v. 11, n.10, p. 771-775. 2020.
- ZHAO, D. *et al.* A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. **Clinical Infectious Diseases.** v. 71, n.15, p. 756-761. 2020.
- ZHAO, X. *et al.* The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. **Front Endocrinol (Lausanne).** v. 14, p. 2023.
- ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet.** v. 395, n.10229, p. 1054-1062. 2020.
- ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; *et al.* Um surto de pneumonia associado a um novo coronavírus de provável origem em morcego. **Natureza,** v. 579, p. 270-273. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Prof^ª. Dr^ª. Fabiane Gomes de Moraes Rego, Prof. Dr. Geraldo Picheth, Prof^ª. Dr^ª. Izabella Castilhos Ribeiro dos Santos Weiss e Prof^ª. Dr^ª. Mauren Isfer Anghebem do Departamento de Análises Clínicas, Prof. Dr. Luciano Fernandes Huergo do setor Litoral, Prof. Dr. Rodrigo Arantes Reis do Departamento de Biologia Celular, Claudia Dib da Costa funcionária do Hospital do Trabalhador, Dr^ª. Gislaine Custódio e Dr. Samuel Ricardo Comar funcionários do Complexo Hospital de Clínicas, Ademir Luiz do Prado, Adriana Teleginski, Bruna Rodrigues Martins, Christiane Mayrhofer Grocoske de Lima, Graciele Cristiane More Manica, Liana Signorini, Louryana Padilha Campos, Mateus Santana Lopes, Patricia Sthefani Calixto, Thanise Pitelli de Nigro, Susan Webber de Souza, Susane Ribeiro de Lima, Waldemar Volanski e Yasmin Neiva Tomaz da Silva discentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você a participar de um estudo intitulado “COVID-UFPR: diagnóstico imunológico e biomarcadores para triagem e monitoramento”, que vai avaliar o seu perfil bioquímico (dosagens no sangue como colesterol, glicose, proteínas, entre outras), molecular (estudo no DNA) e teste sorológico para COVID-19 para buscar novos métodos laboratoriais para o diagnóstico desta infecção, auxiliando na limitação da propagação do vírus, o que contribui para o tratamento com maior eficácia dos doentes, em especial àqueles que desenvolvem infecções graves ou que apresentem outras doenças crônicas como o diabetes.

a) O objetivo desta pesquisa é identificação parâmetros clínicos, bioquímicos e sorológicos que possam prever a severidade dos pacientes com COVID-19 e avaliar os aspectos genéticos (aqueles relacionados ao DNA) envolvidos no desenvolvimento do COVID-19 para uma melhor compreensão desta doença. Todos os parâmetros mencionados que indicam uma função biológica são chamados de “biomarcadores”. Pesquisas como esta podem ajudar no desenvolvimento de novas metodologias (testes de laboratório) de diagnóstico (identificar pessoas doentes) e tratamento.

b) Caso você concorde em participar da pesquisa, não será submetido a nenhum procedimento diferente aquele solicitado pelo seu médico. As amostras e dados como (resultados dos exames laboratoriais, idade, sexo) serão obtidos no banco de dados do Laboratório Municipal de Curitiba, Hospital do Trabalhador, do Complexo Hospital de Clínicas, ou da Seção de Atenção e Promoção de Saúde (SAPS) da UFPR. Para deixar claro, você irá fazer seus exames sem que nada seja modificado ou adicionado ao seu pedido de exames.

c) Para tanto quando você comparecer nas () Unidades de Saúde Vila Leão, () Unidade de Saúde Vila Feliz, no () Hospital do Trabalhador, no () Complexo Hospital de Clínicas, ou junto aos () Laboratórios da UFPR cadastrados para realização de testes moleculares de COVID-19, para a coleta do seu exame agendado pelo seu médico e apresentar no mínimo 18 anos de idade, vamos convidá-lo para participar do nosso projeto enquanto aguarda pelo seu atendimento, não sendo necessário tempo adicional além daquele que disponibilizou para fazer seus exames de rotina. Não haverá necessidade de coleta específica para a pesquisa, pois após sua amostra de sangue ser processada (analisada) pelo Laboratório será entregue a nós. Para deixar claro, para sua participação na pesquisa, não será necessário quaisquer deslocamentos ou tempo adicional.

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica]

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica]

Orientador [rubrica]

CAAE: 43948621.7.0000.0102 Parecer nº: 4.693.314

d) É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado ao convite de participar da pesquisa. Esteja certo de que se recusar a participar da pesquisa, não haverá nenhuma consequência ou quaisquer problemas agora ou no futuro.

e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem se relacionar com o constrangimento (aborrecimento, incômodo) pela abordagem de nossa equipe. Para evitar isso, procuraremos um local apropriado e reservado para fazer o convite de modo a deixá-lo o mais confortável possível. A cor roxa na pele no local da coleta (hematomas) e irritação das vias aéreas pelo cotonete (swab) que possam ocorrer, serão informados e minimizados pelos profissionais treinados que realizarão a coleta de sua amostra.

f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são indiretos e para o futuro, como: 1) melhor conhecimento do perfil bioquímico (alterações no seu sangue), sorológico e molecular (no seu DNA) do COVID-19; 2) a expectativa do desenvolvimento de novos ensaios laboratoriais (novos testes) que permitam um melhor diagnóstico e tratamento da doença; 3) conscientização dos participantes das complicações que as pessoas estão sujeitas; 4) compreensão de que pessoas com diabetes deveriam ser reconhecidos como um grupo vulnerável para complicações da doença e estão em risco durante tempos de sistemas sociais perturbados.

g) Os pesquisadores prof^ª. Fabiane Gomes de Moraes Rego e prof. Geraldo Picheth, responsáveis por este estudo poderão ser localizados no Laboratório de Bioquímica Clínica - Prédio de Farmácia no Campus Botânico da Universidade Federal do Paraná, Rua Prefeito Lothário Meissner (Jardim Botânico), 632, e-mail: rego@ufpr.br e gpicheth@ufpr.br; telefone celular: (41) 999121721; telefone fixo: (41) 33604068 e (41) 33604067, no horário comercial de segunda-feira à sexta-feira para esclarecer eventuais dúvidas que a senhora possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

h) A sua participação neste estudo é voluntária (depende do seu desejo) e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento pelo Laboratório Municipal de Curitiba, pelo Hospital do Trabalhador, pelo Complexo Hospital de Clínicas, na vigilância epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Guaratuba ou junto aos laboratórios da UFPR está garantido e não será interrompido caso você desista de participar.

i) O material obtido – amostras biológicas – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será descartado ao término do estudo, dentro de 8 anos.

j) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (os pesquisadores do projeto), sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.**

K) Você terá a garantia de que quando os dados/resultados obtidos com este estudo forem publicados, não aparecerá seu nome e sim um código, preservando desta forma sua identidade.

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica]

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica]

Orientador [rubrica]

CAAE: 43948621.7.0000.0102 Parecer n0:

4.693.314

l) As despesas necessárias para a realização da pesquisa, como transporte e dosagens de biomarcadores não são de sua responsabilidade e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

m) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo e-mail cometica.saude@ufpr.br

e/ou telefone 41 - 3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h; o Comitê de Ética em Pesquisa CEPESH-SESA/HT, pelo e-mail cepht@sesa.pr.gov.br e/ou telefone 41 - 3212-5829, das 07:00h às 16:00h; o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR, pelo e-mail cep@hc.ufpr.br e/ou telefone 41 - 3360.1041, das 08:30h às 12:30h e das 13:00h às 14:00h; o Comitê de Ética em Pesquisa da SMS, pelo e-mail etica@sms.curitiba.pr.gov.br e/ou telefone 41 - 3360-4961, das 08:00h às 12:00h e das 13:30h às 17:00h. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim sem que esta decisão afete meu atendimento. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal

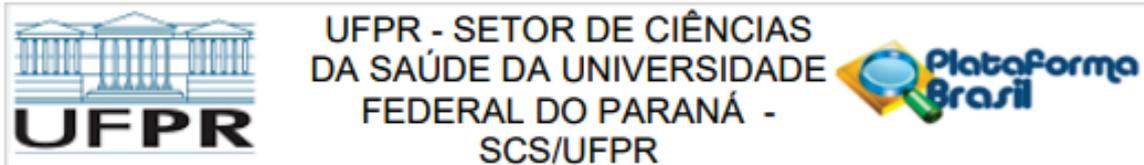
Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE

CAAE: 43948621.7.0000.0102

Parecer nº: 4.693.314

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – UNIVESIDADE FEDERAL DO PARANÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-UFPR: diagnóstico imunológico e biomarcadores para triagem e monitoramento

Pesquisador: Fabiane Gomes de Moraes Rego

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 43948621.7.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.693.314

Apresentação do Projeto:

Protocolo oriundo do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPR, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Fabiane Gomes de Moraes Rego e com colaboração de Prof. Dr. Geraldo Picheth, Profa. Dra. Izabella Castilhos Ribeiro dos Santos Weiss e Profa. Dra. Mauren Isfer Anghebem do Departamento de Análises Clínicas, Prof. Dr. Luciano Fernandes Huergo do setor Litoral, Prof. Dr. Rodrigo Arantes Reis do Departamento de Biologia Celular, Claudia Dib da Costa funcionária do Hospital do Trabalhador, Dra. Gislaíne Custódio e Dr. Samuel Ricardo Comar funcionários do Complexo Hospital de Clínicas, Ademir Luiz do Prado, Adriana Teleginski, Bruna Rodrigues Martins, Christiane Mayrhofer Grocoske de Lima, Graciele Cristiane More Manica, Liana Signorini, Louryana Padilha Campos, Mateus Santana Lopes, Patricia Sthefani Calixto, Thanise Pitelli de Nigro, Susan Webber de Souza, Susane Ribeiro de Lima, Waldemar Volanski e Yasmin Neiva Tomaz da Silva discentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Trata-se de um projeto amplo, com início previsto em Maio de 2021 e finalização em 2029.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar e avaliar marcadores para o diagnóstico da COVID-19, utilizando parâmetros laboratoriais, sorológicos e moleculares, na presença e ausência de comorbidades, em indivíduos

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

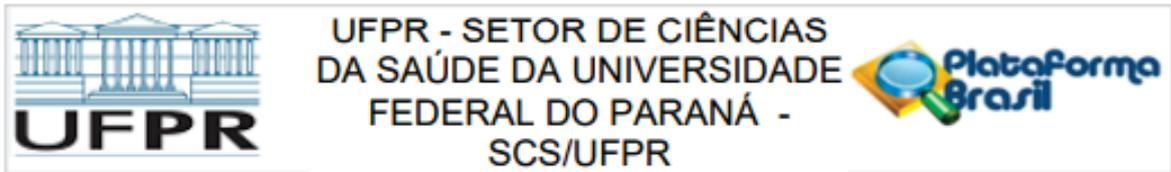
UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.693.314

assintomáticos e na fase aguda e severa do processo patológico.

1.1. Objetivo Geral

Determinar a sensibilidade e especificidade de conjunto de reagentes para diagnóstico imunológico (kits diagnósticos) e identificar marcadores laboratoriais e moleculares para triagem e monitoramento de pacientes com COVID-19, em fase inicial e na fase severa do processo patológico.

1.2 Objetivos Específicos

- Selecionar amostras, com dados antropométricos, de soro/plasma/sangue total/swab de pacientes positivos para a COVID-19 com sintomatologia pobre ou assintomáticos, e pacientes com elevada severidade na presença e ausência de comorbidades;
- Selecionar amostras de indivíduos negativos (grupo controle) para COVID-19 pareados em idade e gênero com o grupo positivo na presença e ausência de comorbidades;
- Quantificar nos indivíduos em estudo marcadores de processos inflamatórios, perfil lipídico, perfil glicêmico, função renal e perfil sorológico na busca de marcadores para COVID-19;
- Determinar e avaliar perfil molecular nos indivíduos em estudo com a genotipagem de polimorfismos relacionados à resposta imune e severidade de doenças pulmonares buscando associação com a susceptibilidade para COVID-19, ou com a severidade da infecção;
- Aplicar aos dados obtidos, análises de bioinformática para buscar identificação da presença da COVID-19 ou monitorar a severidade do processo patológico, como redes neurais, k-means, regressão logística, clusterização, e outras ferramentas apropriadas;
- Desenvolver ao sistema de saúde pública (SUS), programa de computador (software/aplicativo) com base nas análises desenvolvidas para identificação da COVID-19 ("segunda opinião"), na condição que a proposta apresentada permita a discriminação da patologia;
- Desenvolver e validar testes diagnósticos imunológicos para COVID-19 utilizando proteínas recombinantes, desenvolvido na UFPR, em amostras de biológicas.
- Relacionar os resultados dos testes imunológicos com as análises dos biomarcadores em estudo na busca de maximização do diagnóstico e estratificação do risco para COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Informam os pesquisadores: "Como benefícios, observa-se o impacto que a identificação de um marcador poderá contribuir para um maior conhecimento do perfil genético da população estudada. Este fato é relevante para a comunidade científica e a população no geral. Vale destacar que poucos estudos com este enfoque estão descritos na população brasileira, poderá mudar a

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

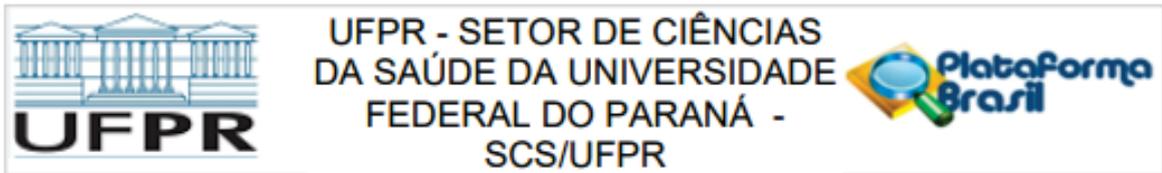
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.693.314

realidade atual trazendo mais informações, benefícios e estimulando políticas de saúde públicas neste país". "O projeto de pesquisa em questão prevê para os pacientes, algum desconforto inerente à punção venosa e a coleta de amostra do trato respiratório superior com swab. Contudo tanto a punção sanguínea, como a coleta através de swab não serão obtidas especificamente para o projeto em tela, que utilizará amostras coletadas dos exames laboratoriais realizados no Laboratório Municipal de Curitiba, no Complexo Hospital de Clínicas, no Hospital do Trabalhador e nos laboratórios da UFPR que realizam de testes moleculares de COVID-19. Todas as amostras serão demandadas da necessidade clínica do paciente ou do sistema de saúde pública. Pequenos riscos associados à coleta de sangue e de amostra do trato respiratório superior com swab, tais como: hematomas e irritações locais".

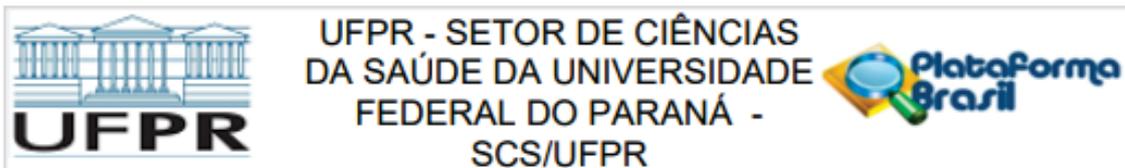
"As amostras obtidas junto a SAPS – UFPR – Litoral será realizada usando lancetas estéreis para obtenção de um pequeno volume de sangue capilar, podendo haver apenas um pequeno desconforto inerente a picada do dedo, mas que não está atrelado a complicações"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, detalhado, muito amplo e extenso em termos de período de execução - desde aprovação pelo CEP - 2021 até 2029.

O estudo tem uma proposta inovadora de buscar desenvolver um método diagnóstico usando partículas magnéticas para detecção de antígenos virais em amostras de swab de pacientes positivos para COVID-19. Amostra: Amostras de soro, plasma, sangue total e swab de 3000 indivíduos (n=3.000), sendo classificados em indivíduos com teste positivo para COVID-19 sem comorbidades associadas (n=500), com teste positivo para COVID-19 com diabetes (n=500), com teste positivo para COVID-19 com hipertensão (n=500), com teste negativo para COVID-19 sem comorbidades associadas (n=500), com teste negativo para COVID-19 com diabetes (n=500) e com teste positivo para COVID-19 com hipertensão (n=500) serão estudados.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.693.314

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas. Protocolo em condições de aprovação.

Favor inserir em seu TCLE e TALE o número do CAAE e o número do Parecer de aprovação, para que possa aplicar aos participantes de sua pesquisa, conforme decisão da Coordenação do CEP/SD de 13 de julho de 2020.

Após o isolamento, retornaremos à obrigatoriedade do carimbo e assinatura nos termos dos novos projetos.

Qualquer dúvida, retornar e-mail ou pelo WhatsApp 41-3360-7259.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1707952.pdf	28/04/2021 20:50:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	R2TCLECorrigido.docx	28/04/2021 20:50:23	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	R2CartaRespostaPendencias.docx	28/04/2021 20:50:02	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AutorizacaoManipulacaoDadosArquivo_CHTCorrigido.pdf	19/04/2021 16:35:39	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_CHT	19/04/2021	Fabiane Gomes de	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

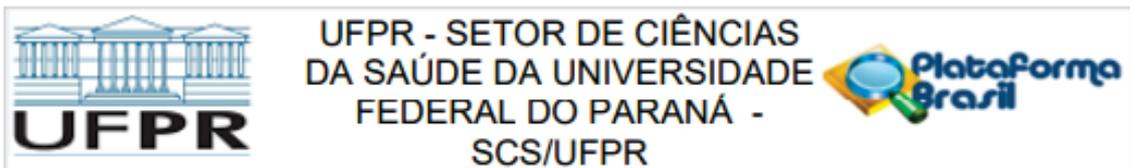
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -
SCS/UFPR

Continuação do Parecer: 4.693.314

Outros	Corrigido.pdf	16:34:34	Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_CHCC orrigido.pdf	19/04/2021 16:34:11	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECorrigido.docx	19/04/2021 16:32:40	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisaCorrigido.docx	19/04/2021 16:32:19	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CartaRespostaPendencias.docx	19/04/2021 16:31:50	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/03/2021 13:39:58	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.docx	02/03/2021 13:39:47	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	TermoSolicitacaoUsoProtuariosPesquisa .pdf	02/03/2021 13:38:47	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	RequerimentoApreciacaoProjeto_SMS.p df	01/03/2021 14:34:41	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	Orcamento_SMS.pdf	01/03/2021 14:33:23	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CurriculoPesquisadores_SMS.pdf	01/03/2021 14:32:10	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	Cronograma_SMS.pdf	01/03/2021 14:31:14	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	TermoConfidencialidadeDados_SMS.pdf	01/03/2021 14:29:58	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	InstrumentoDePesquisia_SMS.pdf	01/03/2021 14:28:42	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DecalacaoAusenciaConflitoInteresse_S MS.pdf	01/03/2021 14:26:49	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoAusenciaCustos_SMS.pdf	01/03/2021 14:25:34	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoAusenciaCustos_CHC.pdf	01/03/2021 14:25:00	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AutorizacaoParaManipulacaoDosDados SMS.pdf	01/03/2021 14:20:35	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AutorizacaoParaManipulacaoDosDados CHC.pdf	01/03/2021 14:19:56	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_SMS.p df	01/03/2021 14:17:15	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_HT.	01/03/2021	Fabiane Gomes de	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

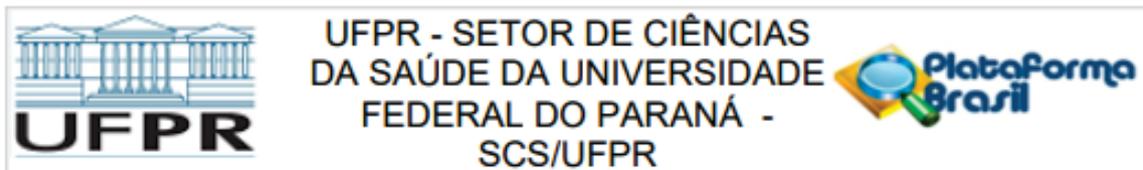
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.693.314

Outros	pdf	14:15:54	Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_CHC.pdf	01/03/2021 14:15:19	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	TermoDeGuardaDeMaterialBiologico.pdf	01/03/2021 14:14:13	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoDeCompromissoDaEquipeDa Pesquisa.pdf	01/03/2021 14:13:16	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_CHC_ Laboratorio.pdf	01/03/2021 14:11:00	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_CHC_ DC.pdf	01/03/2021 14:10:29	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_CHC_ DADT.pdf	01/03/2021 14:09:50	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoCienciaInteresseCampoPesq uisa_SMS.pdf	01/03/2021 14:08:32	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaDaInstituicaoCoparticant e_CHC.pdf	01/03/2021 14:05:07	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaDaInstituicaoCoparticant e_HT.pdf	01/03/2021 14:04:31	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_SAPS .pdf	01/03/2021 14:03:09	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AnaliseMeritoCientifico.pdf	01/03/2021 14:01:18	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ExtratoAta.pdf	01/03/2021 14:00:09	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CartaEncaminhamentoPesquisador.pdf	01/03/2021 13:59:31	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CheckList.pdf	01/03/2021 13:55:58	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	01/03/2021 12:14:38	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 05 de Maio de 2021

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

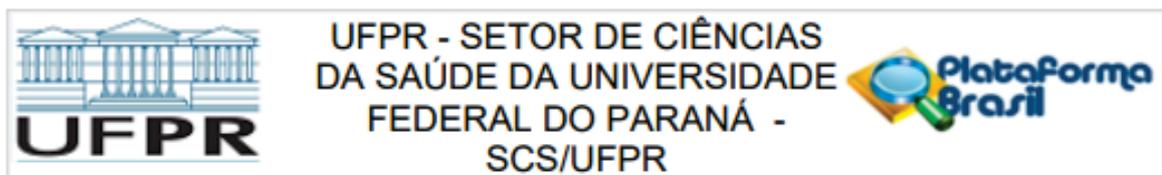
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.693.314

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – HOSPITAL DO TRABALHADOR/PR



**HOSPITAL DO
TRABALHADOR/SES/PR**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-UFPR: diagnóstico imunológico e biomarcadores para triagem e monitoramento

Pesquisador: Fabiane Gomes de Moraes Rego

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 43948621.7.3003.5225

Instituição Proponente: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.765.678

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com respostas às pendências levantadas no parecer 4.709.286, de 13 de maio de 2021. O projeto é proposto pela UFPR e envolve a análise de exames bioquímicos, moleculares e sorológicos acerca do COVID-19. Já foi aprovado pelo CEP da instituição proponente.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a sensibilidade e especificidade de conjunto de reagentes para diagnóstico imunológico (kits diagnósticos) e identificar marcadores laboratoriais e moleculares para triagem e monitoramento de pacientes com COVID-19, em fase inicial e na fase severa do processo patológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados no parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Bastante pertinente e interessante no contexto atual de pandemia pelo COVID-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e válidos.

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41			
Bairro: Novo Mundo		CEP: 81.050-000	
UF: PR	Município: CURITIBA		
Telefone: (41)3212-5829	Fax: (41)3212-5709	E-mail: cepht@sesa.pr.gov.br	



HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 4.765.678

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sobre as pendências levantadas no parecer anterior (respondidas conforme carta-resposta da pesquisadora):

1. Explicitar a forma de armazenamento das amostras no longo prazo; foi explicado o processo de armazenamento no biorrepositório da UFPR (pendência atendida).
2. Explicitar o modo de seleção dos pacientes classificados como graves no Complexo Hospitalar do Trabalhador e como se dará o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido (incluindo os casos em que os participantes estejam impossibilitados de consentir); foi explicado que os pacientes graves são aqueles que necessitaram de intubação. Sobre o processo de consentimento esclarecido, a autora esclarece que vai seguir "as diretrizes preconizadas no Hospital do Trabalhador". Embora esta resposta seja inespecífica, tendo em vista a importância da pesquisa e o fato de já ter sido aprovada no CEP da instituição de origem consideramos que esta pendência também foi atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Relembramos os autores que devem ser seguidas as determinações da resolução 466/2012 e da norma operacional 01/2013 do CNS. Assim, é responsabilidade do pesquisador encaminhar como NOTIFICAÇÃO os seguintes documentos:

- Relatórios parciais (semestrais), se for o caso
- Relatório final
- O trabalho concluído (publicação, anais de congresso, etc)
- Comunicação de eventos adversos (se houver)
- Comunicação de início do trabalho e término do mesmo

Alterações no projeto (inclusive em relação à equipe de pesquisa) devem ser submetidos como EMENDA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1749016.pdf	22/05/2021 18:33:36		Aceito
Outros	CartaRespostaPendenciasHT.docx	22/05/2021 18:32:43	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41
Bairro: Novo Mundo **CEP:** 81.050-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 4.765.678

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	R2TCLECorrigido.docx	28/04/2021 20:50:23	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	R2CartaRespostaPendencias.docx	28/04/2021 20:50:02	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AutorizacaoManipulacaoDadosArquivo_CHTCorrigido.pdf	19/04/2021 16:35:39	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_CHTCorrigido.pdf	19/04/2021 16:34:34	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_CHCCorrigido.pdf	19/04/2021 16:34:11	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECorrigido.docx	19/04/2021 16:32:40	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisaCorrigido.docx	19/04/2021 16:32:19	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CartaRespostaPendencias.docx	19/04/2021 16:31:50	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/03/2021 13:39:58	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.docx	02/03/2021 13:39:47	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	TermoSolicitacaoUsoProtuariosPesquisa.pdf	02/03/2021 13:38:47	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	RequerimentoApreciacaoProjeto_SMS.pdf	01/03/2021 14:34:41	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	Orcamento_SMS.pdf	01/03/2021 14:33:23	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CurriculoPesquisadores_SMS.pdf	01/03/2021 14:32:10	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	Cronograma_SMS.pdf	01/03/2021 14:31:14	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	TermoConfidencialidadeDados_SMS.pdf	01/03/2021 14:29:58	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	InstrumentoDePesquisia_SMS.pdf	01/03/2021 14:28:42	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DecalracaoAusenciaConflitoInteresse_SMS.pdf	01/03/2021 14:26:49	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoAusenciaCustos_SMS.pdf	01/03/2021 14:25:34	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoAusenciaCustos_CHC.pdf	01/03/2021	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41
Bairro: Novo Mundo **CEP:** 81.050-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 4.765.678

Outros	DeclaracaoAusenciaCustos_CHC.pdf	14:25:00	Moraes Rego	Aceito
Outros	AutorizacaoParaManipulacaoDosDados SMS.pdf	01/03/2021 14:20:35	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AutorizacaoParaManipulacaoDosDados CHC.pdf	01/03/2021 14:19:56	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_SMS.pdf	01/03/2021 14:17:15	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_HT.pdf	01/03/2021 14:15:54	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoDadosArquivo_CHC.pdf	01/03/2021 14:15:19	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	TermoDeGuardaDeMaterialBiologico.pdf	01/03/2021 14:14:13	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoDeCompromissoDaEquipeDa Pesquisa.pdf	01/03/2021 14:13:16	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_CHC_Laboratorio.pdf	01/03/2021 14:11:00	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_CHC_DC.pdf	01/03/2021 14:10:29	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_CHC_DADT.pdf	01/03/2021 14:09:50	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	DeclaracaoCiencialInteresseCampoPesquisa SMS.pdf	01/03/2021 14:08:32	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaDaInstituicaoCoparticant e CHC.pdf	01/03/2021 14:05:07	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaDaInstituicaoCoparticant e HT.pdf	01/03/2021 14:04:31	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ConcordanciaServicosEnvolvidos_SAPS.pdf	01/03/2021 14:03:09	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	AnaliseMeritoCientifico.pdf	01/03/2021 14:01:18	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	ExtratoAta.pdf	01/03/2021 14:00:09	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CartaEncaminhamentoPesquisador.pdf	01/03/2021 13:59:31	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito
Outros	CheckList.pdf	01/03/2021 13:55:58	Fabiane Gomes de Moraes Rego	Aceito

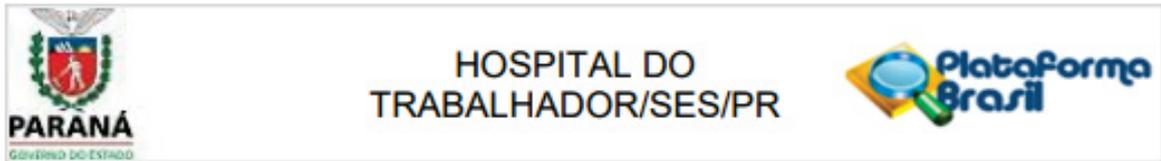
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41
Bairro: Novo Mundo **CEP:** 81.050-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



Continuação do Parecer: 4.765.678

CURITIBA, 10 de Junho de 2021

Assinado por:
FABIO TERABE
(Coordenador(a))

Endereço: Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41
Bairro: Novo Mundo **CEP:** 81.050-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3212-5829 **Fax:** (41)3212-5709 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br