



## Caracterização genética, clínica e epidemiológica de pacientes com Covid-19 em uma região do Sul do Brasil

*Genetic, clinical and epidemiological characterization of Covid-19 patients in South Brazil*

**Nayanna Dias Bierhals<sup>1</sup>, Erika Barreto Knod<sup>2</sup>, Augusto Ferreira Weber<sup>3</sup>, Andreia Rosane de Moura Valim<sup>4</sup>, Lia Gonçalves Possuelo<sup>4</sup>, Jane Dagmar Pollo Renner<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Ciências da Vida, Curso de Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul (RS), Brasil; <sup>2</sup> Departamento de Ciências da Vida, Curso de Biomedicina, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul (RS), Brasil; <sup>3</sup> Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil; <sup>4</sup> Departamento de Ciências da Vida, Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Santa Cruz do Sul (RS), Brasil.

\*Corresponding author: Nayanna Dias Bierhals – E-mail: [nayanna.db@outlook.com](mailto:nayanna.db@outlook.com)

### RESUMO

Caracterizar o perfil epidemiológico, clínico e genético de pacientes com Covid-19. Realizou-se um estudo observacional e transversal com voluntários que tiveram diagnóstico de Covid-19 no período de abril de 2020 a maio de 2021 no município de Santa Cruz do Sul (RS, Brasil), no qual foram coletados dados clínicos e epidemiológicos, além de amostras de sangue para a identificação de polimorfismos no gene *ACE2*. Foram recrutados 87 indivíduos e destes, 16,7% necessitaram de internação hospitalar, sendo a maioria do sexo masculino. A obesidade foi a comorbidade mais frequente, no entanto, doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes apresentaram maior significância quando associadas às internações. Em relação às características genéticas, entre os voluntários não foram encontrados polimorfismos no gene *ACE2*. A pesquisa sugere que o sexo masculino e presença de comorbidades são importantes fatores de risco para a severidade da Covid-19.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Enzima Conversora de Angiotensina. Variação genética. Comorbidade.

### ABSTRACT

Current paper characterizes the epidemiological, clinical and genetic profile of patients with Covid-19. An observational and cross-sectional study was carried out with volunteers diagnosed with Covid-19 between April 2021 and May 2021 in the municipality of Santa Cruz do Sul, Brazil; a blood sample also identified polymorphism in the *ACE2* gene. 87 patients were recruited; 6.7% required hospitalization, the majority being male. Although obesity was a more frequent comorbidity, cardiovascular diseases, hypertension and diabetes were more significant when associated with hospitalizations. In the case of genetic characteristics, polymorphisms were found in the *ACE2* gene among volunteers. Important research suggests male gender and co-morbidities are risk factors for the severity of Covid-19.

**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Angiotensin converting enzyme. Genetic variation. Comorbidity.

Recebido em Março 14, 2022

Aceito em Agosto 28, 2022



## INTRODUÇÃO

Nos últimos dois anos, o SARS-CoV-2, vírus responsável pela pandemia da Covid-19, já infectou mais de 460 milhões de pessoas e causou mais de 6 milhões de mortes ao redor do mundo – março de 2022. Apesar da diminuição no número de casos graves e internações, devido às intensas campanhas de vacinação, a Covid-19 continua sendo um dos principais tópicos de estudo, uma vez que muitos questionamentos ainda seguem sem respostas.<sup>1</sup>

Com um mecanismo infeccioso similar ao seu antecessor, SARS-CoV, o SARS-CoV-2 entra nas células humanas em decorrência da ligação entre a *spike*, glicoproteína em forma de espícula presente na superfície viral, com o principal receptor presente no hospedeiro, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>2</sup> A ACE2, por sua vez, está associada ao funcionamento do Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA), que consiste em uma ação sinérgica do sistema nervoso simpático e que tem como objetivo garantir a homeostase corporal, através da manutenção da pressão arterial e balanço hídrico. No entanto, essa interação entre vírus e receptor, causa uma regulação negativa da ACE2, diminuindo a concentração de proteína circulante livre e consequentemente, prejudicando sua ação biológica.<sup>3</sup>

O gene *ACE2*, responsável pela codificação da proteína que tem o mesmo

nome, está localizado no cromossomo X, na posição Xp22, apresentando um tamanho de 39,98 kb, 18 exons e 20 introns.<sup>4</sup> O *ACE2* é descrito como um dos genes mais polimórficos e essas variantes estão associadas na maioria das vezes a doenças crônicas como hipertensão, cardiopatias e dislipidemias, atuando como um fator de risco ou em alguns casos, dependendo do genótipo, um fator de proteção.<sup>5,6</sup>

É possível observar uma ampla variação nos sintomas e grau de severidade da Covid-19 entre os indivíduos diagnosticados e por isso, fatores genéticos devem ser levados em consideração. Estudos já demonstraram que polimorfismos no gene *ACE2* podem influenciar na suscetibilidade à infecção pelo novo coronavírus, uma vez que essas mudanças genéticas podem interferir na afinidade de ligação entre o receptor e o SARS-CoV-2. A presença de variantes como rs4646116 (K26R), S16P, rs781255386 (T27A), rs1199100713 (N64K), rs1395878099 (Q102P), rs759579097 (G326E) e rs370610075 (G352V) pode aumentar a interação com a proteína *spike* do vírus e consequentemente, indivíduos que apresentam esses polimorfismos no gene *ACE2* são mais suscetíveis à infecção. Outras variantes como rs758278442 (K31R), H34R, rs1348114695 (E35K), rs73635825 (S19P), rs146676783 (E37K), D38V, rs1569243690 (N51S), rs755691167 (K68E), rs1256007252 (F72V), N33I, H34R, rs751572714 (Q388L) e Y83H

podem enfraquecer a ligação entre a proteína e receptor e assim, diminuir a interação da mesma com o vírus.<sup>7-9</sup>

A relação entre a presença de polimorfismos no gene *ACE2* e a ligação com a Covid-19 ainda é muito incerta e a maioria dos estudos se concentram em análises *in silico*, sendo predominante em populações asiáticas.<sup>7-9</sup> Por esse motivo, o objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil epidemiológico, clínico e genético de pacientes com Covid-19 no município de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional e transversal, em que foram recrutados indivíduos voluntários, mediante divulgação nos meios de comunicação como internet, rádio e jornal, sendo todos eles maiores de 18 anos e com diagnóstico de Covid-19 entre abril de 2020 e maio de 2021 no município de Santa Cruz do Sul, interior do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Para a realização da pesquisa, todos os voluntários assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como responderam a um questionário clínico epidemiológico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Santa Cruz do Sul (nº 4.582.247 e CAAE: 41705121.4.0000.5343).

Para a realização das análises moleculares, foram coletados 5 mL de sangue de cada indivíduo e o DNA extraído

pelo método de *Salting Out* com adaptações.<sup>10</sup> Para a realização da PCR, foram desenvolvidos *primers* específicos para a região que continha 17 polimorfismos de interesse (rs781255386, rs4646116, rs73635825, rs142984500, rs758278442, rs1996225, rs2158082, rs2074192, rs146676783, rs778030746, rs756231991, rs1199100713, rs763395248, rs1348114695, rs1192192618, rs1569243690 e rs1325542104). A partir da sequência completa do gene *ACE2* obtida no Genbank, os *primers* foram desenhados utilizando o *software Primer3Plus* e posteriormente, as sequências foram analisadas quanto a sua especificidade no *Blastn*. A PCR convencional foi padronizada utilizando o kit *Platinum® Taq DNA Polymerase* (Invitrogen®, EUA) conforme instruções do fabricante, em que foram utilizados 5 uM de cada um dos *primers* (F: 5'-ACCGGTTTTGATTTGGCCAT-3'; R: 5'-CCCTTTTCAGTTTCACGGGC-3'). Na sequência, os produtos de PCR foram purificados com acetato de amônio.

Para o sequenciamento das amostras, foi utilizado o sequenciador genético ABI 3500 *Genetic Analyzer* com capilares de 50 cm e polímero POP7 (Applied Biosystems, EUA). As amostras foram marcadas utilizando *BigDye Terminatorv3.1 Cycle Sequencing Kit* (Applied Biosystems, EUA), conforme protocolo do fabricante. Na sequência, foram precipitadas com Etanol-EDTA e desnaturadas com formamida para serem eletroinjetadas no aparelho. Os

eletroferogramas foram analisados no *ChromasTM* versão 2.3 e as sequências alinhadas pelo *software Geneious Prime* versão 2021.2.2, utilizando a sequência original completa do gene *ACE2* (NG\_012575.2).

As informações geradas a partir das análises genéticas e os dados epidemiológicos foram inseridos no programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0, para as análises estatísticas descritivas. Os resultados foram apresentados como média aritmética e desvio padrão ( $x \pm DP$ ) ou expressos em frequência (%). Para avaliar as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado, sendo significativos os valores com  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Ao todo, foram recrutados 87 indivíduos sintomáticos que foram diagnosticados com Covid-19 entre abril de 2020 a maio de 2021. Cerca de 80% dos pacientes entrevistados afirmaram não morar sozinhos e destes, aproximadamente 50% relataram que as pessoas que compartilhavam a mesma residência, durante o período de infecção, não apresentaram nenhum sintoma. As informações referentes à média de idade, sintomas clínicos, tabagismo, grupo sanguíneo, comorbidades e internações em ala hospitalar foram analisadas quanto ao sexo e podem ser visualizadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com Covid-19

	Feminino N (%)	Masculino N (%)	Total N (%)	<i>P</i>
<b>Média idade</b>	42,2 ± 14,14	49,1 ± 15,6	45,0 ± 15,0	-
<b>Sintomas</b>				
Febre	21 (38,2)	20 (62,5)	41 (41,1)	<b>0,028</b>
Tosse seca	29 (52,7)	22 (68,8)	51 (58,6)	0,143
Cefaleia	39 (70,9)	21 (65,6)	60 (69,0)	0,607
Algia muscular	35 (63,6)	20 (62,5)	55 (63,2)	0,916
Coriza	29 (52,7)	19 (59,4)	48 (55,2)	0,548
Dor de garganta	24 (43,6)	20 (62,5)	44 (50,6)	0,090
Anosmia	31 (56,4)	13 (40,6)	44 (50,6)	0,157
Ageusia	27 (49,1)	13 (40,6)	40 (46,0)	0,445
Hiporexia	33 (60,0)	17 (53,1)	50 (57,5)	0,532
Erupção cutânea	10 (18,2)	3 (9,4)	13 (14,9)	0,267
Dispneia	19 (34,5)	20 (62,5)	39 (44,8)	<b>0,011</b>
<b>Tabagismo</b>				
Ex-fumante/Fumante atual	13 (23,6)	11 (34,4)	24 (27,6)	0,280
Nunca fumou	42 (76,4)	21 (65,6)	63 (72,4)	
<b>Sistema ABO</b>				
A	24 (43,6)	15 (46,9)	39 (44,8)	0,506
B	6 (10,9)	2 (6,3)	8 (9,2)	
AB	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (2,3)	
O	18 (32,7)	9 (28,1)	27 (31,0)	
<b>Comorbidades</b>	35 (63,6)	37 (84,4)	62 (71,3)	<b>0,039</b>
<b>Internação ala COVID</b>	7 (12,7)	7 (21,9)	14 (16,1)	0,263

\*A obesidade foi classificada através de cálculos referentes ao Índice de Massa Corporal (IMC), sendo essa interpretada quando  $IMC > 25$ .

Dentre os entrevistados, 16,1% foram internados em alguma unidade hospitalar e destes mais de 60% apresentavam alguma comorbidade (Tabela 2). Ainda, a média de dias de internação foi de 10,57 dias, sendo que todos os pacientes internados por um período superior a 10 ( $\pm 6,44$ ) dias possuíam histórico de pelo menos

uma comorbidade. Outro dado importante do estudo foi que pacientes obesos apresentaram 1,45 vezes mais chance de serem internados, caracterizando a obesidade como o principal fator de risco para a severidade da Covid-19 na população estudada.

**Tabela 2.** Relação entre a presença de comorbidades e a internação hospitalar

	Pacientes internados N (%)	Total N (%)	<i>p</i>
Cardiopatia	3 (21,4)	5 (5,7)	<b>0,006</b>
Hipertensão	8 (57,1)	17 (19,5)	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes	4 (28,6)	6 (6,9)	<b>&lt;0,001</b>
Dislipidemia	4 (28,6)	11 (12,6)	<b>0,050</b>
Obesidade	10 (71,4)	55 (63,2)	0,487
Doença obstrutiva crônica (DPOC)	2 (14,3)	5 (5,7)	0,134
Tuberculose	1 (7,1)	1 (1,1)	<b>0,022</b>

Em relação aos polimorfismos, pesquisados no atual estudo, foram incluídos 86 indivíduos, contudo não foram encontrados polimorfismos na sequência analisada do gene *ACE2*.

## DISCUSSÃO

Sabe-se que idosos, preferencialmente homens, são os mais acometidos pela forma grave da Covid-19.<sup>11</sup> No nosso estudo, 28,1% dos indivíduos do sexo masculino tinham mais de 60 anos. Pode-se observar também, que os homens apresentaram com maior frequência sintomas menos brandos como febre, dispneia, astenia e pressão no peito.<sup>11</sup> Já

sintomas relacionados ao sistema nervoso central e periférico, como dores de cabeça e perda de olfato e paladar, foram mais frequentes em mulheres, assim como já descrito em outro estudo.<sup>12</sup> A presença de sintomas neurológicos pode estar associada com a alta expressão dos receptores *ACE2*, uma vez que eles também se encontram em células gliais e neuronais.<sup>13</sup> Ainda, manifestações cutâneas são raramente relatadas, e em nosso estudo foi o sintoma menos frequente, contudo, mulheres apresentaram maior frequência, podendo estar relacionado ao fato de que o sexo feminino é mais propenso a desenvolver doenças autoimune.<sup>14</sup>

O tabagismo é considerado um fator de risco para infecções virais respiratórias, e em alguns casos, esteve relacionado com o desenvolvimento dos sintomas mais sugestivos de infecção pelo SARS-CoV-2, como febre, tosse persistente e dispnéia, além de ser reportado como responsável pela desregulação no sistema SRAA,<sup>15</sup> contudo no estudo atual não foram encontrados dados significativos que associam o uso de tabaco com o aparecimento de sintomas. Em relação ao grupo sanguíneo, há uma maior proporção de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 que possuem o tipo A e que esses, são mais suscetíveis a serem hospitalizados e apresentarem doenças cardíacas, quando comparados com um grupo controle e apesar do mecanismo ainda ser incerto, hipóteses sugerem que a presença de anticorpos anti-A podem interferir na atividade enzimática da proteína ACE.<sup>16</sup> Em nosso estudo, o grupo A foi o mais prevalente, não sendo possível observar nenhuma associação significativa entre os pacientes com esse grupo sanguíneo.

Muitos estudos relataram que homens são mais propensos a possuírem alguma doença crônica, tais como doenças cardíacas, hipertensão e diabetes, por exemplo.<sup>17</sup> Pode-se observar que o sexo masculino foi frequentemente associado à presença de comorbidades, sendo essa uma diferença significativa quando comparada com a prevalência de comorbidades no sexo feminino. A frequência de pacientes infectados pelo novo coronavírus que possuíam pelo menos uma doença prévia foi

superior à encontrada em outros estudos.<sup>18</sup> Ainda, 28,7% dos indivíduos analisados possuíam duas ou mais comorbidades. A comorbidade mais prevalente na pesquisa foi a obesidade, seguida da hipertensão arterial sistêmica (HAS), contudo, a maioria dos autores relatam que a HAS e a diabetes são as doenças crônicas mais frequentemente associadas aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.<sup>19</sup> No estado do Rio Grande do Sul, a comorbidade mais frequente foi a doença cardiovascular, seguido da diabetes *mellitus* no grupo de idosos e a obesidade no grupo mais jovem.<sup>20</sup>

Em relação à internação, homens representam a maior parcela de indivíduos que precisaram de intervenção hospitalar, uma vez que geralmente apresentam sintomas mais graves e que necessitam de ajuda profissional.<sup>18,21</sup> Assim como em outras pesquisas, o sexo masculino foi o predominante nas internações, apesar da diferença não ser significativa. Existem várias justificativas que podem estar relacionadas com a maior gravidade da doença nos homens, como fatores hormonais, doenças pré-existentes ou ainda fatores genéticos que podem ser associados com a expressão do *ACE2*. O gene *ACE2* pode estar mais expresso nos pulmões masculinos, uma vez que pode ser encontrado em cinco diferentes células pulmonares, enquanto em mulheres está presente em apenas dois tipos de células.<sup>22</sup> Ainda, alguns polimorfismos já descritos no *ACE2* podem aumentar sua expressão gênica e deixar novamente os homens mais suscetíveis à infecção, uma vez que o gene

que codifica a proteína ACE2 está localizado no cromossomo X, logo, a chance de polimorfismos homozigotos em mulheres acontecerem é bem menos frequente.<sup>23</sup>

Desde o início da pandemia tem se divulgado que cerca de metade dos pacientes internados em hospitais possuem alguma comorbidade e por isso, elas são os principais fatores de risco para a forma mais severa da Covid-19.<sup>19</sup> No presente estudo, essa relação não foi diferente. Pode-se perceber que houve uma associação significativa entre a presença de comorbidades como cardiopatias, hipertensão, obesidade, dislipidemia e diabetes nos pacientes internados, corroborando com diversos estudos que relatam a maior frequência dessas doenças prévias em casos mais severos, estando frequentemente associadas também com o prolongamento no tempo de internação.<sup>18,21</sup> Além disso, pacientes obesos apresentaram 1,45 vezes mais chance de serem internados, sendo essa uma média de risco similar a encontrada em outro estudo com em pacientes com sobrepeso.<sup>24</sup>

A presença de diferentes comorbidades e o agravamento dos sintomas da Covid-19 pode também estar ligado a expressão do *ACE2*, pois a expressão desse gene é menor em pacientes saudáveis e que não apresentam doença crônica prévia, o que pode explicar o motivo desses indivíduos serem mais suscetíveis à infecção e a maior gravidade.<sup>24</sup> Por fim, quando há um desequilíbrio do SRAA, causado pela patologia, ocorre uma

diminuição nos níveis séricos da proteína ACE2, prejudicando a homeostase e consequentemente diminuindo a resposta anti-inflamatória e antifibrótica do organismo humano, causando quadros cardíacos e hipertensivos, ou ainda, intensificando esses sintomas em indivíduos que já possuem histórico.<sup>23</sup>

Desde o início da pandemia da Covid-19, o gene *ACE2* tem sido alvo de estudos, destacando a presença de polimorfismos e sua influência na suscetibilidade e severidade da doença.<sup>27,25</sup> Estudos *in silico*, demonstraram que a presença de variantes no *ACE2* pode interferir na capacidade de ligação entre o receptor humano e o vírus. A presença de polimorfismos como rs781255386, rs4646116, rs73635825, rs142984500, rs758278442, rs1996225, rs2158082, rs2074192, rs778030746 e rs756231991 foram descritos na literatura como responsáveis por aumentar a interação entre a proteína ACE2 e a *spike*, facilitando a entrada e disseminação do vírus pelo organismo e ao contrário também pode acontecer, como a presença das variantes rs146676783, rs1199100713, rs763395248, rs1348114695, rs1192192618, rs1569243690 e rs1325542104 que diminuem a afinidade pelo SARS-CoV-2 e consequentemente, dificultam a ligação entre o vírus e o hospedeiro.<sup>8,25</sup>

Os polimorfismos analisados na atual pesquisa apresentam uma frequência baixa nas populações nos quais foram estudados, limitando-se principalmente em populações de origem asiática.<sup>7-9</sup> Os

polimorfismos do gene *ACE2* rs781255386 e rs142984500 foram encontrados em apenas 0,01% das populações asiáticas, sendo esses considerados como polimorfismos muito raros.<sup>9</sup> As variações rs73635825 e rs146676783 possuem uma frequência de 0,3% em estudos que avaliaram indivíduos da África e Ásia, respectivamente.<sup>3,26</sup> No entanto, há outros polimorfismos do *ACE2* que também estão relacionados a Covid-19 e que apresentam uma frequência que pode variar de 0,5% em europeus a 1,2% em asiáticos, como é o caso do rs4646116.<sup>26</sup> No Brasil, não foram encontrados estudos até o momento que realizaram a análise de polimorfismos no gene *ACE2* e sua ligação com o SARS-CoV-2, sendo esse o primeiro estudo realizado na população brasileira. Ainda, muitos dos polimorfismos aqui avaliados, também nunca tiveram sua frequência descrita através de análises genotípicas *in vivo*, apenas em análises *in silico*.<sup>8,27,28</sup> Por fim, alguns estudos indicam que a presença dos polimorfismos na forma de heterozigoto é encontrada em mais de 90% das amostras analisadas, enquanto polimorfismos homozigotos são considerados menos prevalentes.<sup>29</sup> Com isso, devido à baixa frequência desses polimorfismos, somado ao baixo número de indivíduos participantes da pesquisa, é possível justificar a ausência de polimorfismos detectados.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, como o pequeno número de indivíduos analisados, baixo índice de pacientes na forma grave que necessitou de

internação e ausência de grupo exposto ao SARS-CoV-2 que não apresentou sintomas e que de certa forma, seriam interessantes para avaliar a questão genética em relação às características clínicas da Covid-19, bem como a suscetibilidade.

A pesquisa se mostrou relevante frente ao contexto atual, de modo que permitiu caracterizar, de forma inédita na região, uma parcela de indivíduos acometidos pela Covid-19, evidenciando a diferença clínica da doença entre os diferentes sexos e destacando os principais fatores de risco em relação ao desfecho da infecção. De modo geral, o presente estudo ainda pode gerar reflexões acerca da promoção da saúde, referindo-se ao estilo de vida e comportamento dos indivíduos, uma vez que fica claro que a obesidade, a hipertensão e a diabetes estão negativamente associadas ao prognóstico dos pacientes infectados. Sabe-se que hábitos saudáveis relacionados à alimentação e atividade física, por exemplo, são essenciais para o controle e prevenção de muitas doenças crônicas não transmissíveis. Da mesma forma, se faz necessário promover um envelhecimento saudável e ativo, uma vez que a qualidade de vida é um fator crucial para elevar o perfil de saúde de pacientes idosos, principalmente aqueles que possuem alguma doença crônica prévia e que juntos caracterizam esse grupo mais vulnerável.<sup>30</sup>

## CONCLUSÃO



Os homens foram os mais suscetíveis a serem internados em unidades hospitalares, além de serem o sexo predominante na presença de comorbidades. Foi possível verificar também que a obesidade é um importante fator de risco para a internação, seguida de outras doenças crônicas como hipertensão e diabetes. Em relação aos sintomas, homens tendem a apresentar com maior frequência sintomas mais sugestivos da Covid-19, enquanto mulheres tendem a manifestar maior presença de sinais e sintomas neurológicos.

Em relação à questão genética avaliada, não foi possível identificar uma relação entre os polimorfismos do gene *ACE2* e os sintomas e severidade da doença causada pelo novo coronavírus, uma vez que nenhuma variação foi encontrada, provavelmente em decorrência do pequeno número de participantes analisados e a baixa frequência desses polimorfismos nas populações em geral. No entanto, esse talvez seja o primeiro estudo brasileiro que buscou pesquisar a variabilidade genética do *ACE2* e comparar com a clínica da Covid-19 e por isso, novas pesquisas na área devem ser realizadas em um maior grupo de indivíduos, com o intuito de explorar melhor a relação desse gene com a infecção causada pelo SARS-CoV-2.

## REFERÊNCIAS

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado 14 de março de 2022]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8. 10.1016/j.cell.2020.02.052
3. Teng S, Tang Q. ACE2 enhance viral infection or viral infection aggravate the underlying diseases. *Comput Struct Biotechnol J*. 6 de agosto de 2020;18:2100–6. 10.1016/j.csbj.2020.08.002
4. Zhang H, Wada J, Hida K, Tsuchiyama Y, Hiragushi K, Shikata K, et al. Collectrin, a collecting duct-specific transmembrane glycoprotein, is a novel homolog of ACE2 and is developmentally regulated in embryonic kidneys. *J Biol Chem*. 18 de maio de 2001;276(20):17132–9. 10.1074/jbc.M006723200
5. Fan Z, Wu G, Yue M, Ye J, Chen Y, Xu B, et al. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sci*. 15 de maio de 2019;225:39–45. 10.1016/j.lfs.2019.03.059
6. Luo Y, Liu C, Guan T, Li Y, Lai Y, Li F, et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang. *Hypertens Res*. maio de 2019;42(5):681–9. 10.1038/s41440-018-0166-6
7. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. setembro de 2020;92(9):1580–6. 10.1002/jmv.25832
8. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic

- analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 24 de fevereiro de 2020;6(1):1–4. 10.1038/s41421-020-0147-1
9. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, Fellouse FA, Sathirapongsasuti F, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. 2020 [citado 25 de outubro de 2021]; Disponível em: <https://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.04.07.024752>
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 11 de fevereiro de 1988;16(3):1215. 10.1093/nar/16.3.1215
11. Wray S, Arrowsmith S. The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol.* 2021;12:627260. 10.3389/fphys.2021.627260
12. Özçelik Korkmaz M, Eğilmez OK, Özçelik MA, Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 3 de outubro de 2020;1–11. 10.1007/s00405-020-06396-8
13. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Boillat M, Kan C, Pauli V, et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience.* dezembro de 2020;23(12):101839. 10.1016/j.isci.2020.101839
14. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* agosto de 2014;35(3):347–69. 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
15. Hopkinson NS, Rossi N, El-Sayed Moustafa J, Lavery AA, Quint JK, Freidin M, et al. Current smoking and COVID-19 risk: results from a population symptom app in over 2.4 million people. *Thorax.* janeiro de 2021;thoraxjnl-2020-216422. 10.1136/thoraxjnl-2020-216422
16. Amorim CF, Góes FSR, Lima FLO, Gomes LNL, Almeida FC, Almeida PC, et al. Grupo ABO e a suscetibilidade a infecção por SARS-CoV-2: uma revisão de literatura. *Hematol Transfus Cell Ther.* novembro de 2020;42:536. 10.1016/j.htct.2020.10.905
17. Mauvais-Jarvis F, Merz NB, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet.* 22 de agosto de 2020;396(10250):565–82. 10.1016/S0140-6736(20)31561-0
18. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* maio de 2020;94:91–5. 10.1016/j.ijid.2020.03.017
19. Wang Z, Deng H, Ou C, Liang J, Wang Y, Jiang M, et al. Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis without cases duplication. *Medicine (Baltimore).* 25 de novembro de 2020;99(48):e23327. 10.1097/MD.00000000000023327

20. DGTI S-. SES-RS - Coronavirus [Internet]. [citado 14 de março de 2022]. Disponível em: <https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 28 de março de 2020;395(10229):1054–62. 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
22. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. 2020 [citado 25 de outubro de 2021]; Disponível em: <https://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.01.26.919985>
23. Coto E, Avanzas P, Gómez J. The Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Coronavirus Disease 2019. *Eur Cardiol Rev*. 9 de março de 2021;16:e07. 10.6061/clinics/2021/e2342
24. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves ANA, Ogava RLT, et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 23 de julho de 2020;222(4):556–63. 10.1093/infdis/jiaa332
25. Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet*. novembro de 2020;28(11):1602–14. 10.1038/s41431-020-0691-z.
26. Calcagnile M, Forgez P, Iannelli A, Bucci C, Alifano M, Alifano P. ACE2 polymorphisms and individual susceptibility to SARS-CoV-2 infection: insights from an in silico study. 2020 [citado 13 de novembro de 2021]; Disponível em: <https://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.04.23.057042>
27. Othman H, Bouslama Z, Brandenburg J-T, da Rocha J, Hamdi Y, Ghedira K, et al. Interaction of the spike protein RBD from SARS-CoV-2 with ACE2: Similarity with SARS-CoV, hot-spot analysis and effect of the receptor polymorphism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;702–8. 10.1016/j.bbrc.2020.05.028
28. Li Q, Cao Z, Rahman P. Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. agosto de 2020 [citado 10 de fevereiro de 2022];8(8). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7323111/>
29. Darbani B. The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. maio de 2020 [citado 10 de fevereiro de 2022];17(10). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7277542/>
30. Van Den Broucke S. Why health promotion matters to the COVID-19 pandemic, and vice versa. *Health Promot Int* [Internet]. abril de 2020; 35(2):181-186. 10.1093/heapro/daaa042.