

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular**

Victoria Frigerio Bonifácio

**AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE DÍMERO-D E O IMPACTO DE  
POLIMORFISMOS NOS GENES *F3*, *F5* E *FGA* NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES  
HOSPITALIZADOS COM COVID-19**

Belo Horizonte

2024

Victória Frigerio Bonifácio

**AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE DÍMERO-D E O IMPACTO DE  
POLIMORFISMOS NOS GENES *F3*, *F5* E *FGA* NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES  
HOSPITALIZADOS COM COVID-19**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Molecular, área de concentração em Medicina Molecular.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Bastos Rodrigues

Belo Horizonte  
2024

Bonifácio, Victoria Frigerio.  
B715a Avaliação da concentração de Dímero-D e o impacto de polimorfismos nos Genes F3, F5 E FGA no prognóstico de pacientes hospitalizados com COVID-19 [recurso eletrônico]. / Victoria Frigerio Bonifácio. - - Belo Horizonte: 2024. 64f.: il.  
Formato: PDF  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Luciana Bastos Rodrigues.  
Área de concentração: Medicina Molecular.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Produtos de Degradação da Fibrina e do Fibrinogênio. 3. Biomarcadores. 4. Estudos de Associação Genética. 5. SARS-CoV-2. 6. Dissertação Acadêmica. I. Rodrigues, Luciana Bastos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 506



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR  
**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Realizou-se, no dia 30 de abril de 2024, às 09:00 horas on-line, a defesa de dissertação, intitulada **AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE DÍMERO-D E O IMPACTO DE POLIMORFISMOS NOS GENES F3, F5 e FGA NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19**, apresentada por **VICTORIA FRIGÉRIO BONIFACIO**, número de registro 2021698372, graduada no curso de BIOMEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, à seguinte Comissão Examinadora: **Profa. Luciana Bastos Rodrigues- Orientador (UFMG)**, **Prof. Rodrigo Nicolato (UFMG)**, **Prof. Luiz Armando Cunha de Marco (UFMG)**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 30 de abril de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Armando Cunha de Marco, Professor do Magistério Superior**, em 15/05/2024, às 12:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Nicolato, Professor do Magistério Superior**, em 15/05/2024, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Bastos Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 16/05/2024, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3203843** e o código CRC **2F50B0EB**.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus, pois toda força que me trouxe até aqui é uma dádiva concebida por Ele, que me sustentou nos momentos em que eu acreditei não ter mais forças e que me capacitou quando eu acreditei que não fosse capaz. Para a Sua glória este sonho se torna realidade. Obrigada, Jesus, por conduzir os meus caminhos e por não me deixar desistir dos meus sonhos.

Aos meus pais Taciane e Walerson, minha avó Conceição, minha tia Alcina e Marcionilla, meu tio Wesley, meu namorado Willian e minhas amigas, especialmente a Ana Clara, por serem meu alicerce. Devo a vocês todo incentivo, amparo, consolo e apoio diários que foram fundamentais para que eu conseguisse chegar até aqui.

A Dra. Franciele Bianchi, por ter sido a minha primeira incentivadora a trilhar este caminho quando eu era apenas uma aluna da iniciação científica.

As Professoras da graduação, Cristina Souza e Eralda Luiza, por serem grandes inspirações para mim.

À minha orientadora, Luciana Bastos Rodrigues, por confiar e acreditar em meu trabalho e por me acolher no laboratório de Medicina Molecular.

Ao professor, Luiz Armando De Marco, por sempre compartilhar seu conhecimento e por todos os conselhos semanais.

Ao professor, Renan P. de Souza, pela confiança e por toda ajuda prestada sempre que solicitado.

Ao João Locke, por acreditar no meu potencial, por sua incalculável ajuda, por compartilhar seu vasto conhecimento e por sua constante disposição e infinita paciência nos momentos que foram mais desafiadores.

Aos colegas do laboratório de Medicina Molecular pelas palavras de apoio nos momentos mais difíceis, especialmente à Bianca, Rayane, Yasmim, Bernardo, Heloisa e Hortênsia. A ajuda de vocês foi fundamental para o meu trabalho.

“Ensinar é um exercício de imortalidade.  
De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela  
magia da nossa palavra. O professor assim, não morre jamais.”

Rubem Alves

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 pertencente à família Coronaviridae. O prognóstico desta doença é bem heterogêneo e os casos variam desde assintomáticos a casos mais graves, podendo levar a óbito. O aumento nos níveis de dímero-D circulante em pacientes que necessitaram de hospitalização sugere uma desregulação da cascata de coagulação causada pelo vírus. Este estudo teve como objetivo analisar polimorfismos relacionados a coagulação e sua associação com a gravidade da COVID-19, bem como investigar a correlação com os níveis elevados de dímero-D. Avaliamos os polimorfismos *rs13109457*, *rs12029080* e *rs6687813*, presentes nos genes *FGG*, *FGA*, *F3*, *F5* e *Z99572.1*, em uma amostra com 217 pacientes, todos hospitalizados no período de julho de 2020 a março de 2022 no Hospital Eduardo de Menezes. Os modelos de codominância e dominância do alelo A para o polimorfismo *rs6687813* e o tempo médio de hospitalização foram significativos. Evidenciando que os indivíduos com o genótipo C/C apresentaram um tempo médio de hospitalização mais longo ( $p=0.04$  e  $p=0.02$ , respectivamente). O modelo recessivo para o alelo A do polimorfismo *rs13109457* também se mostrou significativo para a duração da hospitalização ( $p=0.04$ ). Pacientes que foram a óbito apresentaram mediana de idade menor em comparação aos sobreviventes ( $p=0.02$ ). O ano de coleta se mostrou significativo para o uso de ventilação mecânica ( $p=0.04$ ), assim como 71% dos indivíduos autodeclarados pardos que precisaram de suporte ventilatório ( $p=0.02$ ). Os resultados deste estudo demonstram a importância do monitoramento genético para a identificação prévia de pacientes com maior risco de mau prognóstico. Estudos sobre a evolução da doença são importantes para analisar a progressão e disseminação da doença fornecendo respostas para questões de saúde pública.

**Palavras-chave:** covid-19; dímero-d; gravidade; biomarcadores; genética de associação; sars-cov-2.

## ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, part of the family Coronaviridae. Disease prognosis is very heterogeneous and the cases vary from asymptomatics to very serious, which can lead to death. The rise on the D-dimer levels in patients that needed hospitalization suggests a dysregulation of the coagulation cascade caused by the virus. This study aimed to analyze the polymorphisms related to the coagulation and its association with COVID-19 severity, as well as investigate the correlation with the elevated D-dimer levels. We had evaluated the polymorphisms *rs13109457*, *rs12029080* and *rs6687813*, present in the genes *FGG*, *FGA*, *F3*, *F5* and *Z99572.1* in a sample of 217 patients, all hospitalized in the period between 2020 July and 2022 March in the Eduardo Menezes Hospital. The models of codominance and dominance of the allele A for the polymorphism *rs6687813* and the average hospitalization time were significant. Highlighting that the individuals with the genotype C/C presented a longer average hospitalization time ( $p=0.04$  and  $p=0.02$ , respectively). The recessive model for the A allele of the *rs13109457* polymorphism also showed significant for the hospitalization time ( $p=0.04$ ). Patients who died showed median age lower than survivors ( $p=0.02$ ). The collected year showed significance for the mechanical ventilation use ( $p=0.04$ ), as well as 71% of the self-declared brown individuals that required ventilatory support ( $p=0.02$ ). The results of this study demonstrate the importance of genetic monitoring for the early identification of patients with higher risk of bad prognosis. Studies about the disease evolution are important to analyze the progression and dissemination of the disease providing answers for public health problems.

**Keywords:** covid-19; d-dimer; severity; biomarkers; genetic association; sars-cov-2.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula humana hospedeira .....	18
Figura 2 – Genes relacionados a coagulação durante a infecção pelo SARS-CoV-2 .....	26
Figura 3- Gráfico da discriminação alélica gerado pela genotipagem. ....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Primers utilizados para a genotipagem dos três polimorfismos. ....	30
Tabela 2- Características clínicas e epidemiológicas da amostra .....	32
Tabela 3 - Perfil clínico e associações dos pacientes com COVID-19.....	34
Tabela 4- Teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg entre casos e controles .....	37
Tabela 5- Modelos genéticos para o tempo de hospitalização; <i>rs6687813 F5, Z9957</i> .....	38
Tabela 6- Modelos genéticos para o tempo de hospitalização; <i>rs13109457 FGA/FG</i> .....	38
Tabela 7- Ancestralidade genômica da amostra .....	40
Tabela 8- Modelos genéticos para a necessidade de ventilação mecânica .....	59
Tabela 9- Modelos genéticos para óbito .....	59
Tabela 10- Modelos genéticos para a concentração de dímero-D .....	59
Tabela 11- Modelos genéticos para dias de hospitalização .....	60
Tabela 12- Modelos genéticos para a necessidade de ventilação mecânica .....	60
Tabela 13- Modelos genéticos para o óbito .....	60
Tabela 14- Modelos genéticos para a concentração de dímero-D .....	61
Tabela 15- Modelos genéticos para a necessidade de ventilação mecânica .....	61
Tabela 16- Modelos genéticos para a concentração de dímero-D .....	62

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Frequência genotípicas para os três polimorfismos em relação ao óbito.....	35
Gráfico 2 - Frequência genotípicas para os três polimorfismos em relação ao uso de ventilação mecânica.....	36
Gráfico 3- Tempo de hospitalização em um modelo de codominância.....	39
Gráfico 4- Proporções genômicas de ancestralidade.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEPH	Centro de Polimorfismo Humano
COVID-19	Doença por Coronavírus
CTSL	Catepsina-L
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IFN	Interferon
IL-6	Interleucina 6
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
Proteína S	Proteína Spike
RBD	Domínio receptor obrigatório
RT-PCR polimerase	Reação de transcriptase reversa combinada com reação em cadeia da
S1	Subunidade de ligação
S2	Subunidade 2
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF— $\alpha$	Fator de necrose tumoral- alpha
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VOC	Variantes de preocupação
VOI	Variantes como variantes de interesse
VUM	Variantes sob monitorização

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>15</b>
2.1 COVID-19	15
2.1.1 A família Coronaviridae	15
2.1.2 Propagação e transmissão	16
2.2 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	17
2.2.1 Variantes do SARS-CoV-2	19
2.2.2 Prevalência	20
2.3 DIAGNÓSTICO	21
2.4 PROGNÓSTICO	21
2.4.1 Biomarcadores laboratoriais	22
2.4.2 Vacinas	24
2.4.3 Impacto na saúde pública e na sociedade	24
2.5 BIOMARCADORES GENÉTICOS DA COVID-19	25
2.5.1 Genes candidatos deste estudo	25
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
<b>4. MÉTODOS</b>	<b>28</b>
4.1 PRINCÍPIOS ÉTICOS	28
4.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	28
4.3 DADOS ANALISADOS	28
4.4 ANÁLISE MOLECULAR	28
4.4.1 Coleta, inativação viral e transporte das amostras para extração de DNA	28
4.4.2 Extração do DNA	29
4.4.3 Genotipagem dos polimorfismos	29
4.5 DOSAGEM DE DÍMERO-D	30
4.6 ANÁLISE DE ANCESTRALIDADE	30
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>32</b>
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	32
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS	33
5.2.1 IDADE	33
5.2.2 SEXO	33
5.2.3 TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO	33

5.2.4 ANO DE COLETA.....	33
5.2.5 DISTRIBUIÇÃO POR ETNIA .....	33
5.2.6 COMORBIDADES .....	33
5.2.7 DOSAGEM DE DÍMERO-D .....	34
5.1 TESTE DE EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG.....	37
5.2 ANCESTRALIDADE.....	39
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>46</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença por Coronavírus (COVID-19) gerou preocupação a nível mundial, assim como outros surtos virais que também fizeram parte da história e causaram impactos significativos ao longo dos anos. Os últimos casos que chamaram atenção da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) foram: a pandemia de H1N1, a poliomielite, o Ebola e o Zika. Todos esses episódios possuem em comum a preocupação a nível internacional, e por isso, requerem recursos mundiais para minimizar o máximo possível as consequências geradas por estes vírus (Abdelrahman et al., 2020; Høiby, 2021). A COVID-19 impactou o mundo todo causando milhares de mortes e efeitos negativos em diferentes aspectos sociais, comportamentais e econômicos, principalmente nas classes sociais minoritárias, incluindo idosos, pessoas com baixa renda, afro-americanos e negros. Estes grupos foram associados à maior taxa de infecção e mortalidade (Borges & Crespo, 2020; Frydman et al., 2020).

Estudos prévios demonstraram que o dímero-D, um produto de degradação da fibrina, pode ser considerado um marcador prognóstico importante para pacientes com COVID-19. Seus níveis apresentam-se em concentrações elevadas em pacientes que necessitaram de hospitalização e cuidados intensivos. Valores acima de 2,0 µg/mL foram associados com maior risco de complicações e mortalidade, este aumento está relacionado a um estado de hipercoagulabilidade, motivo pelo qual tem sido considerado um marcador prognóstico da doença (Zhang et al., 2020).

Para este estudo, abordaremos os genes *FGG*, *FGA*, *F3*, *F5* e *Z99572.1*, envolvidos na cascata de coagulação, que, segundo estudos recentes, possuem relações com os níveis de dímero-D na circulação sanguínea. Os três principais polimorfismos presentes nestes genes que estão associados ao aumento nos níveis de dímero-D incluem: *rs13109457-A* (localização 4:154593727; *FGG*, *FGA*), *rs12029080-G* (localização 1:94587797; *F3*) e *rs6687813-A* (localização 1:169508336; *F5*, *Z99572.1*) (Abu-Farha et al., 2020).

A avaliação de alterações genéticas, fatores de coagulação e etnia podem auxiliar na classificação de risco dos pacientes, bem como na estratificação e no direcionamento terapêutico dos indivíduos acometidos pela doença. Por este motivo, estudos sobre o prognóstico da doença, assim como estudos envolvendo a evolução viral do patógeno, são essenciais para que possamos ser capazes de interferir tanto na progressão da COVID-19 quanto na disseminação do vírus, fornecendo respostas para questões de saúde pública.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 COVID-19

A COVID-19 é uma doença viral respiratória e infecciosa causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Os primeiros casos da doença por Coronavírus foram registrados em novembro de 2019 em Wuhan, na China. A dificuldade nas ações de contenção do vírus causador propiciou que este se disseminasse pelo mundo inteiro tornando a COVID-19 uma pandemia, assim declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (Umakanthan et al., 2020).

Alguns fatores facilitaram a propagação rápida da COVID-19. Dentre eles, destaca-se a globalização, pois a facilidade de deslocamento de pessoas entre diferentes locais do mundo em um curto período contribuiu para a rápida propagação da infecção em escala global (Lupu & Tiganasu, 2022). Em 11 de março de 2020, quatro meses após os primeiros casos terem sido registrados, a COVID-19 já contava com mais de 100.000 casos e 4.000 mortes em 114 países. Um mês depois, os números cresceram de forma exponencial atingindo 1.000.000 de casos e mais de 100.000 mortes (Yüce et al., 2021).

#### 2.1.1 A família *Coronaviridae*

O agente etiológico da COVID-19 pertence à família *Coronaviridae*, a qual é representada por vírus envelopados de RNA fita simples. Os coronavírus possuem os maiores genomas virais quando comparados a outros vírus de RNA, apresentando, dessa forma, grande variabilidade genética, o que impacta diretamente no surgimento de novas variantes, conforme foi observado durante a pandemia (Naqvi et al., 2020).

A família *Coronaviridae* se divide em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, onde os dois primeiros são os principais responsáveis por infecções em humanos. Sete coronavírus são conhecidos por infectar seres humanos, dentre eles o vírus responsável pela COVID-19, o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), que pertence ao gênero *Betacoronavirus* (Naqvi et al., 2020).

Outros vírus desta família foram responsáveis por episódios de surtos relevantes no decorrer dos anos, incluindo a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), causada pelo SARS-CoV, que, iniciou na China, infectando cerca de 8.000 pessoas entre os anos de 2002 e 2003 e que apresentou taxa de letalidade de 9,6%; a Síndrome Respiratória do Oriente Médio

(MERS) que iniciou em 2012, na Península Arábica, causada pelo MERS-CoV que infectou cerca de 2.500 pessoas, com taxa de letalidade próxima a 34% (Umakanthan et al., 2020).

Tendo em vista estes dados, é observado que a taxa de letalidade da doença causada pelo SARS-CoV-2 é relativamente baixa se comparada aos outros coronavírus pertencentes a família Coronaviridae. Atualmente, esta taxa pode variar de 1% a 3% a depender da região analisada, pois esta será influenciada por fatores diversos, como: demografia populacional e condições de acesso a saúde. No entanto, a rápida disseminação do vírus resultou em um número significativamente maior de óbitos, quando comparada as outras doenças causadas pelos Coronavírus, isto se deve a uma série de fatores presentes na COVID-19, como padrões socioeconômicos, falhas em medidas de contenção do vírus, falta de imunidade prévia da população, forma facilitada de propagação, entre outros (Abdelrahman et al., 2020).

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 gerou sobrecarga nos sistemas de saúde, e isto dificultou o seu controle. Esta sobrecarga tornou as desigualdades sociais ainda mais evidentes durante a pandemia, onde a exposição de grupos sociais desfavorecidos era maior devido às suas condições de trabalho, meios de transportes e tipos de moradia, o que dificultou a execução de medidas de prevenção como o distanciamento social (Orellana et al., 2021).

### ***2.1.2 Propagação e transmissão***

A propagação da doença pode ocorrer de forma direta e indireta, no período de incubação e por pacientes assintomáticos. Durante a pandemia, um terço dos infectados eram assintomáticos, dificultando ainda mais o controle do vírus, pois este perfil os torna transmissores em potencial, uma vez que não sabem que estão infectados e acabam transmitindo o vírus para outras pessoas, aumentando assim sua propagação (Oran & Topol, 2021).

Na transmissão direta, o contágio acontece entre indivíduo infectado e indivíduo saudável por meio da autoinoculação do vírus em membranas mucosas, quando o primeiro libera gotículas contendo partículas virais através da tosse, espirro, fala e por meio de partículas aerossóis suspensos no ar. Já o contágio de forma indireta acontece por meio do contato em superfícies contaminadas, quando o indivíduo infectado toca em superfícies, como objetos ou maçanetas e uma pessoa saudável se contamina ao tocar a superfície contaminada e posteriormente tocar a boca, nariz ou olhos (Umakanthan et al., 2020).

## 2.2 Fisiopatologia da COVID-19

Durante o processo de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, ocorre a endocitose do complexo receptor do vírus, que, uma vez dentro da célula consegue se replicar gerando novos RNAs virais intracelulares, os quais possuem a capacidade de infectar novas células do hospedeiro (Naqvi et al., 2020).

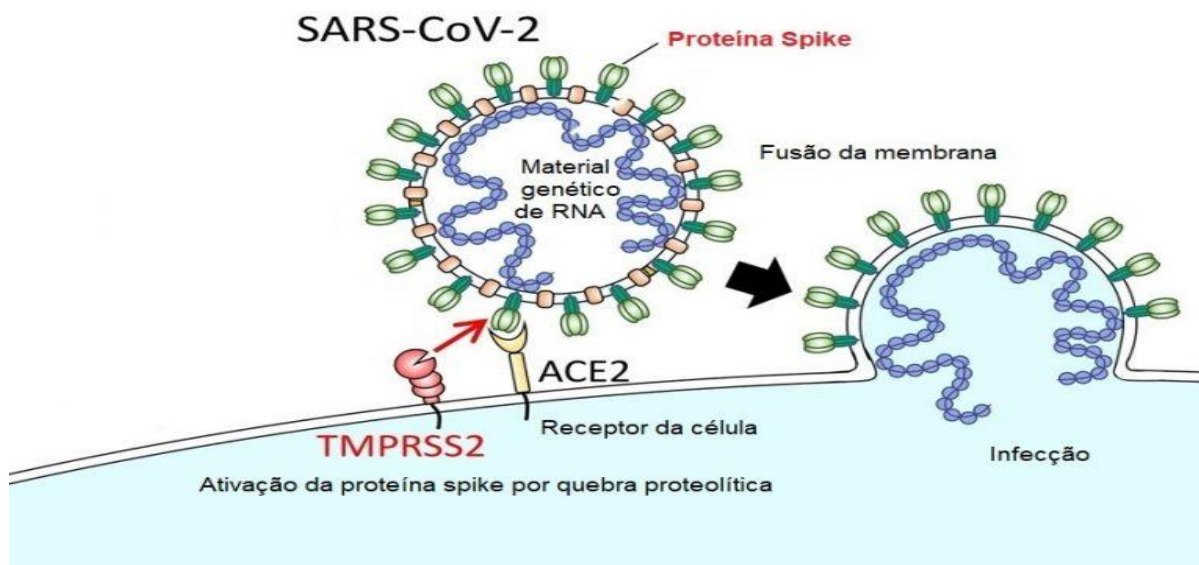
Neste processo, o vírus SARS-CoV-2 estabelece interações com os receptores das células do hospedeiro através da proteína Spike (Proteína S). Esta proteína é composta por glicanos que possuem duas funções: facilitar que os receptores de ligações fiquem arranjados de modo a favorecer a infecção do coronavírus na célula do hospedeiro e a outra de preservar a integridade estrutural do vírus dentro do hospedeiro. Cada monômero da proteína S é dividido em duas subunidades: subunidade de ligação (S1) e subunidade 2 (S2), sendo que a S1 está relacionada à interação da membrana da célula hospedeira com o vírus (Zhu et al., 2021).

A proteína S, possui um papel importante na patogenicidade da COVID-19, pois ela será responsável por estabelecer a interação viral. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) atua como principal receptor para a S1 na célula hospedeira. Na entrada do vírus, a S1 se liga à ACE2 da célula humana, acarretando a fusão viral. A ACE2 exerce importantes funções fisiológicas e pode ser encontrada no trato respiratório das células epiteliais dos pulmões, no trato gastrointestinal, vasos sanguíneos, coração e em outros tecidos do organismo humano (J. Zhang et al., 2021).

A ACE2 participa do sistema renina-angiotensina-aldosterona, atuando na regulação da pressão arterial e no equilíbrio eletrolítico. Quando a concentração de sódio está baixa, a pressão sanguínea diminui, levando a uma maior expressão de renina nas células renais. A renina irá converter o angiotensinogênio produzido pelo fígado que está na corrente sanguínea em angiotensina I. Esta sofrerá ação de quebra pela ACE1 nos pulmões, formando a angiotensina II, que possui ação de vasoconstrição. A ACE2 atua transformando a angiotensina II em angiotensina 1-7, que possui ação contrária à angiotensina II, causando a vasodilatação e a queda da pressão sanguínea. Além disso, a renina também possui atuação nas glândulas suprarrenais fazendo com que produzam aldosterona, que atua aumentando a reabsorção de sódio e de água nos rins acarretando a elevação da pressão sanguínea. O SARS-CoV-2 pode inibir a ação da ACE2, uma vez que se liga a ela, colaborando para uma desregulação da pressão sanguínea, podendo agravar os danos cardiovasculares nos indivíduos infectados (Verdecchia et al., 2020; Brojakowska et al., 2020).

Dentro da célula hospedeira, o vírus SARS-CoV-2 inicia a sua replicação por meio da tradução de proteínas que clivam o RNA mensageiro. As proteínas resultantes entram no núcleo da célula e impedem a saída dos RNAs que são produzidos no núcleo, fazendo com que haja a diminuição de expressão de proteínas celulares, promovendo a síntese de suas próprias proteínas. Desta forma, a maior parte dos RNAs e proteínas citoplasmáticas serão virais e serão clivadas pela protease. Uma vez dentro da célula, o vírus formará novas partículas virais, estas serão clivadas pela furina, permitindo sua externalização da célula por exocitose ou por meio de lisossomos, possibilitando assim que o vírus possa infectar novas células e perpetuar o ciclo de infecção. Estas interações entre o vírus e a célula hospedeira são fundamentais para que ocorra a replicação viral e a propagação da infecção (Wiersinga et al., 2020) (Figura 1).

**Figura 1 - Entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula humana hospedeira**



**FONTE:** Adaptado de Inoue & Yamamoto, 2020. The University of Tokyo

Assim como a ACE2, a furina, a cathepsina L (CTSL) e a TMPRSS2 desempenham papéis importantes na clivagem e ativação da proteína S. A furina é uma enzima que atua nos sítios de clivagem de proteínas precursoras e a TMPRSS2 atua na ativação de proteínas virais. Essas clivagens ocorrem primeiramente na junção S1 e S2 da proteína e logo após, a clivagem adicional no S2. A expressão de TMPRSS2 está ligada à captação da proteína S, pois a TMPRSS2 atua na clivagem do domínio receptor obrigatório (RBD) da proteína S, causando a exposição do peptídeo de fusão permitindo assim, a entrada do vírus na célula hospedeira (Bestle et al., 2020).

A cathepsina L (CTSL), enzima lisossômica, atua em processos fisiológicos e participa da clivagem da proteína S, permitindo assim a fusão e entrada do SARS-CoV-2 na célula

hospedeira, podendo servir de alternativa na clivagem proteolítica das proteínas virais na entrada celular (Gomes et al., 2020).

O prognóstico da COVID-19 é influenciado pela resposta imune do indivíduo infectado. A entrada viral do SARS-CoV-2 na célula hospedeira induz uma resposta imunológica, acarretando a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6). A produção dessas citocinas de forma excessiva tem consequências relevantes na evolução clínica da doença (Coomes & Haghbayan, 2020).

O interferon é uma glicoproteína produzida em resposta a presença de vírus no corpo do hospedeiro, porém o SARS-CoV-2 pode causar uma supressão de sua produção, acarretando desequilíbrio da resposta antiviral podendo ocasionar as complicações presentes no quadro grave da COVID-19 (Lopez et al., 2020).

A literatura sugere uma correlação entre o tipo sanguíneo dos indivíduos infectados e maior risco de mau prognóstico na COVID-19. Indivíduos com o tipo sanguíneo “A” têm demonstrado maior risco de desenvolvimento de complicações relacionadas à forma grave da doença. Esta associação pode ser explicada pela pré-disposição dos portadores do alelo “A” a doenças cardiovasculares, conforme tem sido relatado em vários estudos (Dai, 2020; Shokri et al., 2022a).

Já o tipo sanguíneo “O” está relacionado ao menor risco de gravidade da doença, de acordo com a literatura, indivíduos portadores deste alelo possuem níveis aumentados de IL-6 quando comparado aos outros tipos sanguíneos, o que pode estar associado a redução do risco de mau prognóstico na COVID-19 (Shokri et al., 2022). Isto pode ser atribuído à possível influência do tipo sanguíneo na manutenção do papel da ACE2 (Naitza et al., 2012).

### ***2.2.1 Variantes do SARS-CoV-2***

As variantes do SARS-CoV-2 possuem características e riscos específicos devido às mutações que o vírus sofreu ao longo da pandemia. O surgimento de diversas variantes se tornou frequente e necessitou de uma atenção especial dos órgãos mundiais (Fernandes et al., 2022).

Diante disso, para facilitar a comunicação e o rastreamento entre órgãos dos sistemas de saúde, a OMS considerou importante classificar as variantes do SARS-CoV-2 em três grupos: variantes de interesse (VOI), variantes de preocupação (VOC) e variantes sob monitorização (VUM).

As variantes VOI (Lambda e Mu) possuem mutações que podem impactar nas taxas de gravidade e mortalidade da COVID-19, enquanto as variantes VOC (Alpha, Beta, Gama, Delta e Ômicron), possuem mutações que podem estar relacionadas a um ou mais desfechos. Já as variantes VUM correspondem àquelas em que alterações genômicas podem ou não estar presentes (Zhou et al., 2022).

No Brasil, a variante Gama, identificada pela primeira vez em dezembro de 2020 em Manaus, foi responsável pelo principal pico de casos, espalhando-se rapidamente pelo país. A variante foi notificada à OMS em janeiro de 2021, pelo Japão, quando quatro viajantes brasileiros foram detectados ao viajarem para o país (Faria et al., 2021).

Segundo o boletim epidemiológico da OMS, em abril do mesmo ano, a variante brasileira já havia sido registrada em 43 países. (Naveca et al., 2021).

A variante Delta começou a se espalhar pelo sudeste brasileiro em abril de 2021, e já em agosto do mesmo ano já havia superado a variante Gama, porém não foram observados aumentos de casos e óbitos devido a esta nova predominância da variante Delta. Supõem-se que a vacinação em massa e a imunidade previamente adquirida de forma natural por uma parte da população, contribuíram de maneira positiva para que o número de casos e óbitos não aumentasse devido à circulação desta nova variante (Giovanetti et al., 2022).

A variante Delta possui mutações na proteína Spike que contribuem positivamente para o vírus, pois causam impactos na eficiência de sua transmissão. As mutações na proteína Spike facilitam a entrada do vírus no hospedeiro, tornando-o ainda mais transmissível. Essas mutações contribuíram para que a variante Delta se tornasse mais prevalente e contagiosa se comparada às outras variantes (Dhawan et al., 2022).

A variante Ômicron, identificada primeiramente na África do Sul em novembro de 2021, se espalhou por diversos países e em janeiro de 2022 foi responsável pela terceira onda de infecções no território brasileiro. Assim como a Delta, a Ômicron possui mutações na proteína Spike, que conferem maior resistência a anticorpos, além de maior potencial de transmissão (Scarpa et al., 2022).

### **2.2.2 Prevalência**

A prevalência da COVID-19 variou ao longo dos três anos de pandemia e alguns fatores interferiram diretamente nesta taxa, como: o início da vacinação, variantes em circulação e as medidas de saúde pública. É importante ressaltar que a prevalência também varia de acordo

com a região examinada, uma vez que as variantes circulantes eram diferentes em determinadas regiões do mundo. Devido à alta taxa de transmissibilidade da COVID-19 todos os países adotaram medidas para a contenção da propagação do vírus, dentre elas: o isolamento social no modo geral, fechamento temporário dos estabelecimentos não considerados serviços essenciais, isolamento de indivíduos infectados, uso obrigatório de máscara cobrindo boca e nariz, higienização frequente das mãos e superfícies usadas de forma compartilhada, restrições de portos e aeroportos e fechamento de fronteiras (Adil et al., 2021).

Mesmo com todos os esforços de contenção feitos pelas organizações mundiais e governos do mundo inteiro, a OMS registrou 771.679.618 casos confirmados e 6.977.023 óbitos no mundo até novembro de 2023. Já no Brasil, até essa data, foram registrados 37.721.749 casos e 704.659 óbitos.

### **2.3 Diagnóstico**

O diagnóstico da COVID-19 é realizado através de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). A partir de uma amostra de secreções respiratórias obtidas por swab nasal e nasofaríngeo é possível detectar o material genético do SARS-CoV-2 (Teymouri et al., 2021).

### **2.4 Prognóstico**

Na infecção pelo SARS-CoV-2, quando o hospedeiro é infectado, inicia-se a fase de incubação da doença, que dura entre dois e cinco dias, podendo chegar até 14 dias de duração (Guan et al., 2020).

Após a fase de incubação, acontece a manifestação inicial da doença que é caracterizada por sintomas mais leves. Posteriormente, a partir do sétimo dia, alguns indivíduos podem apresentar um agravamento dos sintomas, podendo até mesmo resultar em óbito (Berlin et al., 2020).

O prognóstico da COVID-19 é bem heterogêneo, e os sintomas variam amplamente entre os pacientes, sendo as formas leves e moderadas da doença as mais predominantes (Umakanthan et al., 2020). Em pacientes com manifestação leves, os sintomas mais comuns são: febre, tosse, cansaço, falta de ar, congestão nasal, cefaleia, dores no corpo, dor de garganta, sintomas gastrointestinais e perda de paladar. Entretanto, entre 10% e 15% dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 evoluem para a forma grave, caracterizada por sintomas como

falta de ar, perda de apetite e complicações como o comprometimento da função pulmonar, hepática, cardíaca, cerebral, do sistema de coagulação e dos rins. Frequentemente, esses pacientes necessitam de hospitalização e terapia ventilatória, tendo maior risco de óbito (Gallagher et al., 2020). Durante a pandemia, os casos leves eram tratados em domicílio para minimizar a sobrecarga do sistema de saúde e o contato com outros pacientes, a fim de reduzir o alastramento do vírus (Wiersinga et al., 2020). É importante destacar que diversas variáveis podem influenciar diretamente o desfecho da COVID-19, estando relacionadas a um pior prognóstico e maior risco de mortalidade, incluindo idade avançada e comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças trombolíticas (Da Silva et al., 2022).

#### ***2.4.1 Biomarcadores laboratoriais***

Biomarcadores são parâmetros utilizados para prever a progressão de um processo biológico normal ou patogênico. Diversos biomarcadores foram associados ao diagnóstico e prognóstico da COVID-19, pois se trata de uma doença infecciosa que induz respostas imunológicas desreguladas e exacerbadas. Desta forma, a abordagem de alguns biomarcadores que são utilizados como preditores de complicações é crucial, pois estes auxiliam na estratificação de risco dos pacientes hospitalizados com COVID-19. Entretanto, apesar de indicarem uma resposta inflamatória, eles não são específicos para a COVID-19 (Battaglini et al., 2022).

Entre os marcadores inflamatórios utilizados na COVID-19, destaca-se o dímero-D, a proteína C-reativa e a interleucina-6 (Bivona et al., 2021).

O dímero-D está associado a coagulação e hemostasia, função pulmonar e função cardiovascular. É um produto liberado após a quebra da fibrina realizada pela plasmina, no processo dissolução de coágulos sanguíneos, denominado fibrólise. O dímero-D circulante aumentado é proveniente de estados de hipercoagulabilidade e por isto é considerado um preditor de prognóstico grave na COVID-19, uma vez que isto demonstra a tentativa do organismo de conter o processo trombolítico em excesso formado pela fibrinólise. Portanto, o aumento da ativação de fibrinogênio leva a maior formação de fibrina, e como consequência ocorre a ativação da plasmina, que atua na dissolução da rede de fibrina, resultando em um aumento nos níveis de dímero-D. A dosagem do dímero-D é utilizada de forma rotineira em diagnósticos de casos tromboembólicos. Os pacientes acometidos pela COVID-19 têm demonstrado aumento

considerável na ocorrência de eventos trombóticos, levando a piora no quadro clínico do paciente (Sastry et al., 2022).

Alguns estudos mostram que pacientes que apresentam aumento de 3 a 4 vezes nos níveis de dímero-D na corrente sanguínea desenvolvem piora no quadro clínico da doença. Por este motivo, o controle de dosagem do nível de dímero-D nos pacientes hospitalizados pode ser útil para controle da doença e melhor manejo do paciente, visando contribuir para uma melhor sobrevida (Rostami & Mansouritorghabeh, 2020).

O nível de dímero-D é inespecífico, e seu aumento pode estar associado a diversos fatores como: inflamação, infecção, trauma e câncer. Desta forma, é necessária uma avaliação minuciosa dos dados clínicos do paciente hospitalizado para que seja correlacionado os níveis de dímero-D ao diagnóstico e prognóstico da COVID-19 (Lippi et al., 2023).

A proteína C-reativa está associada a função pulmonar, e assim como o dímero-D, é inespecífica para o diagnóstico da COVID-19. Trata-se de uma proteína de fase aguda que estará aumentada durante processos inflamatórios. Ela funciona como um marcador de inflamação e é regulada pela interleucina-6 (IL-6) (Pepys, 2021).

A IL-6, é uma das principais citocinas produzidas durante o processo inflamatório, atua na regulação da resposta imune e na indução da fase aguda da inflamação, podendo apontar um processo exacerbado de inflamação no paciente. O aumento de IL-6 pode ser indicativo de doenças inflamatórias crônicas e por tanto é considerada um preditor para insuficiência respiratória e falência múltipla dos órgãos (Yin et al., 2023; Smieszek et al., 2021).

Já entre os marcadores de lesões teciduais podemos citar a ferritina e a troponina. Ambos são importantes para avaliar o grau de impacto em diferentes órgãos e sistemas (Yong et al., 2023).

A ferritina é uma proteína de armazenamento do ferro produzida no fígado, também é uma proteína de fase aguda e por isto estará aumentada em casos de inflamações, infecções, doenças hepáticas e neoplasias, se tornando um marcador interessante para avaliação de casos graves e complicações na COVID-19 (Para et al., 2022).

Já a troponina, é uma proteína envolvida na regulação da contração muscular esquelética e cardíaca, é o marcador mais específico do miocárdio, e está aumentada em casos de comprometimento deste músculo cardíaco. A elevação dos níveis de troponina circulantes no sangue está relacionada a casos de septicemia, tromboembolismo pulmonar, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Portanto, pode estar associada a complicações cardiovasculares. Porém, é importante relatar que assim como os outros

marcadores citados, a dosagem de troponina não é um marcador específico da COVID-19 e pode ocorrer em situações diversas sendo necessário a interpretação de outros dados clínicos e laboratoriais (Piccioni et al., 2020).

#### **2.4.2 Vacinas**

Segundo a OPAS, atualmente, além das vacinas existentes aprovadas pela OMS, a instituição continua a avaliar outras vacinas que se encontram em testes clínicos e pré-clínicos. Entretanto, mesmo com uma grande variabilidade de vacinas existentes cerca de 3 bilhões de pessoas ainda estão sem acesso à vacinação e, portanto, expostos a maiores chances de contrair a COVID-19 em sua forma grave. A desigualdade social é mais uma vez evidenciada, já que mais de 70% da população africana não havia recebido nenhuma dose da vacina segundo dados das Nações Unidas publicados no final de 2022.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, já foram aplicadas mais de 518 milhões de doses de vacina contra o SARS-CoV-2. Em 2021, 75% das mortes registradas foram de pacientes que não tinham sido vacinados e os índices de óbito na população idosa não vacinada foram três vezes maiores do que na vacinada. Já nos indivíduos com idade inferior a 60 anos, o número de mortes foi 83 vezes maior nos indivíduos não imunizados. Estes dados sugerem que a vacinação desempenha um papel importante na redução da mortalidade (Passarelli-Araujo et al., 2022).

Com o surgimento das novas variantes circulantes, as vacinas tiveram a sua eficácia reduzida, principalmente no caso da variante Ômicron. As novas variantes têm demonstrado resistência aos anticorpos produzidos, porém, ainda assim a vacinação em massa tem sido associada a taxas mais baixas de mortalidade e de casos graves que necessitam de hospitalização (Fernandes et al., 2022; Zhou et al., 2022; Li et al., 2020).

#### **2.4.3 Impacto na saúde pública e na sociedade**

A ONU declarou o fim da COVID-19 como uma emergência de saúde pública em maio de 2023. Porém, seus impactos perduram até os dias de hoje em aspectos diversos, tanto na saúde pública quanto na sociedade. Dados da OPAS relatam que a pandemia afetou a saúde das pessoas de forma direta e indireta, com aumento de doenças e distúrbios mentais como depressão e ansiedade, queda na expectativa de vida e aumento da fome mundial. A pandemia também ameaçou o progresso de diversas doenças devido a interrupções causadas pelo

isolamento social e fechamento temporário dos estabelecimentos não considerados serviços essenciais, além da sobrecarga na saúde pública. Além disso, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), até junho de 2020, 716.372 empresas haviam encerrado suas operações.

## 2.5 Biomarcadores genéticos da COVID-19

Além de fatores ambientais e estruturais do vírus, a genética do hospedeiro também pode influenciar tanto na suscetibilidade quanto no prognóstico. Estudos de associação genética identificaram associação de polimorfismos nos genes *ACE2*, *ACE1*, *TMPRSS2*, *FURIN*, *IFITM3*, *LZTF1*, sistema *ABO*, *TYK2*, *MAPT*, *DPP9* e *IFNAR2* com diferentes desfechos clínicos da COVID-19.

Outros genes também foram associados com a susceptibilidade e prognóstico da doença, incluindo *PCDH7*, *FREMI*, *OLFM4* e *PTPRM* (Degenhardt et al., 2022). Polimorfismos nos genes *IFIH1*, *IFNAR2*, *TMPRSS2*, *TYK2* e *CXCR6*, também foram associados com mau prognóstico na COVID-19. (Dieter et al., 2023; de Araújo et al., 2023).

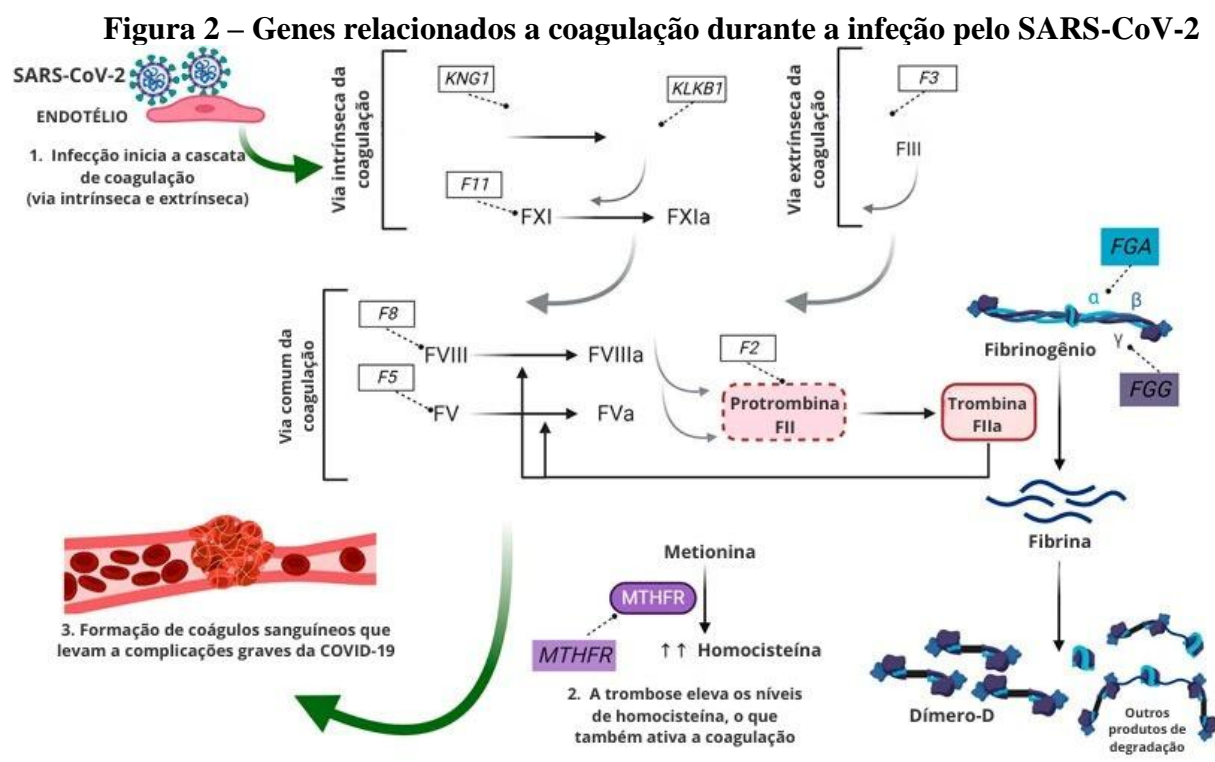
### 2.5.1 Genes candidatos deste estudo

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode provocar lesão endotelial por meio da entrada do vírus nas células endoteliais, desencadeando uma resposta imunológica exacerbada e ativando a cascata de coagulação por múltiplas vias (Loof et al., 2014). Os genes *FGA*, *FGG*, *F3*, *F5* estão envolvidos no processo de coagulação, estabelecendo potencial relação molecular com níveis elevados de dímero-D nos pacientes acometidos pela COVID-19. Estes fatores em conjunto resultam na formação de coágulos sanguíneos que podem agravar o estado clínico dos indivíduos infectados (Abu-Farha et al., 2020) (Figura 2).

A cascata de coagulação é um processo complexo que envolve múltiplas vias e é fundamental na formação e estabilização de coágulos sanguíneos. O fator tecidual é uma proteína codificada pelo gene *F3*, e atua na ativação da via extrínseca, iniciando a conversão do fibrinogênio em fibrina por ação da trombina. A trombina, que é codificada pelo gene *F5*, pode ativar o Fator V, contribuindo para a formação eficaz de coágulos sanguíneos. O gene *F5* é fundamental para o processo de coagulação, pois atua na produção do fator V, uma proteína envolvida na formação de coágulos sanguíneos (Buniello et al., 2019).

O fibrinogênio é composto por três cadeias polipeptídicas, a cadeia alfa é codificada pelo gene *FGA*, e a cadeia gama é codificada pelo gene *FGG*. A fibrina é clivada em vários produtos, incluindo o dímero-D, um marcador de ativação da coagulação (Kangro et al., 2022).

Além disso, o gene *FGA* foi associado como crucial para a resposta do indivíduo contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (Sameni et al., 2023) (Figura 2).



FONTE: Adaptado de Abu-Farha et al., 2020

Conforme descrito no Catálogo GWAS, três polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) não codificantes: *rs13109457-A* (localização 4:154593727; *FGG*, *FGA*), *rs12029080-G* (localização 1:94587797; *F3*) e *rs6687813-A* (localização 1:169508336; *F5*, *Z99572.1*) estão relacionados a níveis elevados de dímero-D em indivíduos saudáveis. Este trabalho visa investigar os polimorfismos *rs13109457*, *rs12029080-GF3* e *rs6687813* nos genes *FGG*, *FGA*, *F3*, *F5* e *Z99572.1* para compreender os possíveis fatores que podem influenciar no prognóstico da COVID-19. Esses polimorfismos são alvos de interesse devido a potencial associação com os mecanismos envolvidos na progressão da doença. Por isso, a exploração de genes envolvidos na cascata de coagulação pode contribuir para a elucidação dos fatores que estão relacionados com a gravidade da COVID-19.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Verificar se os polimorfismos *rs13109457-A* (*FGG*, *FGA*), *rs12029080-G* (*F3*) e *rs6687813-A*

(*F5*, *Z99572.1*), estão associados ao prognóstico grave em pacientes hospitalizados com COVID-19.

#### 3.2 Objetivos específicos

- a) Verificar a possível associação dos polimorfismos *rs13109457-A*, *rs12029080-G* e *rs6687813-A*, presentes nos genes *FGG*, *FGA*, *F3*, *F5* e *Z99572.1* com fatores associados à gravidade da doença, tais como: tempo de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, óbito e concentração plasmática de dímero-D.
- b) Investigar a correlação entre níveis elevados de dímero-D com o prognóstico da COVID-19.
- c) Avaliar a ancestralidade genômica dos pacientes e correlacioná-la com o desfecho da doença.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 Princípios éticos**

Para a realização deste projeto foi formalizada uma parceria com o Hospital Eduardo de Menezes (HEM), localizado na regional do Barreiro, em Belo Horizonte, Minas Gerais. O HEM é especializado em infectologia e dermatologia sanitária, com atuação em epidemias, pesquisas e eventos de interesse em saúde pública.

Esse trabalho faz parte do projeto intitulado: “BIOMARCADORES E ETNIA: IMPACTO NO PROGNÓSTICO DA COVID-19”, o qual foi aprovado pelo comitê de ética da UFMG, sob o número 31095820.4.0000.5149, do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE.

Todos os indivíduos e seus responsáveis foram orientados sobre todos os passos da pesquisa, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

### **4.2 Seleção dos participantes**

A amostra deste estudo é composta de pacientes hospitalizados no Hospital Eduardo de Menezes, entre julho de 2020 a março de 2022. Os critérios de inclusão para participação na pesquisa, foram: apresentar resultado positivo para a presença do SARS-CoV-2 no teste de qPCR em tempo real e idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, ser gestante, apresentar diagnóstico negativo para COVID-19 pelo teste de qPCR, e estar incapacitado para responder sobre sua participação no projeto. Os pacientes que cumpriam o critério de inclusão foram convidados a participar do estudo.

### **4.3 Dados analisados**

Os dados clínicos analisados dos participantes foram extraídos de prontuários e incluem: idade, sexo, tempo de hospitalização, ano, etnia autodeclarada, etilismo, tabagismo, diagnóstico de hipertensão arterial, asma, HIV, doença neurológica, diabetes mellitus, uso de ventilação mecânica, óbito e dosagem de dímero-D.

### **4.4 Análise Molecular**

#### ***4.4.1 Coleta, inativação viral e transporte das amostras para extração de DNA***

Amostras de 4mL de sangue total periférico foram coletadas pelos profissionais

integrantes do HEM em tubos de coleta contendo EDTA. Em seguida, foram submetidas a inativação viral, a partir de uma solução isotônica (1x phosphate-buffered saline- PBS), contendo 20mL de Triton 2% e uma solução de 190g de isotiocianato e 190g de tiocianato de guanidina, com solubilização por banho-maria à 56°C. Posteriormente, as amostras inativadas foram armazenadas em freezer a -80°C para posterior transporte ao Laboratório de Biologia Integrativa do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), onde foram realizadas as extrações de DNA. O transporte foi realizado em conformidade com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Do total de 271 amostras coletadas, 217 foram selecionadas para o estudo devido a indisponibilidade de alguns dados nos prontuários.

#### **4.4.2 Extração do DNA**

Para a extração de DNA a partir de leucócitos, foi utilizado o kit *Genomic DNA from blood NucleoSpin® Blood da Macherey-Nagel*, seguindo o protocolo do fabricante. Posteriormente à extração do DNA, as amostras foram quantificadas em espectrofotômetro NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). A pureza das amostras foi dada por meio das razões 260/280 e 260/230.

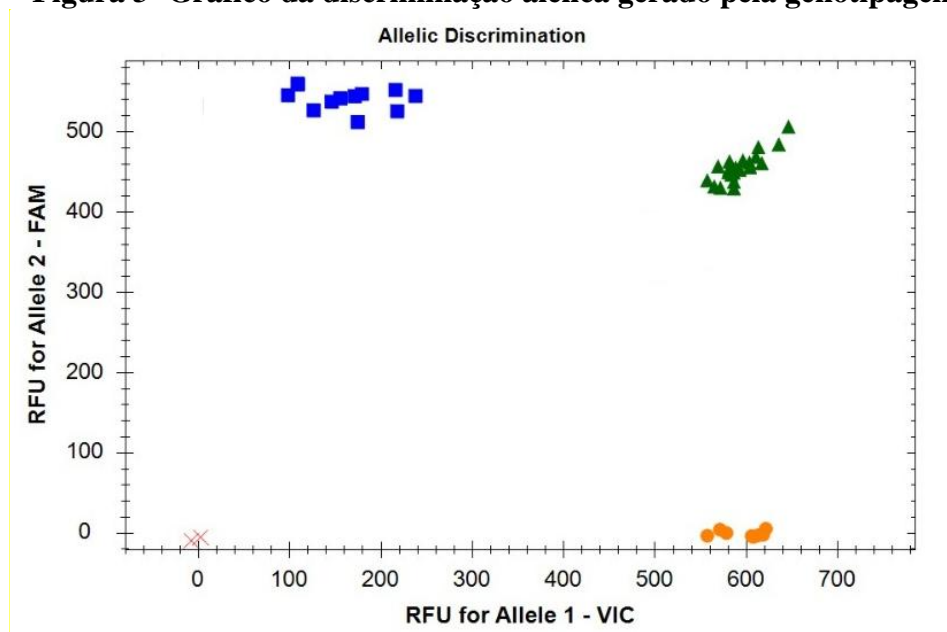
#### **4.4.3 Genotipagem dos polimorfismos**

Foram utilizadas sondas específicas TaqMan (Thermo Fisher Scientific) (C\_\_2892869\_10, C\_\_31394766\_10, C\_\_29748285\_10) para genotipagem dos polimorfismos *rs13109457-A (FGG, FGA)*, *rs12029080-G (F3)* e *rs6687813-A (F5, Z99572.1)*, respectivamente. (Tabela 1). A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real, utilizando o sistema Bio-Rad CFX Opus 96. O gráfico de discriminação alélica foi gerado fazendo distinção de 3 diferentes clusters: amostras que emitiram apenas fluorescência VIC (homozigotos; cluster laranja), amostras que emitiram apenas fluorescência FAM (homozigotos; cluster azul) e amostras que emitiram ambas as fluorescências (heterozigotos; cluster verde). A categorização dos genótipos foi realizada pela interpretação do gráfico de discriminação alélica de forma cega. 10% das amostras foram analisadas novamente para atestar a qualidade do processo de genotipagem, onde observamos concordância de 100% (Tabela 1) (Figura 3).

**Tabela 1- Primers utilizados para a genotipagem dos três polimorfismos.**

GENE	POLIMORFISMO	PRIMERS	MAF
<i>FGA/FGG</i>	<i>rs13109457</i>	CTACACAAAGCTTCCTGAGGC CAAG[A/G]CACAAGGACTGGCACAA ATGTCAGG	0,47
<i>F3</i>	<i>rs12029080</i>	AGATGCAAGGATGATGGAACA CAGA[G/T]TACAAAAAGACATTTTT TCTGAGT	0,43
<i>F5/Z99572.1</i>	<i>rs6687813</i>	TCTTGAGCTCATTGTCACAGA GTAG[A/C]TAACAAAATCATGCCTTA GAGAAAC	0,20

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

**Figura 3- Gráfico da discriminação alélica gerado pela genotipagem**

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.5 Dosagem de dímero-D

A dosagem do dímero-D ( $\mu\text{g/mL}$ ) foi realizada pela equipe do HEM a partir de amostras de sangue coletadas no momento de admissão do paciente no hospital. Níveis elevados de dímero-D foram considerados quando os valores estavam acima de  $0,500 \mu\text{g/mL}$ .

#### 4.6 Análise de ancestralidade

Para realizar a análise de ancestralidade genômica foram utilizados 40 marcadores

autossômicos bialélicos de inserção/deleção (Indels) capazes de discriminar o Índice de Ancestralidade entre os genomas africano, europeu e ameríndio (Bastos Rodrigues et al., 2006). A avaliação da estrutura populacional foi realizada a partir do modelo de agrupamentos utilizando o programa *Structure* (versão 2.1), o qual utiliza genótipos multilocais para alocar cada indivíduo em uma determinada população. Os indivíduos foram agrupados a partir de seus genótipos e a frequência alélica da população foi calculada simultaneamente (Pritchard et al., 2000).

#### **4.7 Análise Estatística**

As variáveis foram testadas quanto a normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk. A verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi realizada por teste de Fisher. Foram realizados cálculos de frequências alélicas e genótípicas. Para a análise dos modelos genéticos foram utilizados teste t de Student e ANOVA. Foram gerados modelos genéticos de dominância, codominância, recessivo e log aditivo (quando o fenótipo se manifesta tendo como padrão o número de alelos de risco). Médias e medianas foram testadas por testes t e ANOVA (paramétricos) e teste de Wilcoxon não pareado e teste de Kruskal Wallis (não paramétricos). Estimativas de tamanho de efeito para análises significativas foram geradas por modelos de regressão. Todas as análises deste estudo foram realizadas no programa R versão 4.2.1, considerando um nível de significância de 5%.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da amostra

Para a realização deste estudo, utilizamos 217 amostras de pacientes diagnosticados com COVID-19, hospitalizados no Hospital Eduardo de Menezes entre os anos de 2020 e 2022, sendo a maioria hospitalizados no ano de 2021 (73%). A mediana de idade encontrada foi de 60 anos, com intervalo interquartil de 51 a 67 anos. Do total da amostra, 118 pacientes (54%) eram do sexo masculino, representado a maior parte da amostra, assim como a etnia parda (146 pacientes, 72%). Em relação ao etilismo, tabagismo, asma e doença neurológica, as prevalências foram de 5.1%, 6.9%, 6,5% e 12%, respectivamente, sendo que a maior parte dos pacientes possuía hipertensão arterial (61%), seguido pela alta proporção de pacientes com diabetes (33%). A mediana do valor da dosagem do dímero-D ( $\mu\text{g/mL}$ ) foi de 1 com intervalo interquartil de 1 a 4 (Tabela 2).

**Tabela 2- Características clínicas e epidemiológicas da amostra**

Característica	Total, N = 217
<b>Idade</b>	60 (51, 67)
<b>Sexo</b>	
Feminino	99 (46%)
Masculino	<b>118 (54%)</b>
<b>Dias de hospitalização</b>	18 (9, 29)
<b>Ano</b>	
2020	57 (26%)
2021	<b>158 (73%)</b>
2022	2 (0.9%)
<b>Raça autodeclarada</b>	
Amarela	4 (2.0%)
Branca	38 (19%)
Parda	<b>146 (72%)</b>
Preta	14 (6.9%)
Não informado	15
<b>Etilismo</b>	11 (5.1%)
<b>Tabagismo</b>	15 (6.9%)
<b>Hipertensão arterial</b>	<b>133 (61%)</b>
<b>Asma</b>	14 (6.5%)
<b>HIV</b>	10 (4.6%)
<b>Doença neurológica</b>	27 (12%)
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>71 (33%)</b>
<b>Dímero-D <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	1 (1, 4)

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

## **5.2 Características clínicas e epidemiológicas**

### **5.2.1 Idade**

Observou-se que o grupo que evoluiu para óbito apresentou mediana de idade significativamente menor em comparação ao grupo de sobreviventes ( $p=0.02$ ) (Tabela 3). Entretanto, não encontramos diferença em relação à idade e o uso de ventilação mecânica ( $p=0.72$ ) (Tabela 3).

### **5.2.2 Sexo**

Não foi encontrada associação entre sexo e desfecho de óbito ( $p=0.27$ ), assim como para a necessidade de ventilação mecânica ( $p=0.08$ ) (Tabela 3).

### **5.2.3 Tempo de hospitalização**

Da mesma forma, não foi observada associação entre o tempo de hospitalização e o desfecho de óbito, tampouco para a necessidade de ventilação mecânica ( $p=0.36$  e  $p=0.86$ , respectivamente) (Tabela 3).

### **5.2.4 Ano de coleta**

O ano de coleta da amostra do paciente, que está relacionado a variante do vírus em circulação, não demonstrou influenciar o desfecho de óbito ( $p=0.40$ ). Apesar disso, observou-se a influência do ano de coleta no uso de ventilação mecânica ( $p=0.04$ ). Sendo que o ano de 2021 apresentou maior número de pacientes com necessidade de ventilação mecânica (Tabela 3).

### **5.2.5 Distribuição por etnia**

Além disso, houve uma diferença na distribuição por etnia em relação ao uso de ventilação mecânica ( $p=0.02$ ), onde 71% dos indivíduos autodeclarados pardos necessitaram do uso de ventilação mecânica (Tabela 3).

### **5.2.6 Comorbidades**

Indivíduos diagnosticados com HIV demonstraram associação com o uso de ventilação mecânica, enquanto indivíduos com diagnóstico de Diabetes Mellitus apresentaram associação com o desfecho de óbito ( $p=0.01$  e  $p=0,04$ , respectivamente) (Tabela 3).

### 5.2.7 Dosagem de dímero-D

Nenhuma associação foi observada entre nível de dímero-D no sangue dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e a necessidade de ventilação mecânica. Quando analisada a associação entre o nível de dímero-D e a chance de óbito, também não foi observada associação (Tabela 3).

**Tabela 3 - Perfil clínico e associações dos pacientes com COVID-19**

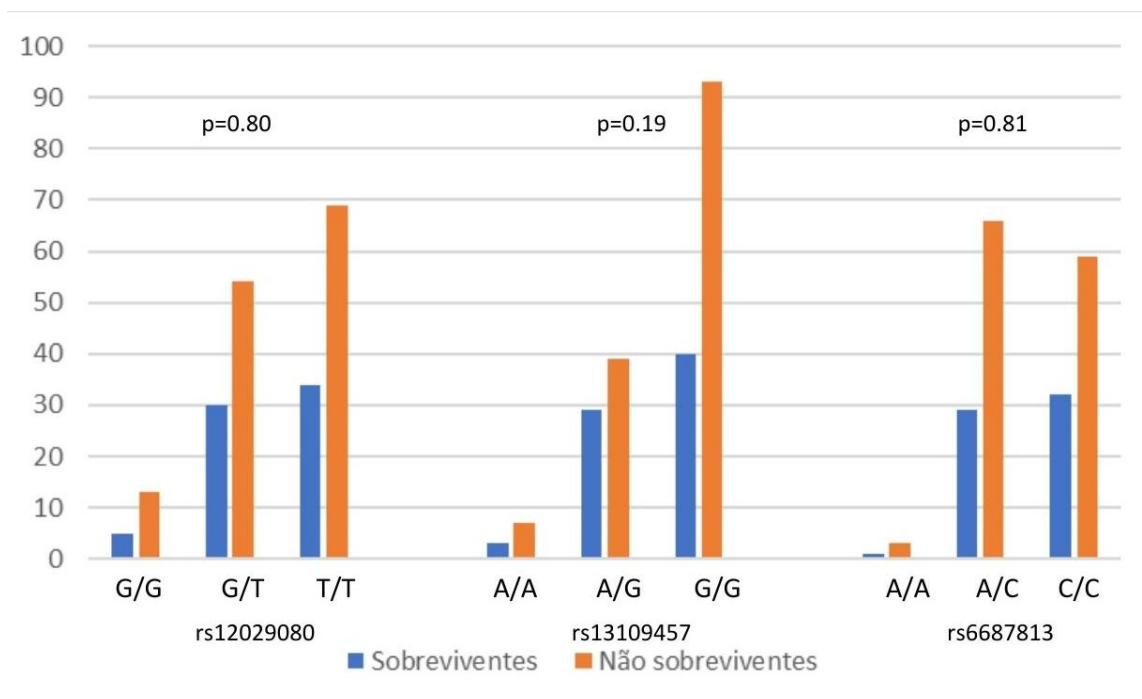
Característica	Sobreviventes N = 145 <sup>l</sup>	Não sobreviventes N = 72 <sup>l</sup>	p-valor	Sem ventilação mecânica N=72	Com ventilação mecânica N=145	p- valor
<b>Idade</b>	65 (53, 69)	58 (48, 67)	<b>0.02</b>	59 (49, 67)	60 (51, 67)	0.72
<b>Sexo</b>			0.27			0.08
<b>Feminino</b>	29 (40%)	70 (48%)		39 (54%)	60 (41%)	
<b>Masculino</b>	43 (60%)	75 (52%)		33 (46%)	85 (59%)	
<b>Dias hospitalizado</b>	20 (11, 31)	15 (9, 29)	0.36	18 (9, 35)	18 (9, 29)	0.86
<b>Ano</b>			0.40			<b>0.04</b>
<b>2020</b>	16 (22%)	41 (28%)		12 (17%)	45 (31%)	
<b>2021</b>	56 (78%)	102 (70%)		59 (82%)	99 (68%)	
<b>2022</b>	0 (0%)	2 (1.4%)		1 (1.4%)	1 (0.7%)	
<b>Raça autodeclarada</b>			0.22			<b>0.02</b>
<b>Amarela</b>	2 (3.0%)	2 (1.5%)		4 (5.9%)	0 (0%)	
<b>Branca</b>	17 (25%)	21 (16%)		9 (13%)	29 (22%)	
<b>Parda</b>	45 (67%)	101 (75%)		51 (75%)	95 (71%)	
<b>Preta</b>	3 (4.5%)	11 (8.1%)		4 (5.9%)	10 (7.5%)	
<b>Não informado</b>	5	10		4	11	
<b>Etilismo</b>	3 (4.2%)	8 (5.5%)	>0.99	2 (2.8%)	9 (6.2%)	0.35
<b>Tabagismo</b>	4 (5.6%)	11 (7.6%)	0.7	3 (4.2%)	12 (8.3%)	0.40
<b>Hipertensão arterial</b>	42 (58%)	91 (63%)	0.53	43 (60%)	90 (62%)	0.74
<b>Asma</b>	7 (9.7%)	7 (4.8%)	0.24	2 (2.8%)	12 (8.3%)	0.15
<b>HIV</b>	1 (1.4%)	9 (6.2%)	0.17	8 (11%)	2 (1.4%)	<b>0.01</b>
<b>Doença neurológica</b>	11 (15%)	16 (11%)	0.37	11 (15%)	16 (11%)	0.37
<b>Diabetes Mellitus</b>	30 (42%)	41 (28%)	<b>0.04</b>	25 (35%)	46 (32%)	0.66
<b>Dímero-D (ug/mL)</b>	1 (1, 6)	1 (1, 4)	0.07	1 (1, 4)	1 (1, 4)	0.67

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Nas frequências genóticas para os polimorfismos estudados, foram observados os seguintes resultados: para o polimorfismo *rs12029080*, as frequências genóticas foram de 8.8% para G/G, 41% G/T e 50% para T/T em uma amostra de 205 indivíduos. Em relação ao polimorfismo *rs6687813*, as frequências genóticas foram de 2.1% para A/A, 50% para A/C e 48% para C/C em uma amostra de 190 indivíduos. E para o polimorfismo *rs13109457*, as frequências genóticas foram de 4.7% para A/A, 32% para A/G e 63% para G/G em uma amostra de 211 indivíduos.

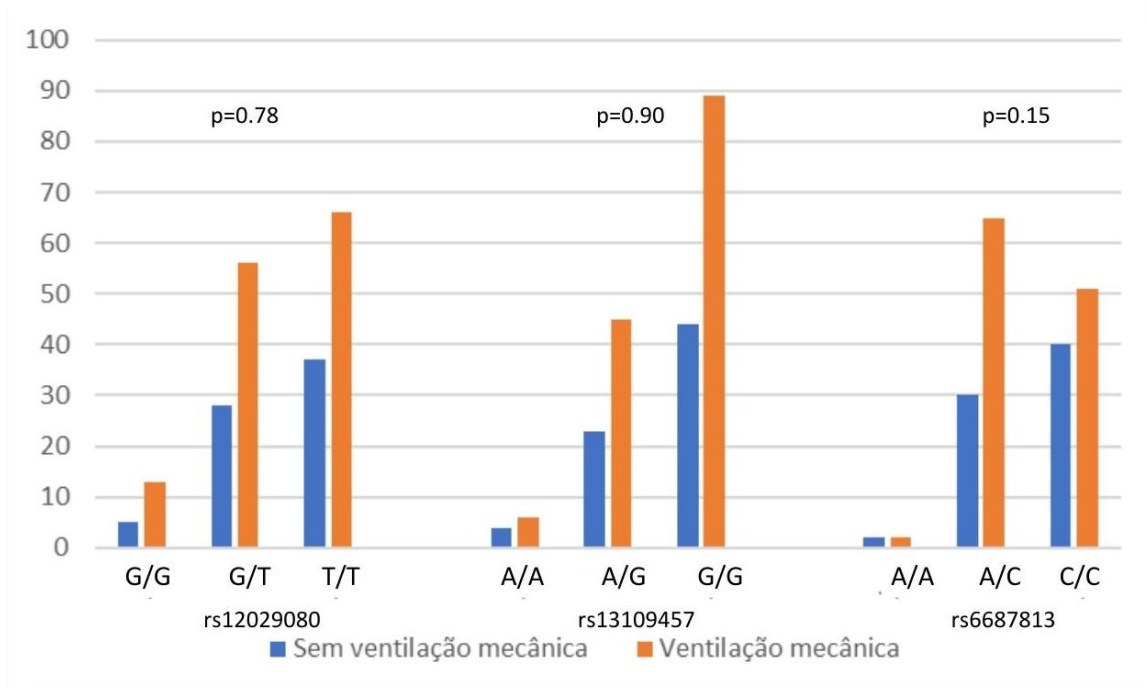
As análises genéticas dos polimorfismos nos genes *FGA*, *FGG*, *F3*, *F5* e *Z99572.1* não apresentaram significância quando comparadas ao uso de ventilação mecânica e ao desfecho de óbito (Gráfico 1) (Gráfico 2). Não foi possível fazer a genotipagem de todos os 217 pacientes para os três polimorfismos devido ao volume de DNA insuficiente para todas as genotipagens.

**Gráfico 1- Frequência genóticas para os três polimorfismos em relação ao óbito**



**Legenda:** Frequências genóticas para os para os polimorfismos *rs12029080* no gene *F3*, *rs6687813* nos genes *F5*, *Z99572.1* e *rs1310945* nos genes *FGA/FGG*.

**Gráfico 2 - Frequência genotípicas para os três polimorfismos em relação ao uso de ventilação mecânica**



**Legenda:** Frequências genotípicas para os para os polimorfismos *rs12029080* no gene *F3*, *rs6687813* nos genes *F5/Z99572.1* e *rs1310945* nos genes *FGA/FGG*.

### 5.1 Teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg

As amostras foram testadas para o equilíbrio de Hardy-Weinberg para os fenótipos estudados nos três polimorfismos. De todos os grupos testados apenas a amostra de sobreviventes para o polimorfismo *rs6687813* localizada nos genes *F5* e *Z99572.1* e a necessidade de ventilação mecânica para o mesmo polimorfismo apresentaram desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg, com um valor de  $p < 0,001$  e  $p < 0,002$  respectivamente (Tabela 4).

**Tabela 4- Teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg entre casos e controles**

<b>Polimorfismo - <i>rs12029080</i></b>							
	n	G/G	G/T	T/T	G	T	p-valor
Óbito							
Caso	69	5	30	34	40	98	0.77
Controle	136	13	54	69	80	192	0.68
Ventilação mecânica							
Caso	135	13	56	66	81	132	0.84
Controle	70	5	28	37	38	102	1
<b>Polimorfismo - <i>rs6687813</i></b>							
	n	A/A	A/C	C/C	A	C	p-valor
Óbito							
Caso	62	1	29	32	31	93	0.09
Controle	128	3	66	59	72	184	<b>0.01</b>
Ventilação mecânica							
Caso	118	2	65	51	69	167	<b>0.02</b>
Controle	72	2	30	40	34	110	0.32
<b>Polimorfismo - <i>rs13109457</i></b>							
	n	A/A	A/G	G/G	A	G	p-valor
Óbito							
Caso	72	3	29	40	35	109	0.54
Controle	139	7	39	93	53	225	0.28
Ventilação mecânica							
Caso	140	6	45	89	57	223	1
Controle	71	4	23	44	31	111	0.73

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024)

Neste estudo, os três polimorfismos genéticos foram analisados relacionando-os aos desfechos clínicos de necessidade de ventilação mecânica, óbito, concentração e dímero-D e dias de hospitalização.

Foram gerados modelos de codominância, dominância, recessivo e log aditivo para avaliar a influência dos polimorfismos explorados na necessidade de ventilação mecânica, óbito, concentração de dímero-D e dias de hospitalização. Não foram observados modelos genéticos significativos para a necessidade de ventilação mecânica, chance de óbito e

concentração de dímero-D para nenhum dos polimorfismos investigados.

Contudo, observamos significância para os modelos de codominância e dominância para o polimorfismo *rs6687813* no alelo A para a duração da hospitalização, onde os indivíduos com o genótipo, C/C apresentaram maior média de dias de hospitalização ( $p=0.04$  e  $p=0.02$ , respectivamente) (Tabela 5) (Gráfico 3).

Além disso, o modelo recessivo para o alelo A do polimorfismo *rs13109457* também foi significativo para a duração da hospitalização ( $p=0.04$ ) (Tabela 6).

**Tabela 5- Modelos genéticos para o tempo de hospitalização;  
*rs6687813* F5, Z99572.1  
DIAS DE HOSPITALIZAÇÃO**

Polimorfismo	<i>rs6687813</i>			
	n	me	se	p-valor
<b>Codominante</b>				
C/C	91	28.04	2.57	<b>0.04</b>
A/C	95	20.40	1.84	
A/A	4	33.50	15.13	
<b>Dominante</b>				
C/C	91	28.04	2.57	<b>0.02</b>
A/C-A/A	99	20.93	1.87	
<b>Recessivo</b>				
C/C-A/C	186	24.14	1.59	0.40
A/A	4	33.50	15.13	
<b>Log aditivo</b>				
0,1,2				0.06

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: Me: média. Se: erro padrão. n= tamanho amostral.

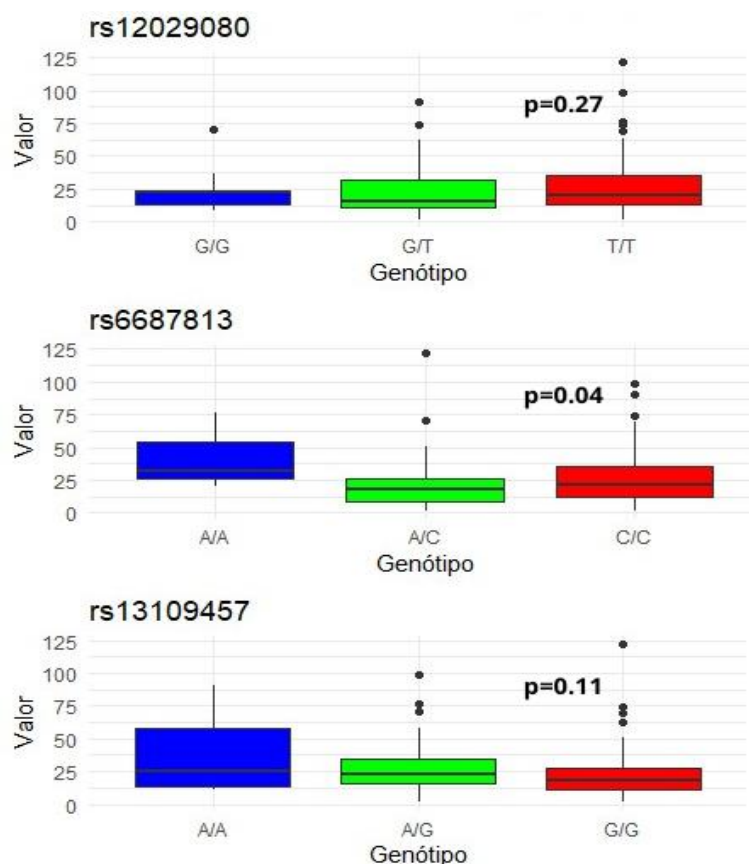
**Tabela 6- Modelos genéticos para o tempo de hospitalização; *rs13109457* FGA/FGG  
DIAS DE HOSPITALIZAÇÃO**

Polimorfismo	<i>rs13109457</i>			
	n	me	se	p-valor
<b>Codominante</b>				
G/G	133	22.13	1.85	0.11
A/G	68	24.68	2.26	
A/A	10	36.40	9.72	
<b>Dominante</b>				
G/G	133	22.13	1.85	0.18
A/G-A/A	78	26.18	2.34	
<b>Recessivo</b>				
G/G-A/G	201	22.99	1.44	<b>0.04</b>
A/A	10	36.40	9.72	
<b>Log aditivo</b>				
0,1,2				0.07

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Legenda: Me: média. Se: erro padrão. n= tamanho amostral.

**Gráfico 3- Tempo de hospitalização em um modelo de codominância**



**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Legenda:** Boxplot abordando o tempo de hospitalização em um modelo de codominância para os polimorfismos *rs12029080*, *rs6687813* e *rs13109457*, dos genes *F3*, *F5*, *Z99572.1*, *FGA* e *FGG*, respectivamente.

No entanto não se observou associação de nenhum modelo genético para nenhum dos polimorfismos estudados e a concentração de dímero-D detectada no sangue. Para o polimorfismo *rs12029080* nos modelos codominante, dominante, recessivo e log aditivo, os modelos não foram significativos ( $p=0.29$ ,  $p=0.13$ ,  $p=0.99$  e  $p=0.24$ , respectivamente). Do mesmo modo, para o polimorfismo *rs6687813* nos modelos codominante, dominante, recessivo e log aditivo os modelos não foram significativos ( $p=0.76$ ,  $p=0.64$ ,  $p=0.52$  e  $p=0.55$ , respectivamente). Para o polimorfismo *rs13109457* no modelo codominante, dominante, recessivo e log aditivo os modelos também não foram significativos ( $p=0.10$ ,  $p=0.17$ ,  $p=0.04$  e  $p=0.06$ , respectivamente).

## 5.2 Ancestralidade

A análise da composição étnica desta amostra revelou uma predominância da ancestralidade europeia entre os indivíduos. A análise estatística da ancestralidade genômica

não demonstrou associação entre a etnia e o uso de ventilação mecânica, nem para o desfecho de óbito para nenhum dos grupos étnicos analisados (Tabela 7).

**Tabela 7- Ancestralidade genômica da amostra**

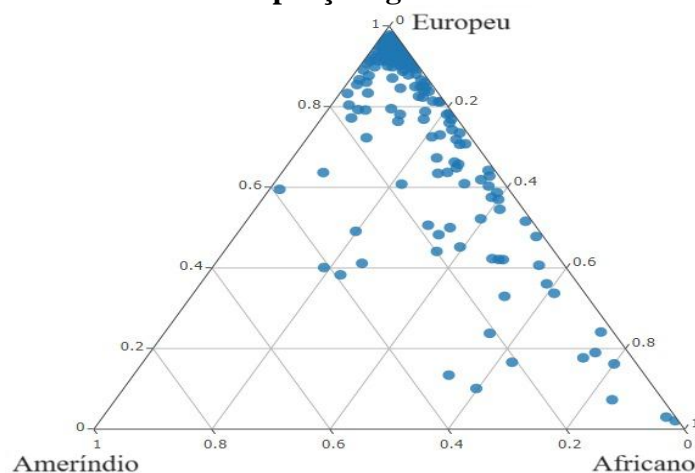
	Óbito	Sobreviventes	Não Sobreviventes	
<b>Característica</b>	<b>Total, N = 217<sup>1</sup></b>	<b>0, N = 145<sup>1</sup></b>	<b>1, N = 72<sup>1</sup></b>	<b>p-valor<sup>2</sup></b>
<b>AFRICANO</b>	0.03 (0.02, 0.06)	0.02 (0.02, 0.05)	0.03 (0.02, 0.07)	0.11
<b>EUROPEU</b>	0.91 (0.74, 0.95)	0.91 (0.77, 0.95)	0.91 (0.66, 0.94)	0.71
<b>AMERINDIO</b>	0.05 (0.03, 0.21)	0.05 (0.03, 0.21)	0.05 (0.03, 0.20)	0.71
	<b>Ventilação Mecânica</b>	<b>Sem ventilação mecânica</b>	<b>Ventilação mecânica</b>	
<b>Característica</b>	<b>Total, N = 217<sup>1</sup></b>	<b>0, N = 72<sup>1</sup></b>	<b>1, N = 145<sup>1</sup></b>	<b>p-valor<sup>2</sup></b>
<b>AFRICANO</b>	0.03 (0.02, 0.06)	0.03 (0.02, 0.08)	0.02 (0.02, 0.05)	0.18
<b>EUROPEU</b>	0.91 (0.74, 0.95)	0.89 (0.69, 0.94)	0.92 (0.77, 0.95)	0.06
<b>AMERINDIO</b>	0.05 (0.03, 0.21)	0.07 (0.03, 0.24)	0.05 (0.03, 0.17)	0.20

**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Legenda:** <sup>1</sup> Median (IQR), <sup>2</sup> Wilcoxon rank sum test

Os gráficos triangulares de distribuição da ancestralidade foram gerados no programa *Structure*, tendo como referência as proporções genômicas de ancestralidade Africana, Europeia e Ameríndia de indivíduos do painel de diversidade do Centro de Polimorfismo Humano (CEPH), descritas por (Bastos-Rodrigues et al., 2006). No Gráfico 5 observamos as proporções genômicas das três ancestralidades dos pacientes analisados (Gráfico 4).

**Gráfico 4- Proporções genômicas de ancestralidade**



**Fonte:** Elaborado pela autora (2024).

**Legenda:** Gráfico triangular das proporções genômicas de ancestralidade Africana,

Europeia e Ameríndia dos 217 indivíduos do estudo. Cada ponto mostra a inclinação da amostra para cada ancestralidade se baseando na proporção do genoma.

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo analisou uma amostra de 217 pacientes diagnosticados com COVID-19, hospitalizados durante os anos de 2020, 2021 e 2022. Os pacientes foram classificados em relação à presença de comorbidades. A amostra se caracteriza por indivíduos com mediana de idade acima de 60 anos, sendo todos casos considerados graves, necessitando de hospitalização. Este achado está de acordo com a literatura que aponta que no Brasil adultos com 60 anos ou mais representaram 76% das mortes relacionadas a COVID-19 durante o ano de 2020, segundo a OPAS.

A literatura aponta a idade como um fator de risco para a COVID-19, conforme corroborado por diversos estudos em diferentes países. Em uma amostra chinesa com 79.394 pacientes, a taxa de mortalidade para aqueles que possuíam mais de 59 anos foi 5,1 vezes maior do que os pacientes entre 30 e 59 anos (Verity et al., 2020). Já uma meta-análise com 212 estudos e 281.461 indivíduos, abordando 11 países apresentou uma idade média para os pacientes que desenvolveram sintomas graves da COVID-19 de 60,4 anos, tendo 61% do sexo masculino (Li et al., 2021). Sendo assim, os idosos foram considerados um grupo de alto risco durante a pandemia. Fatores sociais desempenham um papel crucial tornando essa parte da população mais vulnerável, seja por falta de instrução ou até mesmo por abandono. Pessoas de idade avançada frequentemente precisam de atenção rotineira aos cuidados da saúde e isto é comumente negligenciado pela família e órgãos de saúde, principalmente se tratando de classes sociais e econômicas mais frágeis (O'Hanlon et al., 2021).

Neste estudo a idade foi uma variável significativa nas análises realizadas. No entanto, observou-se que a mediana da idade nos pacientes que vieram a óbito foi estatisticamente menor do que nos indivíduos que se recuperaram, apesar da mediana da idade do grupo que necessitou de ventilação mecânica ter sido maior.

Uma possível explicação para esses achados pode estar relacionada ao período em que a maior parte da amostra foi coletada, a partir de março de 2021. Neste período deu-se início a aplicação da primeira dose da vacina iniciada em 17 de janeiro 2021, segundo dados da Fiocruz (<https://portal.fiocruz.br>). A campanha foi organizada das idades mais avançadas para as menos avançadas, ou seja, os idosos receberam as primeiras doses disponíveis. Uma parte considerável da população idosa já havia recebido ao menos uma dose da vacina contra a

COVID-19 no território brasileiro. Portanto, termos observado óbito em indivíduos mais jovens nesta amostra pode ser explicado pela proteção dada aos mais velhos pela primeira dose da vacina, o que funciona como indicativo de eficácia da vacinação (Sales-Moioli et al., 2022).

O sexo também é uma variável importante em análises epidemiológicas, inclusive na COVID-19. É observado que os piores desfechos ocorrem com maior frequência na população masculina (Takahashi et al., 2020). Em nosso estudo 54% da amostra é composta por indivíduos do sexo masculino, que representam 52% dos óbitos. Na literatura estes dados são consistentemente associados ao fato de que os homens possuem maior vulnerabilidade a doenças, devido a condições sociais e biológicas na resposta imunológica. Estudos recentes demonstraram que a capacidade de resposta de células T parece ter uma eficácia maior no sexo feminino. Além disso, há evidências de que as quimiocinas e citocinas pro-inflamatórias são maiores em pacientes do sexo masculino, o que pode contribuir para uma resposta inflamatória exacerbada e piores desfechos clínicos (Meng et al., 2020; Takahashi et al., 2020).

Porém, neste estudo, não foi observado diferença entre os sexos para a mortalidade e necessidade de ventilação mecânica. É importante ressaltar que os pacientes utilizados neste trabalho necessitaram todos de hospitalização o que limita um estudo de caso controle mais homogêneo.

Não foi observado influência do ano de admissão na chance de óbito. No entanto, foi observada uma associação do ano de coleta na necessidade de ventilação mecânica. Diversos fatores podem refletir nas mudanças observadas no percurso da COVID-19. Além das variantes predominantes, devemos considerar o impacto do início da vacinação, as medidas de contenção e evolução das estratégias de manejo clínico dos pacientes. Estas variantes podem estar relacionadas as diferenças encontradas no uso de ventilação mecânica, uma vez que estão associadas a complicações mais graves da doença (Alves, H et al., 2022; M. Li et al., 2022).

De acordo com a literatura, minorias étnicas enfrentaram maiores índices de infecção, gravidade e mortalidade pela COVID-19. Destacando a importância de abordar os aspectos socioeconômicos e raciais na resposta a pandemia (Fouad et al., 2020). Vários fatores contribuem para esta diferença. As áreas ocupadas em maioria pela população parda e negra são geralmente caracterizadas por baixo índice socioeconômico e menor acesso ao saneamento básico. Além disso, a alta densidade habitacional torna o distanciamento social, um dos principais meios de prevenção da COVID-19, difícil de ser aplicado. Além disso, o trabalho remoto fica dificultado e essa população se torna dependente do uso de transporte público, onde a aglomeração é algo comum. Esses aspectos aumentam a exposição ao vírus e o risco de

infecção (Yancy, 2020).

Na amostra deste estudo, 72% dos pacientes se autodeclararam como pardos. Verificou-se uma diferença entre etnia autodeclarada e a necessidade de ventilação mecânica. Sugerindo a interferência de fatores socioeconômicos no impacto da pandemia. No entanto, ao considerar a ancestralidade genômica não houve associação entre os três grupos étnicos estudados (africano, europeu, ameríndio) e desfechos de óbito e uso de ventilação mecânica. A literatura sugere que os africanos possuem pré-disposição maior a prognósticos quando comparados a outras etnias, porém a maioria dos estudos se concentram em autodeclaração racial, que possui influência de impacto de fatores socioculturais já citados. As amostras deste estudo foram coletadas de um mesmo centro, de forma não aleatória, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações mais amplas.

Dentre as comorbidades avaliadas, a presença de Diabetes Mellitus associou-se à maior chance de óbito dos pacientes. Esses achados corroboram com a literatura, que aponta a diabetes como uma comorbidade bastante associada aos casos graves e a complicações da COVID-19 (Singh & Khunti, 2022). Estudos mostram que a prevalência de diabetes em pacientes com COVID-19 varia de 7% a 30%, e esses pacientes apresentam uma taxa mais elevada de hospitalização e mortalidade, com um risco de mortalidade até 35% maior em comparação com a população geral (Lima-Martínez et al., 2021). Pacientes com diabetes apresentam comprometimento imunológico e possuem maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares, o que pode agravar o prognóstico da COVID-19 (Barone et al., 2020).

Outros fatores agravantes devem ser considerados no contexto da Diabetes Mellitus para a mortalidade e pior prognóstico. Devido à sobrecarga do sistema de saúde decorrente da pandemia, muitos pacientes que necessitavam de acompanhamento médico regular tiveram suas consultas remarcadas ou canceladas, principalmente a população economicamente desfavorecida que não tinha acesso a tele consultas ou outras formas de atendimento remoto. Com isto, o controle adequado da medicação já utilizada por estes pacientes não foi feito de maneira eficaz gerando um mau controle glicêmico e piorando o quadro da doença nestes pacientes. Além disso, as restrições impostas a estabelecimentos não essenciais devido as medidas de distanciamento social, contribuíram para o aumento ao sedentarismo e mudanças nos hábitos alimentares, piorando ainda mais o controle da diabetes (Barone et al., 2020).

Assim como a Diabetes Mellitus, pacientes acometidos com HIV também apresentaram maior necessidade do uso de ventilação mecânica. A literatura relata que pacientes com HIV

possuem risco aumentado de mortalidade em casos de COVID-19, já que estes pacientes geralmente possuem o sistema imunológico comprometido (Boulle et al., 2021). Geralmente possuem múltiplos fatores risco para mau prognóstico na COVID-19, incluindo comorbidades, idade avançada e sexo (Gervasoni et al., 2020).

O dímero-D apresentou mediana de 1,0 ug/mL no total da amostra, estando acima do valor de referência de 0,500ug/mL. Esse resultado era esperado conforme relatado na literatura, que aponta os valores elevados de dímero-D no momento da admissão de pacientes hospitalizados com COVID-19. Entretanto, não foi observada associação entre o nível de dímero-D no sangue tanto com a chance de óbito, quanto com a necessidade de ventilação mecânica.

É importante relatar que o prognóstico da COVID-19 não é indicado apenas pela presença de dímero-D em níveis aumentados, mas também por outros fatores. Deve-se levar em consideração que não possuíamos uma amostra de paciente que não chegaram a ser hospitalizados e receberam o tratamento em casa, o que seria essencial para um estudo de associação da influência da concentração de dímero-D na gravidade da COVID-19. Portanto, a falta de associação observada pode ser atribuída à influência de outros fatores na progressão da doença, como idade, comorbidades e manejo clínico (Zhan et al., 2021).

Uma limitação deste estudo é o fato de que a dosagem de dímero-D não foi acompanhada ao longo da hospitalização, restringindo a análise de sua associação com o óbito apenas para o valor dosado na admissão. Um estudo longitudinal realizado através do acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo não foi possível.

A análise do polimorfismo *rs6687813* apresentou significância em relação ao tempo de hospitalização, sugerindo mau prognóstico para os pacientes que necessitaram de períodos mais longos de hospitalização e cuidados mais intensivos. Na literatura este polimorfismo foi associado ao risco de tromboembolismo venoso, estado de hipercoagulabilidade e aumento dos níveis de dímero-D. (Deguchi et al., 2020; Delshad et al., 2022; Verma et al., 2018).

Da mesma forma, o polimorfismo *rs13109457* também demonstrou significância em relação ao tempo de hospitalização, novamente sugerindo mau prognóstico para os pacientes que necessitaram de hospitalização prolongada e cuidados intensivos. Este polimorfismo já foi associado aos níveis elevados de dímero-D em estudos anteriores (Peng et al., 2022).

Por outro lado, o polimorfismo *rs12029080* não apresentou significância em nenhum dos modelos genéticos gerados para nenhum desfecho clínico de interesse, neste estudo. Porém, dados da literatura sugerem uma associação deste polimorfismo com níveis mais

elevados de dímero-D e gravidade na COVID-19 (Kumar, 2020; Ramlall et al., 2020).

Embora, este estudo não tenha demonstrado associação com os níveis elevados de dímero-D em relação aos polimorfismos analisados e a chance de óbito, observamos associações com a duração da hospitalização. Isto pode sugerir que pacientes que ficaram hospitalizados por mais tempo receberam cuidados intensivos, foram tratados com sucesso e tiveram alta, o que poderia ser correlacionado com uma maior sobrevivência.

## 7. CONCLUSÃO

Neste estudo detectamos a associação dos polimorfismos *rs6687813* e *rs13109457* nos genes *F5*, *Z99572.1*, *FGGA* e *FGG* com a duração da hospitalização em uma amostra brasileira de pacientes hospitalizados com COVID-19. Não foi identificada relação entre os níveis de dímero-D no sangue para nenhum desfecho clínico de interesse. Consideramos uma limitação deste estudo a falta de comparação da dosagem de dímero-D entre pacientes que contraíram a forma leve da COVID-19. Outra limitação seria a falta de informação sobre a variante específica do vírus de cada paciente para análises mais detalhadas sobre sua influência nos desfechos clínicos. É importante que futuras pesquisas repliquem esses achados, considerando o processo de miscigenação da população brasileira. Além disto, estudos futuros são necessários para avaliar outras associações que possam contribuir para uma melhor compreensão da progressão da COVID-19 e os seus desfechos.

## 8. REFERÊNCIAS

- Abdelrahman, Z., Li, M., & Wang, X. (2020). Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.552909>
- Abu-Farha, M., Al-Sabah, S., Hammad, M. M., Hebbar, P., Channanath, A. M., John, S. E., Taher, I., Almaeen, A., Ghazy, A., Mohammad, A., Abubaker, J., Arefanian, H., Al-Mulla, F., & Thanaraj, T. A. (2020). Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587451>
- Adil, M. T., Rahman, R., Whitelaw, D., Jain, V., Al-Ta'an, O., Rashid, F., Munasinghe, A., & Jambulingam, P. (2021). SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. In *Postgraduate Medical Journal* (Vol. 97, Issue 1144, pp. 110–116). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138386>
- Piccioni A, Brigida M, Loria V, Zanza C, Longhitano Y, Zaccaria R, Racco S, Gasbarrini A, Ojetti V, Franceschi F, Candelli M. Role of troponin in COVID-19 pandemic: a review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Oct;24(19):10293-10300. doi: 10.26355/eurrev\_202010\_23254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090441/>
- Alves, H. J., de Araújo, J. L. F., Fonseca, P. L. C., Moreira, F. R. R., Bonfim, D. M., Queiroz, D. C., Miguita, L., de Souza, R. M., Geddes, V. E. V., Costa, W. C., Oliveira, J. S. de, Medeiros, E. L. A., Souza, C. S. A. de, Saliba, J. W., Menezes, A. L., Oliveira, E. S. de, Adelino, T. E. R., Guimaraes, N. R., Ribeiro, A. A., ... Aguiar, R. S. (2022). Monitoring the Establishment of VOC Gamma in Minas Gerais, Brazil: A Retrospective Epidemiological and Genomic Surveillance Study. *Viruses*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/v14122747>

- Barone, M. T. U., Harnik, S. B., de Luca, P. V., Lima, B. L. de S., Wieselberg, R. J. P., Ngongo, B., Pedrosa, H. C., Pimazoni-Netto, A., Franco, D. R., Marinho de Souza, M. de F., Malta, D. C., & Giampaoli, V. (2020). The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108304>
- Bastos-Rodrigues, L., Pimenta, J. R., & Pena, S. D. J. (2006). The Genetic Structure of Human Populations Studied Through Short Insertion-Deletion Polymorphisms. *Annals of Human Genetics*, 70(5), 658–665. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2006.00287.x>
- Battaglini, D., Lopes-Pacheco, M., Castro-Faria-Neto, H. C., Pelosi, P., & Rocco, P. R. M. (2022). Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.857573>
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451–2460. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009575>
- Bestle, D., Heindl, M. R., Limburg, H., van Lam van, T., Pilgram, O., Moulton, H., Stein, D. A., Harges, K., Eickmann, M., Dolnik, O., Rohde, C., Klenk, H. D., Garten, W., Steinmetzer, T., & Böttcher-Friebertshäuser, E. (2020). TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Science Alliance*, 3(9). <https://doi.org/10.26508/LSA.202000786>
- Bivona, G., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2021). Biomarkers for prognosis and treatment response in covid-19 patients. In *Annals of Laboratory Medicine* (Vol. 41, Issue 6, pp. 540–548). Seoul National University, Institute for Cognitive Science. <https://doi.org/10.3343/ALM.2021.41.6.540>
- Borges, G. M., & Crespo, C. D. (2020). Demographic and socioeconomic characteristics of Brazilian adults and COVID-19: A risk group analysis based on the Brazilian National Health Survey, 2013. In *Cadernos de Saude Publica* (Vol. 36, Issue 10). Fundacao Oswaldo Cruz. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00141020>

- Boulle, A., Davies, M. A., Hussey, H., Ismail, M., Morden, E., Vundle, Z., Zweigenthal, V., Mahomed, H., Paleker, M., Pienaar, D., Tembo, Y., Lawrence, C., Isaacs, W., Mathema, H., Allen, D., Allie, T., Bam, J. L., Buddiga, K., Dane, P., ... Tamuhla, T. (2021). Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clinical Infectious Diseases*, 73(7), E2005–E2015. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
- Brojakowska, A., Narula, J., Shimony, R., & Bander, J. (2020). Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System: JACC Review Topic of the Week. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 75, Issue 24, pp. 3085–3095). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.028>
- Buniello, A., MacArthur, J. A. L., Cerezo, M., Harris, L. W., Hayhurst, J., Malangone, C., McMahon, A., Morales, J., Mountjoy, E., Sollis, E., Suveges, D., Vrousseau, O., Whetzel, P. L., Amode, R., Guillen, J. A., Riat, H. S., Trevanion, S. J., Hall, P., Junkins, H., ... Parkinson, H. (2019). The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1005–D1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
- Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. In *Reviews in Medical Virology* (Vol. 30, Issue 6, pp. 1–9). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
- Da Silva, S. J. R., Do Nascimento, J. C. F., Germano Mendes, R. P., Guarines, K. M., Targino Alves Da Silva, C., Da Silva, P. G., De Magalhães, J. J. F., Vigar, J. R. J., Silva-Júnior, A., Kohl, A., Pardee, K., & Pena, L. (2022). Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. In *ACS Infectious Diseases* (Vol. 8, Issue 9, pp. 1758–1814). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00204>
- Dai, X. (2020). ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. In *European Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 27, Issue 13, pp. 1436–1437). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/2047487320922370>

- Degenhardt, F., Ellinghaus, D., Juzenas, S., Lerga-Jaso, J., Wendorff, M., Maya-Miles, D., Uellendahl-Werth, F., ElAbd, H., Rühlemann, M. C., Arora, J., Özer, O., Lenning, O. B., Myhre, R., Vadla, M. S., Wacker, E. M., Wienbrandt, L., Ortiz, A. B., de Salazar, A., Chercoles, A. G., ... Franke, A. (2022). Detailed stratified GWAS analysis for severe COVID-19 in four European populations. *Human Molecular Genetics*, *31*(23), 3945–3966. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac158>
- Deguchi, H., Shukla, M., Hayat, M., Torkamani, A., Elias, D. J., & Griffin, J. H. (2020). Novel exomic rare variants associated with venous thrombosis. *British Journal of Haematology*, *190*(5), 783–786. <https://doi.org/10.1111/bjh.16613>
- Delshad, M., Sanaei, M. J., Pourbagheri-Sigaroodi, A., & Bashash, D. (2022). Host genetic diversity and genetic variations of SARS-CoV-2 in COVID-19 pathogenesis and the effectiveness of vaccination. In *International Immunopharmacology* (Vol. 111). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109128>
- Dhawan, M., Sharma, A., Priyanka, Thakur, N., Rajkhowa, T. K., & Choudhary, O. P. (2022). Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Mutations, impact, challenges and possible solutions. In *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (Vol. 18, Issue 5). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2068883>
- Dieter, C., de Almeida Brondani, L., Lemos, N. E., Schaeffer, A. F., Zanotto, C., Ramos, D. T., Girardi, E., Pellenz, F. M., Camargo, J. L., Moresco, K. S., da Silva, L. L., Aubin, M. R., de Oliveira, M. S., Rech, T. H., Canani, L. H., Gerchman, F., Leitão, C. B., & Crispim, D. (2023). Polymorphisms in ACE1, TMPRSS2, IFIH1, IFNAR2, and TYK2 Genes Are Associated with Worse Clinical Outcomes in COVID-19. *Genes*, *14*(1). <https://doi.org/10.3390/genes14010029>
- Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., da Candido, D. S., Mishra, S., E Crispim, M. A., S Sales, F. C., Hawryluk, I., McCrone, J. T., G Hulswit, R. J., M Franco, L. A., Ramundo, M. S., de Jesus, J. G., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Ferreira, G. M., M Silva, C. A., Manuli, E. R., ... Sabino, E. C. (n.d.). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. In *Mélodie Monod* (Vol. 25). <http://pangolin.cog-uk.io>

Fernandes, Q., Inchakalody, V. P., Merhi, M., Mestiri, S., Taib, N., Moustafa Abo El-Ella, D., Bedhiafi, T., Raza, A., Al-Zaidan, L., Mohsen, M. O., Yousuf Al-Nesf, M. A., Hssain, A. A., Yassine, H. M., Bachmann, M. F., Uddin, S., & Dermime, S. (2022). Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. In *Annals of Medicine* (Vol. 54, Issue 1, pp. 524–540). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2031274>

Fouad, M. N., Ruffin, J., & Vickers, S. M. (2020). COVID-19 Is Disproportionately High in African Americans. This Will Come as No Surprise.... In *American Journal of Medicine* (Vol. 133, Issue 10, pp. e544–e545). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.04.008>

Frydman, G. H., Boyer, E. W., Nazarian, R. M., Van Cott, E. M., & Piazza, G. (2020). Coagulation Status and Venous Thromboembolism Risk in African Americans: A Potential Risk Factor in COVID-19. In *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* (Vol. 26). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1076029620943671>

Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Sep;103(3):1184–1190. doi: 10.4269/ajtmh.20-0483. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7470570/>

Gervasoni, C., Meraviglia, P., Riva, A., Giacomelli, A., Oreni, L., Minisci, D., Atzori, C., Ridolfo, A., & Cattaneo, D. (2020). Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2276–2278. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579>

Giovanetti, M., Fonseca, V., Wilkinson, E., Tegally, H., San, E. J., Althaus, C. L., Xavier, J., Nanev Slavov, S., Viala, V. L., Ranieri Jerônimo Lima, A., Ribeiro, G., Souza-Neto, J. A., Fukumasu, H., Lehmann Coutinho, L., Venancio Da Cunha, R., Freitas, C., Campelo De A E Melo, C. F., Navegantes De Araújo, W., Do Carmo Said, R. F., ... De Alcantara, L. C. J. (2022). Replacement of the Gamma by the Delta variant in Brazil: Impact of lineage

displacement on the ongoing pandemic. *Virus Evolution*, 8(1).  
<https://doi.org/10.1093/ve/veac024>

Gomes CP, Fernandes DE, Casimiro F, da Mata GF, Passos MT, Varela P, Mastroianni-Kirsztajn G, Pesquero JB. Cathepsin L in COVID-19: From Pharmacological Evidences to Genetics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Dec 8;10:589505. doi: 10.3389/fcimb.2020.589505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33364201/>

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

Høiby, N. (2021). Pandemics: past, present, future: That is like choosing between cholera and plague. In *APMIS* (Vol. 129, Issue 7, pp. 352–371). John Wiley and Sons Inc.  
<https://doi.org/10.1111/apm.13098>

INOUE, JI.; YAMAMOTO, M. Identification of an existing Japanese pancreatitis drug, Nafamostat, which is expected to prevent the transmission of new coronavirus infection (COVID-19). The University of Tokyo. Mar, 2020. Disponível em: [https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0508\\_00083.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0508_00083.html)

Kangro, K., Wolberg, A. S., & Flick, M. J. (2022). Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. *Current Drug Targets*, 23(17), 1593–1602.  
<https://doi.org/10.2174/1389450123666220826162900>

Kumar, V. (2020). Understanding the complexities of SARS-CoV2 infection and its immunology: A road to immune-based therapeutics. In *International Immunopharmacology* (Vol. 88). Elsevier B.V.  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106980>

- Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., Yang, H., Hui, W. Z., Rui, F., Yee, N. T. S., Liu, C., Nerurkar, S. N., Kai, J. C. Y., Teng, M. L. P., Li, X., Zeng, H., Borghi, J. A., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1449–1458. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
- Li, M., Wang, H., Tian, L., Pang, Z., Yang, Q., Huang, T., Fan, J., Song, L., Tong, Y., & Fan, H. (2022). COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>
- Lima-Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. In *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis* (Vol. 33, Issue 3, pp. 151–157). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
- Lippi, G., Mullier, F., & Favaloro, E. J. (2023). D-dimer: Old dogmas, new (COVID-19) tricks. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 61, Issue 5, pp. 841–850). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0633>
- Loof, T. G., Deicke, C., & Medina, E. (2014). The role of coagulation/fibrinolysis during *Streptococcus pyogenes* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4(SEP). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00128>
- Lopez, L., Sang, P. C., Tian, Y., & Sang, Y. (2020). Dysregulated interferon response underlying severe covid-19. In *Viruses* (Vol. 12, Issue 12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v12121433>
- Lupu, D., & Tiganasu, R. (2022). The implications of globalization on COVID-19 vaccination in Europe. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21493-w>
- Meng, Y., Wu, P., Lu, W., Liu, K., Ma, K., Huang, L., Cai, J., Zhang, H., Qin, Y., Sun, H., Ding, W., Gui, L., & Wu, P. (2020). Sex-specific clinical characteristics and prognosis of

coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathogens*, 16(4). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>

Naitza, S., Porcu, E., Steri, M., Taub, D. D., Mulas, A., Xiao, X., Strait, J., Dei, M., Lai, S., Busonero, F., Maschio, A., Usala, G., Zoledziewska, M., Sidore, C., Zara, I., Pitzalis, M., Loi, A., Viridis, F., Piras, R., ... Cucca, F. (2012). A genome-wide association scan on the levels of markers of inflammation in sardinians reveals associations that underpin its complex regulation. *PLoS Genetics*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002480>

Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1866, Issue 10). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>

Naveca, F. G., Nascimento, V., de Souza, V. C., Corado, A. de L., Nascimento, F., Silva, G., Costa, Á., Duarte, D., Pessoa, K., Mejía, M., Brandão, M. J., Jesus, M., Gonçalves, L., da Costa, C. F., Sampaio, V., Barros, D., Silva, M., Mattos, T., Pontes, G., ... Bello, G. (2021). COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nature Medicine*, 27(7), 1230–1238. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7>

O'Hanlon, S., Dhesi, J., Aronson, L., & Inouye, S. K. (2021). Covid-19: a call for mobilizing geriatric expertise. In *European Geriatric Medicine* (Vol. 12, Issue 3, pp. 597–600). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00500-9>

Oran, D. P., & Topol, E. J. (2021). The proportion of sars-cov-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 174, Issue 5, pp. 655–662). American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>

Orellana, J. D. Y., da Cunha, G. M., Marrero, L., Moreira, R. I., da Costa Leite, I., & Horta, B. L. (2021). Excess deaths during the COVID-19 pandemic: underreporting and regional

inequalities in Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, 37(1). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00259120>

Para, O., Caruso, L., Pestelli, G., Tangianu, F., Carrara, D., Maddaluni, L., Tamburello, A., Castelnovo, L., Fedi, G., Guidi, S., Pestelli, C., Pennella, B., Ciarambino, T., Nozzoli, C., & Dentali, F. (2022). Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgraduate Medicine*, 134(1), 58–63. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1990091>

Passarelli-Araujo, H., Pott-Junior, H., Susuki, A. M., Olak, A. S., Pescim, R. R., Tomimatsu, M. F. A. I., Volce, C. J., Neves, M. A. Z., Silva, F. F., Narciso, S. G., Aschner, M., Paoliello, M. M. B., & Urbano, M. R. (2022). The impact of COVID-19 vaccination on case fatality rates in a city in Southern Brazil. *American Journal of Infection Control*, 50(5), 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.02.015>

Peng, F., Yi, Q., Zhang, Q., Deng, J., Li, C., Xu, M., Wu, C., Zhong, Y., & Wu, S. (2022). Performance of D-dimer to lymphocyte ratio in predicting the mortality of COVID-19 patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1053039>

Pepys, M. B. (2021). C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 23, pp. 2280–2283). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169>

Ramlall, V., Thangaraj, P. M., Meydan, C., Foox, J., Butler, D., Kim, J., May, B., De Freitas, J. K., Glicksberg, B. S., Mason, C. E., Tatonetti, N. P., & Shapira, S. D. (2020). Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 26(10), 1609–1615. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1021-2>

Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. In *Expert Review of Hematology* (Vol. 13, Issue 11, pp. 1265–1275). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>

- Sales-Moioli, A. I. L., Galvão-Lima, L. J., Pinto, T. K. B., Cardoso, P. H., Silva, R. D., Fernandes, F., Barbalho, I. M. P., Farias, F. L. O., Veras, N. V. R., Souza, G. F., Cruz, A. S., Andrade, I. G. M., Gama, L., & Valentim, R. A. M. (2022). Effectiveness of COVID-19 Vaccination on Reduction of Hospitalizations and Deaths in Elderly Patients in Rio Grande do Norte, Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192113902>
- Sameni, M., Mirmotalebisohi, S. A., Dadashkhan, S., Ghani, S., Abbasi, M., Noori, E., & Zali, H. (2023). COVID-19: A novel holistic systems biology approach to predict its molecular mechanisms (in vitro) and repurpose drugs. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31(2), 155–171. <https://doi.org/10.1007/s40199-023-00471-1>
- Sastry, S., Cuomo, F., & Muthusamy, J. (2022). COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. In *Thrombosis Research* (Vol. 212, pp. 51–57). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.016>
- Scarpa, F., Sanna, D., Benvenuto, D., Borsetti, A., Azzena, I., Casu, M., Fiori, P. L., Giovanetti, M., Maruotti, A., Ceccarelli, G., Caruso, A., Caccuri, F., Cauda, R., Cassone, A., Pascarella, S., & Ciccozzi, M. (2022). Genetic and Structural Data on the SARS-CoV-2 Omicron BQ.1 Variant Reveal Its Low Potential for Epidemiological Expansion. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23). <https://doi.org/10.3390/ijms232315264>
- Shokri, P., Golmohammadi, S., Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Carson-Chahhoud, K., & Safiri, S. (2022). The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or development of severe outcomes: A review. In *Reviews in Medical Virology* (Vol. 32, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/rmv.2247>
- Singh, A. K., & Khunti, K. (2022). *Annual Review of Medicine COVID-19 and Diabetes*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220>
- Smieszek, S. P., Przychodzen, B. P., Polymeropoulos, V. M., Polymeropoulos, C. M., & Polymeropoulos, M. H. (2021). Assessing the potential correlation of polymorphisms in

the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients'. *Cytokine*, 148. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155662>

Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E. Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L., ... Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), 315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>

Teymouri, M., Mollazadeh, S., Mortazavi, H., Naderi Ghale-noie, Z., Keyvani, V., Aghababaei, F., Hamblin, M. R., Abbaszadeh-Goudarzi, G., Pourghadamyari, H., Hashemian, S. M. R., & Mirzaei, H. (2021). Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. In *Pathology Research and Practice* (Vol. 221). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153443>

Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). In *Postgraduate Medical Journal* (Vol. 96, Issue 1142, pp. 753–758). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>

Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. In *European Journal of Internal Medicine* (Vol. 76, pp. 14–20). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>

Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)

- S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 669–677. [https://doi.org/10.1016/S14733099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S14733099(20)30243-7)
- Verma, A., Lucas, A., Verma, S. S., Zhang, Y., Josyula, N., Khan, A., Hartzel, D. N., Lavage, D. R., Leader, J., Ritchie, M. D., & Pendergrass, S. A. (2018). PheWAS and Beyond: The Landscape of Associations with Medical Diagnoses and Clinical Measures across 38,662 Individuals from Geisinger. *American Journal of Human Genetics*, 102(4), 592–608. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.02.017>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 8, pp. 782–793). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Yancy, C. W. (2020). COVID-19 and African Americans. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 19, pp. 1891–1892). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6548>
- Yin, J. X., Agbana, Y. L., Sun, Z. S., Fei, S. W., Zhao, H. Q., Zhou, X. N., Chen, J. H., & Kassegne, K. (2023). Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. In *Infectious Diseases of Poverty* (Vol. 12, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01086-z>
- Yong, S. J., Halim, A., Halim, M., Liu, S., Aljeldah, M., Al Shammari, B. R., Alwarthan, S., Alhajri, M., Alawfi, A., Alshengeti, A., Khamis, F., Alsalman, J., Alshukairi, A. N., Abukhamis, N. A., Almaghrabi, F. S., Almuthree, S. A., Alsulaiman, A. M., Alshehail, B. M., Alfaraj, A. H., ... Rabaan, A. A. (2023). Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. In *Reviews in Medical Virology* (Vol. 33, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/rmv.2424>

- Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 172. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- Zhan, H., Chen, H., Liu, C., Cheng, L., Yan, S., Li, H., & Li, Y. (2021). Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27. <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>
- Zhang, J., Xiao, T., Cai, Y., & Chen, B. (2021). Structure of SARS-CoV-2 spike protein. In *Current Opinion in Virology* (Vol. 50, pp. 173–182). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.08.010>
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- Zhou, Z., Zhu, Y., & Chu, M. (2022). Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898192>
- Zhu, C., He, G., Yin, Q., Zeng, L., Ye, X., Shi, Y., & Xu, W. (2021). Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 93, Issue 10, pp. 5729–5741). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.27132>

## ANEXO

Tabela 8- Modelos genéticos para a necessidade de ventilação mecânica

Polimorfismo	VENTILAÇÃO MECÂNICA				OR	P-valor
	<i>rs12029080</i>					
	Não	%	Sim	%		
T/T	37	52.9	66	48.9	1.00	
G/T	28	40.0	56	41.5	1.12	
G/G	5	7.1	13	9.6	1.46	0.78
T/T	37	52.9	66	48.9	1.00	
G/T-G/G	33	47.1	69	51.1	1.17	0.59
T/T-G/T	65	92.9	122	90.4	1.00	
G/G	5	7.1	13	9.6	1.39	0.54
0,1,2	70	34.1	135	65.9	1.17	0.50

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 9- Modelos genéticos para óbito

Polimorfismo	ÓBITO				OR	P-valor
	<i>rs12029080</i>					
	Não	%	Sim	%		
T/T	69	50.7	34	49.3	1.00	
G/T	54	39.7	30	43.5	1.13	
G/G	13	9.6	5	7.2	0.78	0.79
T/T	69	50.7	34	49.3	1.00	
G/T-G/G	67	49.3	35	50.7	1.06	0.84
T/T-G/T	123	90.4	64	92.8	1.00	
G/G	13	9.6	5	7.2	0.74	0.57
0,1,2	136	66.3	69	33.7	0.98	0.93

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 10- Modelos genéticos para a concentração de dímero-D

Polimorfismo	DÍMERO-D			
	<i>rs12029080</i>			
	n	Me	se	P-valor
T/T	103	6.983	1.641	
G/T	84	19.868	9.103	
G/G	18	12.828	6.423	0.29
T/T	103	6.983	1.641	
G/T-G/G	102	18.626	7.575	0.13
T/T-G/T	187	12.771	4.201	
G/G	18	12.828	6.423	0.99
<b>Log aditivo</b>				
0,1,2	696.881	-4.748	18.69	0.24

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

**Tabela 11- Modelos genéticos para dias de hospitalização**

DIAS DE HOSPITALIZAÇÃO				
Polimorfismo	<i>rs12029080</i>			
	n	Me	se	P-valor
T/T	103	25.87	2.12	0.27
G/T	84	21.04	2.10	
G/G	18	23.22	3.68	
T/T	103	25.87	2.12	0.11
G/T-G/G	102	21.42	1.84	
T/T-G/T	187	23.70	1.51	0.92
G/G	18	23.22	3.68	
0,1,2	-27.523	-7.020	15.15	0.21

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

**Tabela 12- Modelos genéticos para a necessidade de ventilação mecânica**

VENTILAÇÃO MECÂNICA						
Polimorfismo	<i>rs6687813</i>					
	No	%	Yes	%	OR	p-valor
C/C	40	55.6	51	43.2	1.00	0.19
A/C	30	41.7	65	55.1	1.70	
A/A	2	2.8	2	1.7	0.78	
C/C	40	55.6	51	43.2	1.00	0.10
A/C-A/A	32	44.4	67	56.8	1.64	
<b>Recessivo</b>						
C/C-A/C	70	97.2	116	98.3	1.00	0.62
A/A	2	2.8	2	1.7	0.60	
0,1,2	72	37.9	118	62.1	1.48	0.16

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

**Tabela 13- Modelos genéticos para o óbito**

ÓBITO						
Polimorfismo	<i>rs6687813</i>					
	No	%	Yes	%	OR	p-valor
C/C	59	46.1	32	51.6	1.00	0.75
A/C	66	51.6	29	46.8	0.81	
A/A	3	2.3	1	1.6	0.61	
C/C	59	46.1	32	51.6	1.00	0.48
A/C-A/A	69	53.9	30	48.4	0.80	
C/C-A/C	125	97.7	61	98.4	1.00	0.73
A/A	3	2.3	1	1.6	0.68	
0,1,2	128	67.4	62	32.6	0.81	0.45

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

**Tabela 14- Modelos genéticos para a concentração de dímero-D**

<b>DÍMERO-D</b>				
<b>Polimorfismo</b>	<b><i>rs6687813</i></b>			
	N	Me	se	p-valor
<b>Codominante</b>				
C/C	91	10.291	25.080	0.76
A/C	95	8.917	27.148	
A/A	4	1.532	0.5868	
<b>Dominante</b>				
C/C	91	10.291	25.080	0.65
A/C-A/A	99	8.619	26.088	
C/C-A/C	186	9.590	18.472	0.52
A/A	4	1.532	0.5868	
<b>Log aditivo</b>				
0,1,2				0.55

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

**Tabela 15- Modelos genéticos para a necessidade de ventilação mecânica**

<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>						
<b>Polimorfismo</b>	<b><i>rs13109457</i></b>					
	No	%	Yes	%	OR	p-valor
<b>Codominante</b>						
G/G	44	62.0	89	63.6	1.00	0.91
A/G	23	32.4	45	32.1	0.97	
A/A	4	5.6	6	4.3	0.74	
<b>Dominante</b>						
G/G	44	62.0	89	63.6	1.00	0.82
A/G-A/A	27	38.0	51	36.4	0.93	
<b>Recessivo</b>						
G/G-A/G	67	94.4	134	95.7	1.00	0.67
A/A	4	5.6	6	4.3	0.75	
<b>Log aditivo</b>						
0,1,2	71	33.6	140	66.4	0.92	0.73

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 16- Modelos genéticos para o óbito

ÓBITO						
Polimorfismo	<i>rs13109457</i>					
	No	%	Yes	%	OR	p-valor
<b>Codominante</b>						
G/G	93	66.9	40	55.6	1.00	0.20
A/G	39	28.1	29	40.3	1.73	
A/A	7	5.0	3	4.2	1.00	
<b>Dominante</b>						
G/G	93	66.9	40	55.6	1.00	0.11
A/G-A/A	46	33.1	32	44.4	1.62	
<b>Recessivo</b>						
G/G-A/G	132	95.0	69	95.8	1.00	0.78
A/A	7	5.0	3	4.2	0.82	
<b>Log aditivo</b>						
0,1,2	139	65.9	72	34.1	1.35	0.22

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Tabela 16- Modelos genéticos para a concentração de dímero-D

DÍMERO-D				
Polimorfismo	<i>rs13109457</i>			
	n	Me	Se	p-valor
<b>Codominante</b>				
G/G	133	15.13	58.29	0.68
A/G	68	10.34	30.13	
A/A	10	1.69	0.66	
<b>Dominante</b>				
G/G	133	15.13	58.29	0.45
A/G-A/A	78	9.23	26.46	
<b>Recessivo</b>				
G/G-A/G	201	13.51	39.87	0.51
A/A	10	1.69	0.66	
<b>Log aditivo</b>				
0,1,2				0.38

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

## APÊNDICE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES MOLECULARES E IMPACTO DA ETNIA NO PROGNÓSTICO DA COVID-19”**. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte do material biológico humano “DNA, plasma”. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa ou se Sr. (a) concordar em outros futuros. Nesta pesquisa pretendemos “Avaliar a relação do agravamento da COVID-19 com biomarcadores, etnia, fatores socioeconômicos e fatores nutricionais”. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: “Coleta de sangue total (8 ml) ou coleta de material via swab bucal, com posterior extração de DNA de células coletadas. O DNA extraído e o plasma será devidamente etiquetado, armazenado em freezer -80oC e será utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa”. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem no “desconforto associado à coleta de sangue, o habitual de um exame de sangue de rotina. A coleta será realizada com material esterilizado, descartável e por pessoas devidamente treinadas e capacitadas para a realização do procedimento. Dessa forma, essa pesquisa oferece riscos mínimos ao participante, aqueles inerentes à própria coleta de sangue total, tais como dor, hematoma ou outro desconforto no local da coleta. Todos cuidados necessários para minimizar esses riscos serão tomados durante a coleta. Além disso, gostaríamos de sua autorização para acesso aos prontuários e exames de imagem armazenados no hospital. A pesquisa contribuirá para “o melhor entendimento dos fatores que contribuem para agravamento da COVID-19”. Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador

responsável, no "Laboratório de Genética Molecular da UFMG", e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de até 10 (dez) anos na sala 114 da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções No 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “CARACTERIZAÇÃO DE BIOMARCADORES MOLECULARES E IMPACTO DA ETNIA NO PROGNÓSTICO DA COVID-19”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

( ) Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.

( ) Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisa, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante

Data

Assinatura do participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Luciana Bastos Rodrigues  
Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190 - Sala 114 - Faculdade de Medicina da UFMG  
CEP: 30130-100/Belo Horizonte–MG  
Telefones:(31)34099134 - E-mail:[lu.bastosr@gmail.com](mailto:lu.bastosr@gmail.com)

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Nome completo do Pesquisador: Victoria Frigerio Bonifacio  
Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190 - Sala 114 - Faculdade de Medicina da UFMG  
CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG  
Telefones: (31) 34099134 - E-mail: [victoriafrigeriobonifacio@gmail.com](mailto:victoriafrigeriobonifacio@gmail.com)

Assinatura do pesquisador

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:  
COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG  
Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2o andar - Sala 2005.  
Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.  
E-mail: [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br). Telefone: 34094592.