

COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

- Antônio Neres Norberg
- Bianca Magnelli Mangiavacchi
- Carlos Henrique Medeiros de Souza
- Fernanda Castro Manhães
- Nadir Francisca Sant'Anna



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

- Antônio Neres Norberg
- Bianca Magnelli Mangiavacchi
- Carlos Henrique Medeiros de Souza
- Fernanda Castro Manhães
- Nadir Francisca Sant'Anna

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacão do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizadores: Antônio Neres Norberg
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Carlos Henrique Medeiros de Souza
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C873 Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2 / Organizadores Antônio Neres Norberg, Bianca Magnelli Mangiavacchi, Carlos Henrique Medeiros de Souza, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outras organizadoras
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-630-7
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.307210411>

1. Pandemia - COVID-19. 2. Saúde. I. Norberg, Antônio Neres (Organizador). II. Mangiavacchi, Bianca Magnelli (Organizadora). III. Souza, Carlos Henrique Medeiros de (Organizador). IV. Título.

CDD 614.5

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

Vírus são, juntamente a príons e viroides, os agentes infecciosos mais simples já identificados. Os primeiros, vírus, são estruturas constituídas essencialmente por material genético recoberto por um envelope de proteínas associadas ou não a lipídios. Viroides são estruturados como RNA circular não recobertos por envelope, e limitam-se a infecção de plantas. Já os príons são proteínas que possuem a capacidade de alterar a estrutura de outras proteínas, levando a disfunção das mesmas. Nenhum destes agentes infecciosos é capaz de replicar-se sem utilizar os recursos de uma célula hospedeira. Até o presente, discute-se se alguns destes podem ser considerados seres vivos ou não pela ausência de metabolismo autônomo.

Mesmo sendo tão elementares em sua constituição, vírus são capazes de muito mais que simplesmente causar doenças. Nos anos recentes, já observamos “ensaios” do que poderia ser a atual pandemia: HIV, Ebola, Zika, Chikungunya, Hantavírus, Nipah, e os coronavírus da gripe aviária SARS e MERS, juntos causaram milhares de mortes em surtos em diferentes regiões geográficas do planeta. Na corrente pandemia do SARS-CoV-2, um coronavírus que afetava originalmente animais adaptou-se e evoluiu de forma admiravelmente rápida e eficaz para infectar a espécie humana. A COVID-19 - pelas características de alta infectividade, fácil disseminação, magnitude de infectados e graves consequências à saúde - transformou-se em um problema global que impacta toda a sociedade. Seus reflexos vão além da evidente necessidade de prevenção, controle e tratamento de uma virose comum ou bem conhecida. A dinâmica abrangente da pandemia extrapola para complicações ainda pouco compreendidas da fisiopatologia da doença, interações com outros microrganismos, prejuízos duradouros à saúde do indivíduo após a infecção, alterações em âmbito psicológico individual e coletivo, mudanças na condução da vida social como as formas de interação pessoal, comportamento nas atividades profissionais, educacionais e nos campos da política, da ética e do direito. A disseminação de uma doença causada por uma criatura simples e minúscula – mil vezes menor que a espessura de um fio de cabelo – expõe a amplitude global que uma pandemia pode alcançar, evidenciando as fragilidades de uma sociedade complexa, desigualdades e idiossincrasias que a acompanham historicamente e a necessidade de investigações profundas para assegurar a saúde pública na população mundial.

Passados dois anos desde o início da pandemia, já não podemos dizer que a COVID-19 é um inimigo desconhecido. Mas, assim como o processo natural que levou o vírus a ser uma ameaça à nossa espécie, a ciência deve evoluir e adaptar-se com a intensidade necessária. O lançamento do segundo volume do livro COVID-19: saúde e interdisciplinaridade é uma resposta de cientistas de todas as áreas ao desafio contínuo de evoluir e adaptar, a fim de mitigar e combater a diversidade de implicações de uma doença que afeta transversalmente todas as atividades do ser humano.

APRESENTAÇÃO

Desde o volume I desse livro, pesquisadores de diversas áreas do conhecimento, se reuniram buscando informar, de maneira gratuita, a comunidade médica brasileira e a população em geral, os avanços obtidos pela ciência no combate à COVID-19. Em meio a inúmeras publicações diárias, aceitas ou não pelos pares, era preciso garimpar o que funcionava de fato contra a tempestade de citocinas causada pela infecção do SARS-CoV-2 e suas consequências. As vacinas ainda estavam em fase II ou III de testes, e a desinformação sobre as novas tecnologias utilizadas, associadas a inúmeras Fake News espalhadas pelo mundo, já apontavam para uma batalha árdua. Mas essa etapa estamos vencendo. Menos de um ano após a aprovação de vacinas para uso emergencial, metade da população brasileira já está completamente vacinada. Contudo, ainda precisamos entender melhor o vírus, evitar o contágio e identificar sequelas que a doença tem deixado nos infectados. Novas variantes surgiram em diferentes países e algumas já chegaram ao Brasil. O grande objetivo do volume II, é dar continuidade as discussões acerca da infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. Mesmo após um ano e meio de estudos, debates e publicações pela comunidade acadêmica e científica, muitos pontos ainda não foram alinhados na grande rede das informações sobre a COVID-19. A doença não somente afetou países que apresentavam todos os recursos necessários para seu enfrentamento, como também países que não estavam sequer preparados para o enfrentamento das dificuldades inerentes ao controle de suas doenças endêmicas.

Esta nova obra revisita pontos, conceitos e técnicas já discutidas, porém com novas abordagens levando à um contexto interdisciplinar, advindo da análise multiprofissional. As pesquisas continuam se aprofundando e caminhando na medida em que novos pontos surgem dentro dos diferentes contextos políticos, sociais, econômicos, culturais e de saúde, onde todos os desafios de um levantamento e conhecimento baseado em evidências corroboram com análises críticas de processos clínicos, psicossociais e ambientais.

Nesse segundo volume trazemos a luz as novas análises dos mecanismos relacionados a fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como atualizações referentes aos mecanismos imunológicos, genéticos, farmacológicos, protocolos clínicos, a relação com infecções e as interações do vírus com diferentes tecidos e órgãos. Os capítulos trazem ainda o ponto de vista diante das relações do direito, da ética, bioética e biossegurança, além dos quesitos relacionados com a formação profissional dentro do contexto pandêmico.

Procuramos apresentar algumas respostas sobre a interação do vírus com o corpo humano e as consequências relacionadas a processo da infecção levando em consideração a presença das novas variantes já identificadas tanto no Brasil quanto no mundo e ainda

as atualizações referentes aos processos de imunização coletiva e o impacto referente a imunoprevenção coletiva. As questões sociais também abordadas nestes capítulos nos trazem luz a realidade do contexto vivenciado na atualidade trazendo experiências dentro dos cenários do ensino e das práticas que perpassam pelos conceitos do direito do indivíduo e da discussão sobre as desigualdades presentes nas sociedades.

Novas abordagens foram acrescentadas neste volume, haja vista a necessidade e urgência de se conversar sobre situações e consequências relacionadas ao contexto de Pandemia, que afetem não somente diretamente o indivíduo, como a comunidade como um todo. As pesquisas e discussões promovidas na comunidade científica em seus aspectos biológicos e sociais trazem consigo o maior entendimento sobre os processos relacionados à infecção pela COVID-19, entretanto não extingue a necessidade de estudos acerca de novas e velhas perguntas. As consequências da infecção a longo prazo ainda são pouco compreendidas; e buscamos novos caminhos a serem trilhados para responder novas questões, que surgem todos os dias, não somente no contexto biológico, mas também questões sociais envolvidas com o contexto pandêmico.


SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ATUALIZAÇÃO DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COVID-19

Lívia Mattos Martins

Bianca Magnelli Mangiavacchi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104111>


CAPÍTULO 2..... 13

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS RELACIONADOS À COVID-19

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Lívia Mattos Martins

Paula Magnelli Mangiavacchi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104112>


CAPÍTULO 3..... 26

FORMAÇÃO MÉDICA EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19: QUAIS AS MUDANÇAS E AS ESTRATÉGIAS

Olavo Ferreira Nunes

Fernando Basílio dos Santos

Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104113>


CAPÍTULO 4..... 36

UM DIÁLOGO ENTRE TÊMIS E HIGÉIA: PENSAR OS OBSTÁCULOS EMERGENTES NA PROMOÇÃO DO DIREITO À SAÚDE EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19 NO CENÁRIO BRASILEIRO

Tauã Lima Verdán Rangel

Fernanda Santos Curcio

Hugo Montesano Veríssimo da Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104114>


CAPÍTULO 5..... 52

ÉTICA EM PESQUISA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA PANDEMIA SARS-COV-2 (COVID-19): QUESTÕES E PERSPECTIVAS SOBRE A ATUAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Clara dos Reis Nunes

Fernanda Santos Curcio

Tháís Rigueti Brasil Borges


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104115>

CAPÍTULO 6..... 68

BIOSSEGURANÇA: A IMPORTÂNCIA DA ATUALIZAÇÃO DE PERITOS PARA O

ENFRENTAMENTO DA COVID-19


Nadir Francisca Sant'Anna
Rafael Gomes Corrêa Silva
Rubya Ignês Vilela de Andrade Silva
Carla Teixeira de Rezende
Evandro Mário Lorens

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104116>

CAPÍTULO 7..... 82

LIÇÕES DA PANDEMIA PARA UMA BIOÉTICA DA RESPONSABILIDADE


João Carlos de Aquino Almeida
Daniel Marcio Amaral Ferreira do Valle
Rafaela Batista Carvalho de Pina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104117>

CAPÍTULO 8..... 95

PANDEMIA E A QUESTÃO DE GÊNERO: QUEM SÃO AS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NA LINHA DE FRENTE DA PANDEMIA EM BOM JESUS DO ITABAPOANA, RJ?


Ana Paula Borges de Souza
Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104118>

CAPÍTULO 9..... 105

INTERSECÇÕES EM CENÁRIO PANDÊMICO: LINHAS QUE SE INTERCRUZAM NO ACIRRAMENTO DAS DESIGUALDADES EM TEMPOS DE COVID-19


Fernanda Santos Curcio
Hugo Montesano Veríssimo da Costa
Tauã Lima Verdán Rangel
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Ravena de S. Zanon Dellatorre

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104119>

CAPÍTULO 10..... 122

MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DEPRESSÃO E COVID-19 E A RELAÇÃO COM A IMUNIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA


Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos
Alcemar Antônio Lopes de Matos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041110>

CAPÍTULO 11 133

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA, EIXO GASTROINTESTINAL-SNC E INFECÇÃO PELO SARS-COV2


Andrea Cristina Vetö Arnholdt

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041111>

CAPÍTULO 12..... 143

COINFEÇÕES E SOBREINFEÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES COM COVID-19


Antonio Neres Norberg
Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg
Paulo Cesar Ribeiro
Fabiano Guerra Sanches
Nadir Francisca Sant'Anna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041112>

CAPÍTULO 13..... 156

INFECÇÃO TRANSPLACENTÁRIA POR COVID-19: QUAIS AS POSSIBILIDADES?


Ademir Hilário de Souza
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041113>

CAPÍTULO 14..... 165

PRÁXIS DA FISIOTERAPIA NA SINDEMIA POR COVID-19: CONTEXTUALIZAÇÃO E PROGNOSE


Cléia Maria dos Santos Pereira
Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira
José Tadeu Madeira de Oliveira
Mabel Carneiro Fraga
Rogério Pinto de Lima
Sirlene dos Santos Ribeiro
Mércia Ferreira de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041114>

CAPÍTULO 15..... 180

A PESSOA COM DEFICIÊNCIA VISUAL NO CONTEXTO DA PANDEMIA DO COVID-19


Eliana Leite Assis Figueiredo
Fábio Brandolin
Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira
João Ricardo Melo Figueiredo
José Tadeu Madeira de Oliveira
Marcia Lins Abade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041115>

CAPÍTULO 16..... 189

AVANÇO DA IMUNIZAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 E O IMPACTO NO CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DAS NOVAS VARIANTES

Leandro de Oliveira Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041116>

SOBRE OS AUTORES	206
SOBRE OS ORGANIZADORES	211

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS RELACIONADOS À COVID-19

Data de aceite: 16/09/2021

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5880454727881351>

Livia Mattos Martins

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/4281139511029611>

Paula Magnelli Mangiavacchi

Universidade Estadual do Norte Fluminense,
Laboratório de Reprodução e Melhoramento
Genético Animal – UENF/LRMGA
Campos dos Goytacazes - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1836702504425269>

RESUMO: Com o avanço da pandemia e o aumento das análises genéticas em relação à Covid-19 novos genes foram associados tanto à susceptibilidade quanto à intensidade dos sintomas. A maioria destes genes foram encontrados em um ‘cluster’ no cromossomo 3. Destes genes, sete não tinham apresentado associação a qualquer situação em relação à Covid-19 anteriormente. Além desses genes, também foi encontrado uma associação com o tipo sanguíneo, onde o tipo A favorece casos graves e o tipo O confere alguma proteção. No entanto, esses dados ainda precisam ser confirmados mediante o acréscimo de novas populações nos estudos. Em relação os genes relacionados com a resposta imunológica,

diversos estudos vêm sendo realizados, especialmente focados nos genes de HLA, com identificação de polimorfismos relacionados a susceptibilidade ou resistência, tanto à infecção, quanto a severidade dos sintomas em casos de COVID-19. Os estudos de modificações epigenéticas associados ao desenvolvimento de COVID-19 focam principalmente em pacientes que apresentam alguma vulnerabilidade, como câncer e fumantes. De modo geral, os genes analisados nos estudos de epigenética participam da interação vírus e célula hospedeira, e tem apresentado um padrão de hipometilação, indicativo de aumento de expressão dos mesmos. O cenário de aumento de expressão gênica devido perda de metilação do DNA influencia na maior susceptibilidade de infecção por SARS-CoV-2 e um possível desenvolvimento para quadros graves nos pacientes com comorbidades. Portanto, o presente capítulo realizou um levantamento dos novos estudos de aspectos genéticos, imunogenéticos e epigenéticos que visam contribuir para o entendimento da infecção por SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; genética humana; imunogenética; metilação do DNA

ABSTRACT: With the advance of the pandemic and the increase in genetic analysis regarding Covid-19, new genes were associated with both susceptibility and intensity of symptoms. Most of these genes were found in a ‘cluster’ on chromosome 3. Of these genes, seven had not previously been associated with any Covid-19

status. In addition to these genes, an association with blood type was also found, where type A favors severe cases and type O provides some protection. However, these data still need to be confirmed by adding new populations to the studies. Regarding the genes related to the immune response, several studies have been done, especially focused on the HLA genes, with identification of polymorphisms related to susceptibility or resistance, both to infection and to the severity of symptoms in cases of COVID-19. Studies of epigenetic changes associated with the development of COVID-19 focus mainly on patients who have some vulnerability, such as cancer and smokers. In general, the genes analyzed in epigenetic studies participate in the virus and host cell interaction, and have shown a pattern of hypomethylation, indicative of their increased expression. The scenario of increased gene expression due to loss of DNA methylation influences the greater susceptibility of infection by SARS-CoV-2 and a possible development of severe conditions in patients with comorbidities. Therefore, this chapter conducted a survey of new studies of genetic, immunogenetic and epigenetic aspects that aim to contribute to the understanding of SARS-CoV-2 infection..

KEYWORDS: COVID-19; human genetics; immunogenetics; DNA methylation

1 | INTRODUÇÃO

Há mais de 18 meses a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem assolado a população mundial e com isso pesquisadores de diversos locais do mundo têm buscado respostas para as muitas indagações que surgiram nesse tempo. Uma dessas indagações é o fato de algumas pessoas desenvolverem sintomas mais severos para a COVID-19 e outras terem apenas sintomas mais leves ou até mesmo não apresentarem sintomas. Fatores como doenças pré-existentes, idade, condições socioeconômicas estão, desde o início, sendo consideradas para responder esta questão (ASGARI; POUSAZ, 2021). Além dessas informações, as características genéticas também estão sendo amplamente analisados, pois esta tem grande participação na variabilidade genética da população humana.

Até o final de 2020 o maior interesse de estudo era o gene *ACE2*, devido ao seu papel na interação com a proteína SPIKE do vírus, permitindo a entrada do mesmo na célula hospedeira. No entanto, estudos recentes sobre modificações epigenéticas associadas ao SARS-CoV-2 ampliaram o foco gênico em decorrência da descoberta de outras 332 proteínas humanas relatadas tendo interação com as proteínas do vírus (SHIRVALILOO, 2021).

Desde o início da pandemia do SARS-CoV-2 em 2020, muitos estudos surgiram com foco nas modificações epigenéticas, uma vez que os mesmos são capazes de regular a expressão gênica e consequentemente participar do desenvolvimento de casos graves da COVID-19, principalmente em pacientes com vulnerabilidade (CHENG et al., 2021). Até o presente momento, a abordagem tem sido realizada na metilação do DNA em pacientes de COVID-19 com maior susceptibilidade, como câncer, fumo e doenças autoimunes (ALIEE

et al., 2020; SHIRVALILOO, 2021).

2 | GENÉTICA HUMANA E COVID-19

Com o avançar da pandemia, o número de indivíduos acometidos e de pessoas saudáveis (grupo controle) que participaram das análises genéticas aumentou e com isso foi possível identificar um novo panorama da relação entre variabilidade genética e os diferentes níveis de susceptibilidade e/ou sintomas da Covid-19. Os pesquisadores credenciados ao “COVID-19 *Host Genetics Initiative*” (GANNA, 2020) conseguiram, em parceria, identificar treze loci que estão relacionados com a resposta ao COVID-19 (ASGARI; POUSAZ, 2021). Foi realizada uma análise do tipo caso-controle com mais de 46.000 indivíduos acometidos e dois milhões de indivíduos no grupo controle. Todos os indivíduos desta análise eram provenientes de 19 países e faziam parte de seis ancestralidades diferentes. No entanto, a maior parte dos analisados eram caucasianos (origem europeia). A variabilidade existente nos treze loci identificados pode afetar tanto a susceptibilidade quanto a intensidade e gravidade dos sintomas (ASGARI; POUSAZ, 2021; ELLINGHAUS et al., 2020; PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021).

Dos treze loci identificados, seis loci não tinham sido relacionados com COVID-19 anteriormente (ELLINGHAUS et al., 2020; PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021). Destes, quatro foram relacionados com a susceptibilidade à COVID-19 e nove com a possibilidade de agravamento da doença (ASGARI; POUSAZ, 2021). Além disso, com o acréscimo recente de populações do leste asiático nesta análise, foi observada associação para dois loci que não tinham sido apresentados com relação a COVID-19. Esse achado mostra a importância de acrescentar diferentes grupos populacionais às análises. A existência de características genéticas de cada grupo populacional, mesmo com toda a mistura que existe atualmente explica o porquê dessas associações não terem sido identificadas em análises anteriores, quando a amostra não abordava esses grupos populacionais.

Tendo esses 13 loci como ponto de partida, os pesquisadores buscaram genes localizados próximos a esses loci e que poderiam estar ligados, dentro dos parâmetros do equilíbrio de Hardy-Weimberg, e por isso segregarem como haplótipos. Nestes parâmetros, foram identificados 40 possíveis genes, considerados como genes candidatos (ASGARI; POUSAZ, 2021). Dentre estes, podemos citar o gene TYK2 localizado no braço curto do cromossomo 19 e responsável pela síntese da tirosina quinase 2 que está envolvida com a propagação intracelular da cascata de sinalização das citocinas. Este gene já foi associado à imunodeficiência e a uma maior susceptibilidade aos diversos tipos de infecções, quando sua variante está presente em homozigose (MINEGISHI et al., 2006). Mediante isso, esse gene foi alvo das investigações e mostrou que também possui associação com a COVID-19, mediante a possibilidade do paciente portador desta variante em homozigose desenvolver

a forma grave da doença, podendo até mesmo ter relação com casos de internações (ASGARI; POUSAZ, 2021).

Outras análises mostraram a existência de um *cluster* de genes associado com a COVID-19 na região 3p21.31 e, além disso, confirmou a relação do tipo sanguíneo com maior ou menor susceptibilidade mediante análise da região 9q34.2 (ANASTASSOPOULOU et al., 2020; ELLINGHAUS et al., 2020). Um estudo amplo de associação (*Genome Wide Association* – GWAS) que analisou mais de 8 milhões de polimorfismos de base única (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNPs) foi realizado em pacientes provenientes da Itália e Espanha que apresentaram casos graves da COVID-19. Por meio deste estudo, foi identificado que não existe apenas uma associação simples entre um único gene e casos graves de COVID-19 e sim uma associação em diversos genes, até mesmo de diferentes cromossomos (ANASTASSOPOULOU et al., 2020). Esse estudo identificou a associação de um *cluster* no cromossomo 3 que está associado à falência respiratória de diferentes origens. Os genes que fazem parte deste *cluster* são: *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* E *XCR1* (ANASTASSOPOULOU et al., 2020; ELLINGHAUS et al., 2020). Um dos mecanismos que associam esses genes à susceptibilidade ao COVID-19 é o fato de possuírem alta taxa de expressão nas células do pulmão, como o *LZTFL1*, ou até mesmo por terem relação com o receptor celular ACE2 no caso do gene *SLC6A20* (ELLINGHAUS et al., 2020). Já o gene *CXCR6* está mais relacionado a fatores imunológicos como no processo de regulação da localização de células T CD8 de memória (WEIN et al., 2019).

Existem interações entre as variantes desses genes, como o polimorfismo de base única rs11385942 (inserção-deleção GA/G-) existente no gene *LZTFL1* que possui relação com o aumento da expressão do gene *SLC6A20* e com a diminuição da expressão do *CXCR6* (ELLINGHAUS et al., 2020). No entanto, a presença do alelo de risco GA para esta variante reduz a expressão do gene *CXCR6* e aumenta a expressão do *SLC6A20*. Esse alelo de risco (GA) foi associado com casos mais graves de COVID-19 pois apresentou maior frequência em pacientes que receberam ventilação mecânica do que em pacientes que precisaram apenas de suplementação de oxigênio (ELLINGHAUS et al., 2020).

A associação com tipo sanguíneo mencionada acima (sistema ABO – região 9q34.2, rs657152 A/C) foi relacionada à susceptibilidade ao COVID-19 (ELLINGHAUS et al., 2020; ZHAO et al., 2020). O maior risco de contrair a doença foi atribuído a pacientes com grupo sanguíneo A, e foi encontrado um efeito protetor em relação ao grupo sanguíneo O (ELLINGHAUS et al., 2020). No entanto, existem suspeitas de que esses dados sejam ocasionais, uma vez que não foram consolidados pelos pesquisadores do consórcio “COVID-19 *Host Genetics Initiative*” que, como dito anteriormente, possuem uma maior parte da sua amostragem formada por indivíduos com ancestralidade europeia (ANASTASSOPOULOU et al., 2020).

Os genes *ACE2* e *TMPRSS2* têm sido alvo de investigações desde o início

da pandemia pois estes dois genes estão relacionados com o processo de invasão e reconhecimento da célula pelo SARS-CoV-2 (POLLITT et al., 2020). O *ACE2* está relacionado com a entrada do vírus na célula e o *TMPRSS2* com a produção da proteína S do vírus (HOFFMANN et al., 2020). Após a amplificação da análise com indivíduos de diferentes populações identificou-se que pode existir uma associação entre as variantes desses genes com a susceptibilidade e com a intensidade dos sintomas da COVID-19 (HOU et al., 2020). A localização do gene *ACE2* no cromossomo X também tem sido analisada e mostrou que, pela sua localização, pode aumentar a chance de infecção nos homens (hemizigose do cromossomo). Nas mulheres o prognóstico pode ser influenciado pela ocorrência de homozigose ou heterozigose nesse gene (ANASTASSOPOULOU et al., 2020). O gene *TMPRSS2*, mediante a ocorrência do polimorfismo rs13229760 que altera o aminoácido da posição 160 de valina para metionina, tem associação com o câncer de próstata e isto sugere que ele esteja associado à COVID-19 em relação a pré-existência de fatores de risco como o câncer (VARGAS-ALARCÓN; POSADAS-SÁNCHEZ; RAMÍREZ-BELLO, 2020).

Polimorfismos presentes em genes relacionados a resposta imunológica vem sendo apontados como fatores chave para determinação da suscetibilidade a uma variedade de infecções. O Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen – HLA*) ou Complexo principal de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex – MHC*) formam um complexo gênico responsável por codificar proteínas de membrana responsáveis por regular a resposta imunológica. Os genes da família HLA são divididos em 3 classes, I, II e III, localizadas no cromossomo 6. HLA-A, B e C fazem parte do grupo MHC de classe I, e apresentam antígenos intracelulares na superfície das células. Sendo assim esta é a principal via de apresentação de antígenos virais para células TCD8⁺. Já a HLA-DP, DM, DO, DQ, e DR pertencem ao grupo MHC de classe II e apresentam peptídeos extracelulares para linfócitos TCD4⁺ *helper*, que estimulam células B a produzir anticorpos contra antígenos específicos. Os genes HLA de classe III codificam componentes do sistema complemento e a citocina pro-inflamatória TNF- α (POJERO et al., 2021).

A associação entre as variações genéticas no complexo HLA e sua relação com a resposta imunológica contra SARS-Cov-2 ainda são inconclusivas, no entanto um estudo reportou que o alelo HLA-A*24:02 estava associado com a susceptibilidade a COVID-19, visto que este alelo estava presente em 4 pacientes de Wuhan, China (WARREN; BIROL, 2020). No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra é improvável que tais resultados sejam reprodutíveis.

Nguyen e colaboradores realizaram análises *in silico* avaliando a capacidade de ligação entre 145 tipos de MHC e peptídeos de SARS-CoV-2. Entre os alelos estudados, o HLA-A*02:02, B*15:03, C*12:03 foram considerados mais eficientes na apresentação de antígenos, e entre estes HLA-B*15:03 apresentou a maior afinidade antigênica, sendo

estes alelos considerados protetivos. Por outro lado, HLA-A*25:01, B*46:01, C*01:02 apresentaram menos ligações com peptídeos de SARS-CoV-2. O HLA-B*46:01 apresentou o menor número de ligações com peptídeos entre todos alelos estudados, sendo apontado como possível marcador para susceptibilidade e desenvolvimento de sintomas severos de COVID-19 (NGUYEN et al., 2020). Estes dados são corroborados por estudos anteriores que apresentaram associação entre a presença do alelo HLA-B*46:01 e a severidade dos sintomas em indivíduos com SARS (CHEN et al., 2006).

Alelos HLA foram relacionados com a prevalência da COVID-19. Estudos realizados na Itália apontaram que a prevalência da COVID-19 também pode estar relacionada com os alelos HLA-B*44 e HLA-C*01, sendo estes associados a um papel permissivo durante a infecção por SARS-CoV-2 (CORREALE et al., 2020). Em estudos realizados com pacientes chineses, os alelos HLA-C*07:29 e HLA-B*15:27 foram relacionados a menor prevalência da COVID-19, enquanto os alelos HLA-C*07:29, HLA-C*08:01G, HLA-B*15:27, HLA-B*40:06, HLA-DRB1*04:06, e HLA-DPB1*36:01 (WANG et al., 2020b) e HLA-B22 (YUNG et al., 2021) foram relacionados com maior prevalência da doença. Em se tratando de severidade e mortalidade, os alelos HLA-A*11:01, HLA-B*51:01, e HLA-C*14:02 estavam significativamente relacionado com o desenvolvimento de sintomas severos (WANG et al., 2020a), enquanto o alelo HLA-DRB1*08 foi relacionado com o aumento da mortalidade por (AMOROSO et al., 2021)

Outro aspecto da resposta imunológica que vem sendo apontado como fundamental para curso da infecção por SARS-CoV-2 são os níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-1- β e TNF- α , IFN- γ . A secreção exacerbada destas citocinas vem sendo referenciada como tempestade de citocinas e está associada a danos alveolares, inflamação pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo. Neste contexto, a presença de altos níveis de IL-2R, IL-6, IL-10 e TNF- α foram associadas a severidade e letalidade da COVID-19 (CHEN et al., 2020).

Dentre estas citocinas, acredita-se que a IL-6 apresenta um papel central no processo inflamatório e conseqüentemente no desenvolvimento de dano pulmonar. Foi demonstrado que o desenvolvimento de pneumonia em pacientes com COVID-19 está relacionado com desregulação do sistema imune e produção excessiva de IL-6. Estudo preliminar utilizando meta-análise avaliou o papel de polimorfismos no gene de IL-6. Os resultados apontam que o alelo IL-6-174C está associada ao aumento nos níveis de IL-6 e severidade da pneumonia, embora não esteja associado ao desenvolvimento de pneumonia (ULHAQ; SORAYA, 2020). É importante ressaltar que esta associação foi realizada em pacientes portadores de outras síndromes respiratórias, mas os autores acreditam que os dados fornecem importantes direcionamentos para o entendimento da COVID-19.

Outras citocinas fundamentais para resposta imunológica contra vírus são os Interferons do tipo I. Os polimorfismos em genes envolvidos na produção e liberação

de Interferons, bem como seus receptores e moléculas envolvidas em suas vias de sinalização também tem sido relacionado com a COVID-19. Entre as moléculas envolvidas no mecanismo de ação dos interferons podemos citar os receptores de IFN- α , IFNAR1 e IFNAR2, o receptores tipo TLR (*Toll Like receptors*), Fatores regulatórios de IFN (IRF's), fatores de transcrição STAT1 e STAT2, entre outros (POJERO et al., 2021). Foi observado que mutações deletérias nos genes de TLR-3 e IRF-7 estão estritamente relacionados com o desenvolvimento de pneumonia grave e potencialmente fatal em indivíduos com COVID-19 (ZHANG et al., 2020a). De forma semelhante, a presença do polimorfismo rs2236757 no gene do receptor IFNAR2 de interferon foi associada a internação em unidades de terapia intensiva (PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021).

A proteína transmembrana induzida por interferon 3 (*Interferon induced transmembrane protein 3* - IFITM3) é uma proteína antiviral produzida pela ação de interferons do tipo I, bem como por citocinas como IL-6. O alelo rs12252(C), que já havia sido apontado como fator de risco para infecções por vírus Influenza e HIV (WELLINGTON et al., 2019), também foi apontado como fator de risco em indivíduos sintomáticos desenvolverem sintomas severos (BENETTI et al., 2020), especialmente em homozigose (ZHANG et al., 2020b). Enquanto a presença deste alelo em heterozigose foi associada a internação por COVID-19 (GÓMEZ et al., 2021).

Em estudo do tipo caso controle, a frequência do polimorfismo -308 (G/A) no gene de TNF- α , tanto em homozigose quanto heterozigose, foi mais elevada entre pacientes com COVID-19 quando comparados aos controles (SALEH et al., 2020).

Polimorfismos associados a receptores de quimiocinas também foram associados com a severidade da COVID-19. Foi demonstrado que em tecidos pulmonares a baixa expressão de CCCR3, bem como a alta expressão CCR2 está associada a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021). De modo semelhante, a redução na expressão de CXCR6 pela presença do polimorfismo rs11385942, foi associada a necessidade de ventilação mecânica (ELLINGHAUS et al., 2020).

Portanto, as análises genéticas são muito importantes para ajudar a elucidar as diferenças na susceptibilidade e nos sintomas da COVID-19. Essas análises estão sendo realizadas amplamente, mas ainda é necessário que haja uma maior cobertura dos diversos grupos populacionais que existem. A maior parte dos indivíduos que participaram das análises realizadas pelos pesquisadores do "COVID-19 *Host Genetics Initiative*" (GANNA, 2020) são de ancestralidade europeia, o que reforça esta necessidade de mais estudos futuros, com acréscimo de grupos populacionais com diferentes ancestralidades, inclusive os que possuem alta miscigenação. No entanto, fica claro que existem bases genéticas que explicam as diferentes susceptibilidades à COVID-19 e que é necessário levar em conta a influência desses genes na elaboração de fármacos e de condutas para o tratamento da

3 I PANORAMA DO PERFIL EPIGENÉTICO DURANTE A INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Além do reconhecimento do receptor ACE2, o vírus também apresenta afinidade com outros receptores alternativos, como o CD147 (BSG) e NPR1. Do mesmo modo, a proteína SPIKE não é a única a participar do contato vírus-célula hospedeira, visto que esta proteína pode sofrer clivagem por proteases, como a TMPRSS2, FURIN e CTSL/B (ALIEE et al., 2020). Portanto, analisar os fatores epigenéticos que influenciam e regulam o padrão de expressão gênica dos genes relacionados a essas proteases e receptores é de fundamental importância para o entendimento da COVID-19.

O gene *CTSL/B* que participa ativamente da patogenicidade do SARS-CoV-2 teve seu padrão de metilação do DNA em indivíduos com tumores malignos gastrointestinal. O estudo relatou que houve uma diminuição da metilação do DNA no gene *CTSL/B*, que por sua vez aumenta expressão gênica, conduzindo a maior susceptibilidade a COVID-19 (LI et al., 2020).

Recentemente também foi observado uma associação dos receptores olfativos, adenocarcinoma de próstata (PRAD) e COVID-19. Sabe-se que os receptores olfativos são comumente comprometidos em pacientes com COVID-19. O receptor OR51E2 se encontra expresso em células musculares que se encontram localizados nas vias aéreas. Em pacientes com asma, a musculatura presente nas vias aéreas aumenta devido ao aumento de expressão de OR51E1. Curiosamente o promotor desse gene sofre hipometilação em adenocarcinoma de próstata, levando a sua superexpressão. Portanto, a hipometilação encontrada nesse gene em câncer de próstata pode ser considerada como um fator de risco para COVID-19 (KERSLAKE et al., 2020).

Em paralelo, o gene *TMPRSS2* também apresenta relação com PRAD visto que apresenta altos níveis de expressão em diferentes tecidos, principalmente na próstata, sendo um indicativo de maior vulnerabilidade nos casos de COVID-19. Uma análise in silico de amostras de PRAD indicaram um upregulação da expressão gênica de *TMPRSS2*. No entanto, os níveis de metilação do DNA no promotor deste gene estavam elevados em comparação com os tecidos normais. Ou seja, o estudo demonstrou uma associação negativa entre o nível de expressão e a metilação do DNA no promotor, o que indica que outro mecanismo molecular atua no aumento de expressão de *TMPRSS2* em tumores PRAD (CHENG et al., 2021).

Um estudo em células epiteliais de pulmão e biópsia pulmonar de pacientes com quadro assintomático e severo de COVID-19 e pacientes saudáveis demonstrou diminuição nos níveis de metilação do DNA. As células epiteliais do pulmão apresentaram

hipometilação nas DNA metiltransferases DNMT1, DNMT3A e DNMT3B, que são responsáveis pela marcação e estabilização dos radicais metil inseridos principalmente nos dinucleotídeos CpGs. Este fato pode estar associado aos resultados encontrados no estudo, que presenciou upregulação da expressão gênica de 85% dos genes analisados (MUHAMMAD et al., 2021).

Dentre os genes analisados, somente os genes *HSPA1L* e *ULBP2* foram encontrados upregulados nas células epiteliais do pulmão após tratamento com 5-AZA-dC, que é um medicamento capaz de induzir hipometilação do DNA, sugerindo uma regulação epigenética desses genes (MUHAMMAD et al., 2021). Curiosamente, a hipometilação do gene *HSPA1L* foi observada nos pacientes assintomáticos e severos de COVID-19 tanto nas amostras de biópsia pulmonar quanto nas células epiteliais do pulmão, porém o mesmo não foi observado nos pacientes saudáveis. De modo que o gene *HSPA1L* participa do processo de replicação viral na célula, este de sido alvo de estudos para identificação de biomarcadores epigenéticos e desenvolvimento de profilaxia antiviral (MUHAMMAD et al., 2021).

É pressuposto que fumantes tem nível de expressão elevada de determinados genes devido a regulação epigenética. Para tal um estudo analisou a expressão dos genes *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSL*, *BSG*, *NRP1* e *FURIN* no trato superior (nasal) e inferior (brônquios) respiratório associados a idade, histórico de fumo e doenças, além de associação com metilação do DNA, em pacientes saudáveis e com suspeita de câncer. A expressão de todos os genes analisados foi maior nas amostras nasais em comparação com os brônquios, em ambos grupos. No entanto, os fumantes apresentaram uma upregulação gênica no *ACE2*, *TMPRSS2*, *FURIN* e *BSG* nos brônquios, e baixa expressão de *CTSL* tanto no trato superior e inferior respiratório (ALIEE et al., 2020). A expressão de *CTSL*, *BSG*, *NRP1*, *FURIN* e *TMPRSS2* foi associado com os níveis de metilação do DNA, que também apresentaram influência da idade, gênero e fumo.

Além disso, existe associação entre mudanças no perfil epigenético e influência no sistema inflamatório, como as interleucinas 6 e 8, durante a infecção por SARS-CoV-2. Nesse ínterim, o estudo de Bernardes e colaboradores realizaram um metiloma, com identificação de entre 46.071 e 69.733 sítios CpGs em 6 pacientes e 6 controles com idades e sexo biológicos compatíveis. O estudo observou um padrão de hipometilação predominante nos sítios CpGs analisados nos pacientes com COVID-19 comparado com os controles (BERNARDES et al., 2020). Por meio de uma análise de transcriptoma foi possível associar com o nível de metilação do DNA observado nos pacientes. Após a análise observou-se que em 68,3% dos genes houve uma associação entre os genes diferencialmente expressos e a metilação do DNA. As regiões hipometiladas, com expressão aumentada foram observadas em genes associados a secreção de TNF, IL-1b e resposta imune inata. Contrariamente, regiões com hipermetilação e níveis menores de transcrição estavam correlacionadas ao

receptor de célula T, indicando que há uma participação das modificações epigenéticas presente na resposta imune inata e adaptativa (BERNARDES et al., 2020).

Por fim, um importante estudo com análise *epigenome-wide* foi realizado no início deste ano com 407 pacientes sem qualquer comorbidade com o intuito de identificar biomarcadores epigenéticos associados a COVID-19, chamado de EPICOVID. Para tal foram investigados grupos de pacientes assintomáticos ou paucissintomáticos, e pacientes hospitalizados que precisam de ventilação (invasiva ou não) (MOURA et al., 2021). Com a análise foi possível investigar o status de metilação do DNA de amostras de sangue em aproximadamente 850.000 sítios CpGs visando detectar metilação do DNA diferencial entre os grupos. Após a análise foram identificados 44 sítios CpGs com metilação diferencial, dos quais 23 sítios CpGs estão localizados no corpo gênico de 20 genes associados a resposta imune inata e adaptativa. Dentre os 20 genes, 17 apresentavam hipermetilação, ou seja, menores níveis de transcrição gênica (MOURA et al., 2021). Além disso, 19 genes demonstraram correlação significativa com os quadros clínicos graves da infecção por SARS-CoV-2, o que sugere a existência de uma assinatura epigenética na COVID-19.

Outro estudo de metilação genoma-wide em amostras de sangue periférico foi realizado com o objetivo de identificar uma assinatura EPICOVID, principalmente em casos graves de COVID-19 (CORLEY et al., 2021).

Interessantemente sugere-se que o vírus do SARS-CoV-2 é capaz de enganar as células do sistema imune modificando as marcas epigenéticas para assim escapar da resposta de defesa do hospedeiro. No entanto, maiores estudos na área de epigenética devem ser feitos para esclarecimento da associação da modulação epigenética à patologia dos casos severos da COVID-19.

Os mecanismos epigenéticos atuam diretamente na regulação da expressão gênica, sendo assim, é de fundamental importância maiores estudos desses mecanismos nos genes relacionados a COVID-19 e sua patogenicidade. Além disso, estudos na área da epigenética podem ajudar na identificação e desenvolvimento de agentes terapêuticos no combate à doença. A assinatura EPICOVID servirá como um biomarcador epigenético, que associados com fatores genéticos, celulares e clínicos poderão ajudar no monitoramento dos pacientes com COVID-19 e posterior tratamento precoce para evitar o avanço da infecção para um quadro clínico grave. Conseqüentemente, essa abordagem poderá ter implicações e melhorias nas vacinas contra o SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

ALIEE, H. et al. Determinants of SARS-CoV-2 receptor gene expression in upper and lower airways. **medRxiv: preprint**, 2020.

- AMOROSO, A. et al. HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. **Transplantation**, v. 105, p. 193–200, 2021.
- ANASTASSOPOULOU, C. et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. **Human Genomics**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 2020.
- ASGARI, S.; POUSAZ, L. A. Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. **Nature**, p. 1–2, 8 jul. 2021.
- BENETTI, E. et al. Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients. **PloS one**, v. 15, n. 11, p. 1–16, 2020.
- BERNARDES, J. P. et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. **Immunity**, v. 53, n. 6, p. 1296–1314, 2020.
- CHEN, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, maio 2020.
- CHEN, Y.-M. A. et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. **Journal of clinical microbiology**, v. 44, n. 2, p. 359–365, fev. 2006.
- CHENG, J. et al. Prostate adenocarcinoma and COVID-19: The possible impacts of TMPRSS2 expressions in susceptibility to SARS-CoV-2. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 25, n. 8, p. 4157–4165, 2021.
- CORLEY, M. J. et al. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood reveals an epigenetic signature associated with severe COVID-19. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 110, p. 21–26, 2021.
- CORREALE, P. et al. HLA-B* 44 and C* 01 prevalence correlates with Covid19 spreading across Italy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5205, p. 1–12, 2020.
- ELLINGHAUS, D. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. **The New England journal of medicine**, v. 383, n. 16, p. 1522–1534, out. 2020.
- GANNA, A. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 6, p. 715–718, 2020.
- GÓMEZ, J. et al. The Interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs12252 C variant is associated with COVID-19. **Cytokine**, v. 137, p. 155354, jan. 2021.
- HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell Press**, v. 181, p. 271–280, 2020.
- HOU, Y. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. **BMC Medicine**, v. 18, n. 216, p. 1–8, 15 dez. 2020.
- KERSLAKE, R. et al. Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 46, n. 3, p. 949–956, 2020.

LI, H. et al. Genomic, epigenomic, and immune subtype analysis of CTSL/B and SARS-CoV-2 receptor ACE2 in pan-cancer. **Aging**, v. 12, n. 22, p. 22370–22389, 2020.

MINEGISHI, Y. et al. Human Tyrosine Kinase 2 Deficiency Reveals Its Requisite Roles in Multiple Cytokine Signals Involved in Innate and Acquired Immunity. **Immunity**, v. 25, n. 5, p. 745–755, 2006.

MOURA, M. C. DE et al. Epigenome-wide association study of COVID-19 severity with respiratory failure. **EBioMedicine**, v. 66, p. 1–10, 2021.

MUHAMMAD, J. S. et al. SARS-CoV-2 Infection-Induced Promoter Hypomethylation as an Epigenetic Modulator of Heat Shock Protein A1L (HSPA1L) Gene. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 1–10, 2021.

NGUYEN, A. et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **Journal of virology**, v. 94, n. 13, jun. 2020.

PAIRO-CASTINEIRA, E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. **Nature**, v. 591, n. 7848, p. 92–98, 2021.

POJERO, F. et al. The Role of Immunogenetics in COVID-19. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 5, p. 2636, mar. 2021.

POLLITT, K. J. G. et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. **Human Genomics**, v. 14, p. 1–7, 12 dez. 2020.

SALEH, A. et al. Association of TNF- α G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients. **Immunological investigations**, p. 1–12, nov. 2020.

SHIRVALILOO, M. Epigenomics in COVID-19; the link between DNA methylation, histone modifications and SARS-CoV-2 infection. **Epigenomics**, v. 13, n. 10, p. 745–750, 2021.

ULHAQ, Z. S.; SORAYA, G. V. Anti-IL-6 Receptor Antibody Treatment for Severe COVID-19 and the Potential Implication of IL-6 Gene Polymorphisms in Novel Coronavirus Pneumonia. **SSRN Electronic Journal**, maio 2020.

VARGAS-ALARCÓN, G.; POSADAS-SÁNCHEZ, R.; RAMÍREZ-BELLO, J. Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE, and CTSL) and its potential use in association studies. **Life Sciences**, v. 260, p. 1–13, 2020.

WANG, F. et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. **Cell discovery**, v. 6, n. 1, p. 83, nov. 2020a.

WANG, W. et al. Distribution of <sc>HLA</sc> allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019. **HLA**, p. tan.13941, maio 2020b.

WARREN, R. L.; BIROL, I. HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid samples of five patients at the early stage of the Wuhan seafood market COVID-19 outbreak. **ArXiv**, 2020.

WEIN, A. N. et al. CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 12, p. 2748–2762, 2019.

WELLINGTON, D. et al. IFITM3: How genetics influence influenza infection demographically. **Biomedical journal**, v. 42, n. 1, p. 19–26, fev. 2019.

YUNG, Y. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. **Hla**, v. 97, n. 2, p. 127–132, 2021.

ZHANG, Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, v. 370, n. 6515, out. 2020a.

ZHANG, Y. et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 1, p. 34–37, jun. 2020b.

ZHAO, J. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. 328–331, 2020.





COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

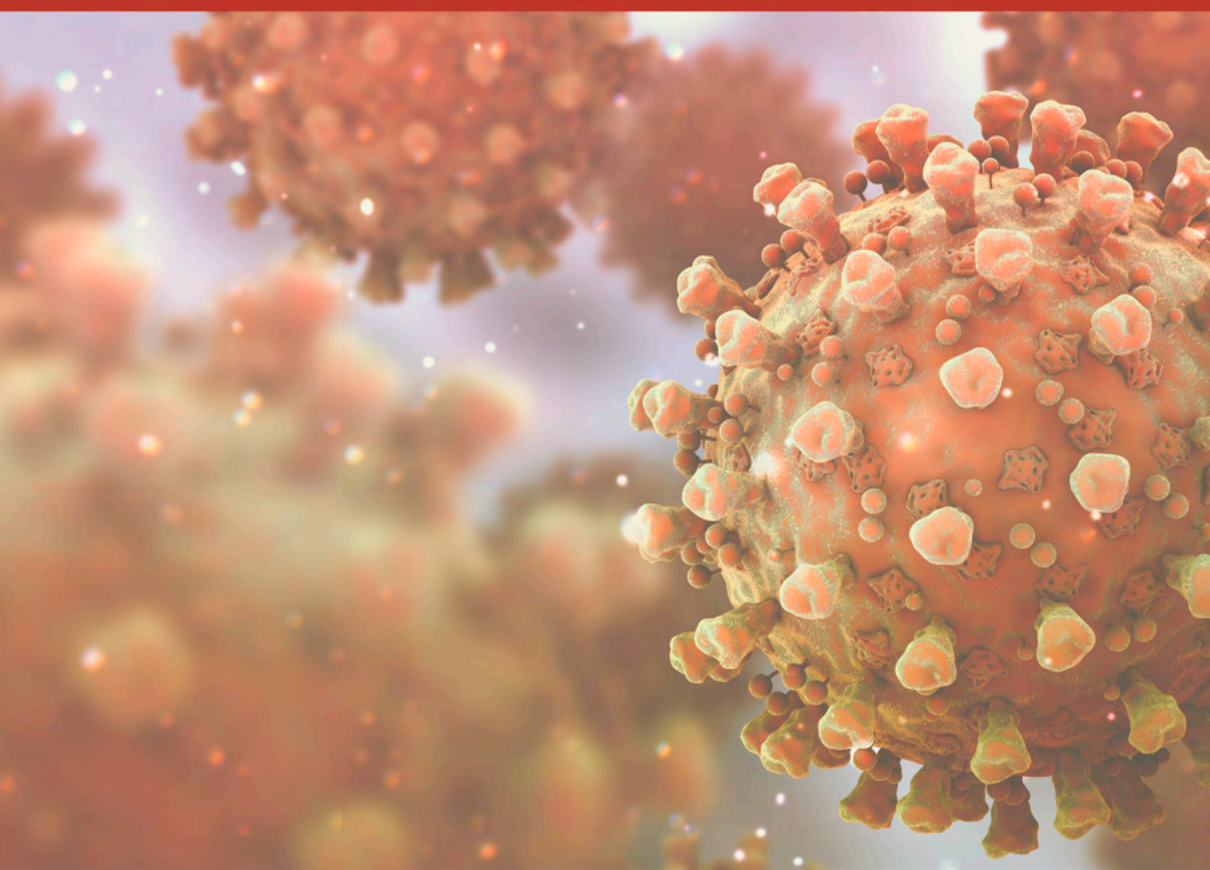
VOLUME II

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 