



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MATEUS EDSON DA SILVA

**ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DAS APOLIPOPROTEÍNAS
A1 E B E O RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19 EM
ATENDIMENTO AMBULATORIAL**

FORTALEZA

2022

MATEUS EDSON DA SILVA

ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DAS APOLIPOPROTEÍNAS
A1 E B E O RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19 EM
ATENDIMENTO AMBULATORIAL

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Farmácia da Faculdade de
Farmácia, Odontologia e Enfermagem
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Lima
Sampaio

Co-orientador: Mac Dionys Rodrigues
da Costa

FORTALEZA

2022

MATEUS EDSON DA SILVA

ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DAS APOLIPOPROTEÍNAS
A1 E B E O RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19 EM
ATENDIMENTO AMBULATORIAL

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Farmácia da Faculdade de
Farmácia, Odontologia e Enfermagem
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 05/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz

Universidade Federal do Ceará

Me. Glautemberg de Almeida Viana

Universidade Federal do Ceará

FORTALEZA
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S581a Silva, Mateus Edson da.

ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DAS APOLIPOPROTEÍNAS A1
E BE O RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19 EM
ATENDIMENTO

AMBULATORIAL / Mateus Edson da Silva. – 2022.

60 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará,
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza,
2022.

Orientação: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio.

Coorientação: Prof. Mac Dionys Rodrigues da
Costa.

1. COVID-19. 2. Risco Cardiovascular. 3. Apolipoproteínas. 4.
Inflamação. 5. Polimorfismos Genéticos. I. Título.

CDD 610.73

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, paciência e, em alguns momentos, sabedoria concedidas para continuar.

Aos meus pais Edileuda e Mardônio, pela vida, pelo auxílio, pelo amor e pelos sacrifícios feitos em prol da minha educação.

À minha Irmã Mara Cecilia, que é a pessoa mais importante no mundo para mim, pela qual eu daria a minha vida sem hesitar.

Ao meu orientador e exemplo prof. Tiago Lima Sampaio, a quem devo não apenas este trabalho, mas todo o meu desenvolvimento e aprendizado profissional, por todo apoio e paciência, que tem sido como um pai mesmo nos piores momentos da minha graduação mesmo que, em algumas dessas vezes ele estivesse enfrentando problemas maiores que os meus.

Ao prof. Ramon Róseo de Paula Pessoa Bezerra de Menezes, pelos conselhos, pelas críticas sempre construtivas e pelo papel de psicólogo nas horas vagas que sempre esteve disponível a me ouvir e me instruir. Também foi como um pai pra mim em diversos momentos.

À profa. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, por quem tenho um imensurável carinho, que me convidou a fazer parte do laboratório e a realizar a prova de monitoria.

Ao membro da banca examinadora, amigo e uma das melhores pessoas que eu conheci na vida, Me. Glautemberg de Almeida Viana, a pessoa mais altruísta e solidária que eu já pude conhecer. Mesmo com dor, ou sobrecarregado, não tira o sorriso do rosto e nunca nega um pedido de ajuda a alguém. Sempre que eu penso no profissional que quero me tornar, eu penso no profissional e ser humano que ele é.

Ao meu co-orientador e amigo Mac Dionys Rodrigues da Costa, a quem também devo este trabalho, que pacientemente me ensinou muito do que está aqui escrito. Me sinto honrado de conhecer e conviver com alguém tão brilhante quanto ele.

À minha segunda casa, o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) e todos os seus profissionais (Glautemberg, Adriana Matos, Adriana Cláudia, Gerluse, Profa. Renata Alves, Duaran, Jânio, Roberto, Coelho, Roxiane, Sandra e Ivanildo) pelo acolhimento e todos os ensinamentos que, com toda certeza definem muito de quem sou hoje.

À Profa. Renata Alves, um anjo na Terra, pela disponibilidade de todos os recursos para a realização desse trabalho e por toda a confiança.

A todos os meus companheiros e amigos dos laboratórios de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica (LBFBC) e de Toxicologia Experimental e Analítica (LABTOX): Emanuel de Paula Magalhães, Brenna Pinheiro, Lyanna Ribeiro, Stephanie Alves, Igor Moreira, Bruna Duque, Erlânia Alves Letícia Machado e Marcelo Morais.

À profa. Alice Maria Costa Martins, pela regência do laboratório e pelas pesquisas que só ocorrem, em grande parte, por causa dela.

Ao meu estimado amigo Caio Aguiar, que foi a minha família em Fortaleza, que faz perguntas sobre farmácia e ciências biológicas e a quem faço perguntas de legislação, assunto o qual não sei nada. Sou grato por todas as nossas conversas que se iniciam com assuntos banais e terminam em temas super sérios, profundos e nos faz refletir na vida mesmo que o contexto seja completamente aleatório.

À minha querida amiga Berlânia Santos, que é responsável, em grande parte pela minha escolha de curso e é a dona da maior espontaneidade que conheço. Sempre alegre, carismática e com o tom de voz bastante elevado. Discrição não é uma de suas qualidades, mas não há sequer um indivíduo capaz de não gostar dela.

À minha prima, amiga e atualmente vizinha de quarto Emanuela Kelly, pelos ótimos momentos nos raros dias em que ela decide, enfim, comparecer à universidade.

À minha amada amiga Beatriz Maria que me acompanha às 06:00 da manhã todos os dias mesmo quando não tem compromisso cedo para que eu não tome café da manhã sozinho.

Ao meu amigo Gabriel Alencar, pela amizade e pelos conselhos desde o ensino médio.

Ao meu amigo Bruno Pinheiro, a quem ensinei a escrever o próprio nome no jardim de infância, meu primeiro amigo e a quem tenho o prazer de conviver até hoje.

À Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis da Universidade Federal do Ceará pela moradia que possibilitou a minha permanência na graduação.

Aos meus amigos de residência Ruth Gomes, Débora Muro e Alan Frota.

Ao prof. Said Fonseca, por todo o apoio e disponibilidade.

Aos meus amigos de graduação, que tornaram essa jornada mais leve e divertida. Em especial a Diego Joca, Joshua, Alfaete Vieira, Lívia Santiago, Beatriz Mota, Rafaela Cristina, Hendyelle Rodrigues, Alan Queiroz, Yasmin Maciel, Victor Gabriel e Gyselle Souza.

Aos funcionários da UFC Elita, Dani, Fabiana, Ricardo e Renata, pelo carinho e companheirismo.

Por fim, a todos os demais que participaram dessa longa jornada aos quais tive o prazer de conhecer.

“Se eu soubesse antes o que sei agora, erraria tudo exatamente igual.” (ENGENHEIROS DO HAWAII, 2002)

RESUMO

A COVID-19 é uma infecção respiratória com comprometimento de múltiplos sistemas orgânicos, sendo a maioria em decorrência do elevado componente inflamatório envolvido, como o risco cardiovascular (RCV), nas quais são observadas desde lesões no endotélio até a ocorrência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). A dosagem das Apolipoproteínas (Apo) A1 e B bem como a razão Apo B/Apo A1 são bons marcadores do balanço entre partículas pró e antiaterogênicas atuando na a estratificação do risco de IAM. Nos genes dessas Apo, os polimorfismos de nucleotídeo único (PMN) rs670 e rs693 das Apo A1 e B, respectivamente, podem comprometer quantitativa e qualitativamente a tradução. No gene da Apo A1, há o PMN pela troca da Citosina (alelo selvagem) pela Timina (alelo polimorfo); no gene da Apo B há um polimorfismo pela substituição da guanina (selvagem) pela Citosina (polimórfica). O trabalho objetivou avaliar o RCV em pacientes com COVID-19 em atendimento ambulatorial de diagnóstico e verificar as associações com os polimorfismos genéticos das Apolipoproteínas. Estudo descritivo, transversal e observacional com pacientes atendidos nas unidades sentinela de pronto atendimento a COVID-19 da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza durante a segunda onda de casos da Covid-19 no estado. O estudo contou com 98 participantes (18-60 anos), com o teste de identificação por biologia molecular do vírus SARS-CoV-2 positivo. O grupo controle saudável foi formado de 156 estudantes jovens sem COVID-19. Foram registrados parâmetros antropométricos; além disso, amostras biológicas foram obtidas para realização de genotipagem utilizando sondas Taqman, além da determinação de parâmetros tradicionais do metabolismo lipídico e dos níveis séricos de Apo A1 e B. Para análise estatística, foi considerado $p < 0,05$. O grupo Covid-19 apresentou valores mais altos de Colesterol Total (CT), Triglicerídeos (TG), Colesterol associado à LDL (LDL-c), Colesterol não HDL (CNHDL) e Relação TG/HDL-c. Os indivíduos foram estratificados com base no intervalo de referência de cada teste, sendo que o grupo Covid-19 apresentou maior frequência de valores fora do intervalo de referência. Quanto à presença de polimorfismos, observou-se que, para rs670 não houve diferença entre os grupos enquanto para rs693, o grupo Covid-19 apresentou elevada frequência do alelo polimorfo (A) principalmente com genótipo heterozigoto (GA) em comparação grupo controle o qual possui maior frequência do alelo selvagem (G). Avaliou-se se a presença dos alelos polimórficos exerceria influência isoladamente sobre os parâmetros dos lipídios séricos; percebe-se que alelo polimórfico T (timina) do rs670 indica valores mais baixos de TG e, conseqüentemente da razão TG/HDL-c no grupo com COVID-19. Quanto ao rs693, o grupo controle apresentou maiores valores de HDL-c e Apo A na ausência do Alelo A. Quanto à presença concomitante dos dois alelos polimórficos, os indivíduos duplamente polimorfos no grupo Covid-19 tinham maiores valores de HDL-c e menores valores de TG. A razão Apo B/Apo A se correlacionou com as alterações dos lipídios séricos. Indivíduos com altos valores de relação CT/HDL-c tem 23,2 mais chances de ser classificado com risco moderado a alto. A presença simultânea dos alelos polimórficos de Apo A e Apo B diminuem para 0,011 vezes essas chances.

Palavras-Chave: COVID-19; Infarto agudo do miocárdio; Apolipoproteínas; Polimorfismos Genéticos.

ABSTRACT

COVID-19 is a respiratory infection with the involvement of multiple organ systems, most of which are due to the high inflammatory component involved, such as cardiovascular risk (CVR), in which lesions ranging from endothelial lesions to the occurrence of Acute Myocardial Infarction are observed. (IAM). The dosage of Apolipoproteins (Apo) A1 and B as well as the Apo B/Apo A1 ratio are good markers of the balance between pro and antiatherogenic particles, acting in the stratification of the risk of AMI. In these Apo genes, the single nucleotide polymorphisms (SNP) rs670 and rs693 of Apo A1 and B, respectively, can quantitatively and qualitatively compromise translation. In the Apo A1 gene, there is the PMN for the exchange of Cytosine (wild allele) by Thymine (polymorphic allele); in the Apo B gene there is a polymorphism by the substitution of guanine (wild) by Cytosine (polymorphic). The objective of this study was to evaluate CVR in patients with COVID-19 in outpatient diagnostic care and to verify associations with genetic polymorphisms of Apolipoproteins. Descriptive, cross-sectional and observational study with patients treated at the COVID-19 emergency sentinel units of the Fortaleza Municipal Health Department during the second wave of Covid-19 cases in the state. The study had 98 participants (18-60 years old), with a positive molecular biology test for the SARS-CoV-2 virus. The healthy control group consisted of 156 young students without COVID-19. Anthropometric parameters were recorded; in addition, biological samples were obtained for genotyping using Taqman probes, in addition to the determination of traditional parameters of lipid metabolism and serum levels of Apo A1 and B. For statistical analysis, $p < 0.05$ was considered. The Covid-19 group showed higher values of Total Cholesterol (TC), Triglycerides (TG), Cholesterol associated with LDL (LDL-c), Non-HDL Cholesterol (CNHDL) and TG/HDL-c Ratio. The individuals were stratified based on the reference interval of each test, with the Covid-19 group having a higher frequency of values outside the reference interval. As for the presence of polymorphisms, it was observed that, for rs670 there was no difference between the groups while for rs693, the Covid-19 group showed a high frequency of the polymorphous allele (A) mainly with heterozygous genotype (GA) compared to the control group which has a higher frequency of the wild-type allele (G). We evaluated whether the presence of polymorphic alleles alone exerted influence on serum lipid parameters; it can be seen that the polymorphic allele T (thymine) of the rs670 indicates lower TG values and, consequently, the TG/HDL-c ratio in the group with COVID-19. As for rs693, the control group had higher HDL-c and Apo A values in the absence of Allele A. As for the concomitant presence of the two polymorphic alleles, the doubly polymorphic individuals in the Covid-19 group had higher HDL-c values and lower TG values. The Apo B/Apo A ratio correlated with changes in serum lipids. Individuals with high CT/HDL-c values are 23.2 times more likely to be classified as moderate to high risk. The simultaneous presence of the polymorphic alleles of Apo A and Apo B decreases to 0.011 times these chances.

Keywords: COVID-19; Acute myocardial infarction; Apolipoproteins; Genetic Polymorphisms.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. COVID-19: Características gerais e epidemiologia	11
1.2. Complicações Cardiovasculares na COVID-19.....	13
1.3. Lipoproteínas e o transporte do Colesterol	15
1.4. Polimorfismos Genéticos.....	19
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. Objetivo Geral	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. METODOLOGIA	24
3.1. Delineamento do Estudo	24
3.2. Aspectos Éticos.....	24
3.3. Obtenção e Armazenamento das Amostras Biológicas	25
3.4. Determinação dos Parâmetros Laboratoriais Convencionais.....	25
3.5. Determinação das Apolipoproteínas A1 e B.....	25
3.6. Genotipagem dos Polimorfismos	26
3.7. Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÃO	47
7. REFERÊNCIAS	48
8. ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	55

1. INTRODUÇÃO

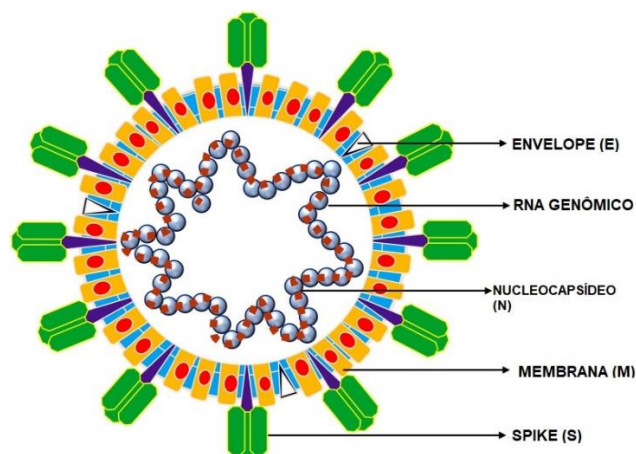
1.1. COVID-19: Características gerais e epidemiologia

A pandemia causada pela COVID-19 atingiu mais de 600 milhões de casos confirmados e mais de 6 milhões de mortes no mundo. No Brasil o número de casos confirmados ultrapassou 34 milhões, abaixo apenas da Índia e dos Estados Unidos da América e mais de 600 mil mortes em decorrência da doença (WHO, 2022)

A *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é uma infecção respiratória causada pelo vírus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), descoberto em Wuhan, a capital da província Hubei na China. O Sars-Cov-2 é um vírus de RNA senso positivo (+ssRNA) e as suas principais proteínas estruturais são:

- Spike (Proteína S): uma glicoproteína de superfície responsável pela entrada na célula hospedeira através de sua forma trimérica;
- Proteína de Envelope: Não possui papel na replicação viral, mas é um importante fator de virulência e está presente em maiores quantidades nas cepas mais patogênicas do vírus. Acredita-se que sua função seja a criação de canais iônicos na célula hospedeira;
- Proteína de Membrana: as mais abundantes e responsáveis pela curvatura característica da estrutural viral;
- Nucleocapsídeo: se liga ao RNA viral, garantindo sua forma e manutenção (KUNNUMAKKARA et al., 2021) (Figura 01)

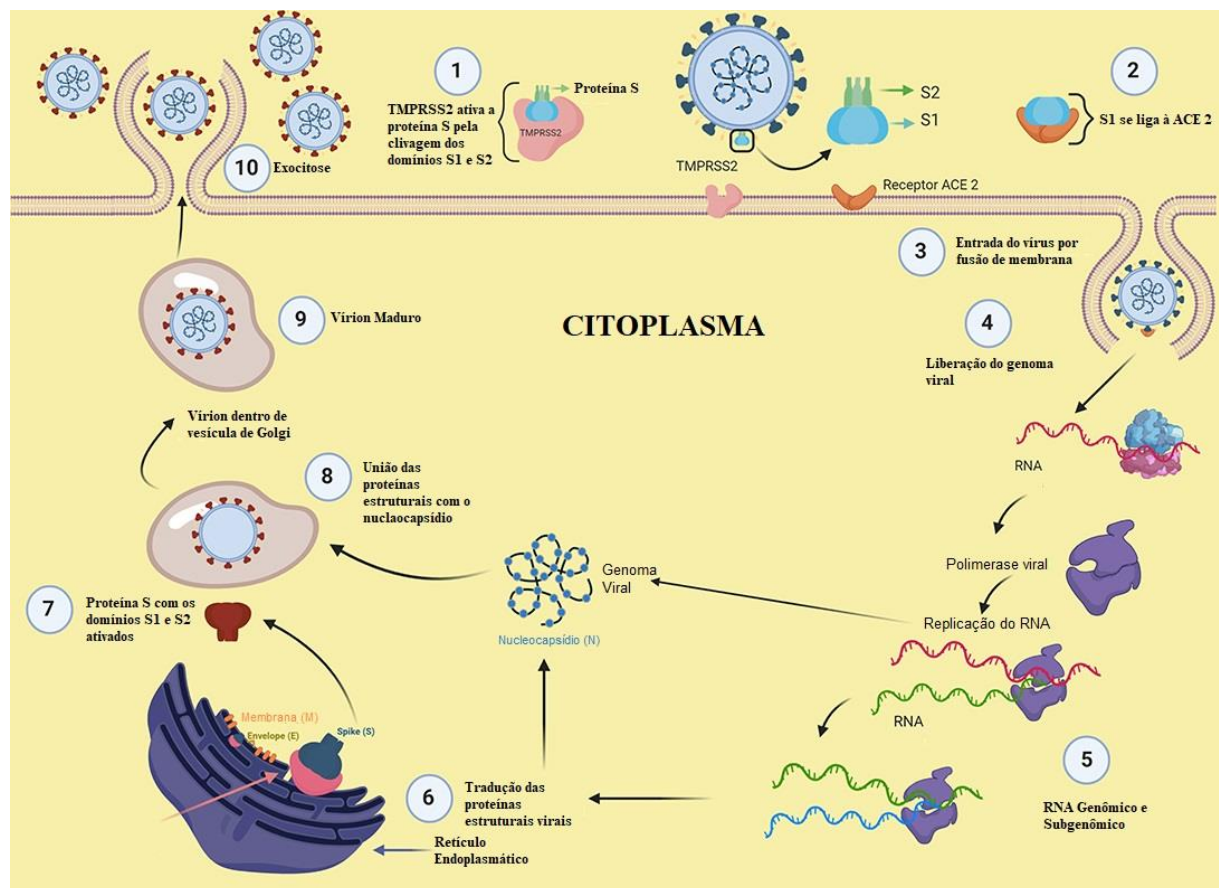
Figura 01. Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020

A transmissão se dá a partir da dispersão de gotículas ou partículas aerossóis contendo o vírus de um indivíduo infectado e da inalação destas por um indivíduo não infectado. A entrada na célula é resultado da interação da Proteína S com proteínas expressas na membrana plasmática de células hospedeiras do indivíduo como a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), porém também depende de proteínas transmembrana como a Protease Transmembrana Serina 2 (TMPRSS2), da Neuropilina-1 (NRP-1), além das Catepsinas B e L que são intracitoplasmáticas e atuam na fusão da membrana viral à da célula hospedeira e na clivagem da cápsula endocitada liberando o RNA viral no citoplasma para posterior replicação, formação das proteínas virais, maturação e exocitose dos vírions formados como ilustra a Figura 02 (JACKSON et al., 2022; Y et al., 2022).

Figura 02. Entrada do vírus e replicação na célula hospedeira



Fonte: Adaptado de GUADARRAMA-ORTIZ et al., 2020

Com o aumento do número de infecções e o contato com as defesas imunológicas de vários indivíduos, o vírus, através de fatores de virulência, inicia mudanças estruturais nos processos de replicação gerando vírions mais resistentes, mais infectantes e/ou mais letais a depender do tipo e grau dessas mudanças. Nem todas as variantes virais são de fato mais patogênicas que a original, contudo, as variantes que obtêm sucesso, ou seja, as variantes de importância clínica são mapeadas e estudadas como foi o caso da Delta cujo primeiro caso observado foi na Índia em outubro de 2020 e da Ômicron que surgiu em novembro de 2021, porém em vários países sem evidências de sua origem (MISTRY et al., 2022). O Brasil teve uma variante originada em seu território, a Gamma em novembro de 2020 ainda com menor patogenicidade que as supracitadas (WHO, 2022).

Os sintomas mais clássicos são os problemas respiratórios, porém o processo inflamatório causado pela infecção sistêmica pode comprometer vários sistemas biológicos. Além disso, relata-se também diversas complicações ocasionadas pela infecção da COVID-19 como a evolução da infecção aguda para um quadro de pneumonia ou sepse. Outras complicações envolvem danos sistêmicos como lesão renal e hepática, danos ao Sistema nervoso como perda de equilíbrio, derrame ou até Síndrome de Guillain-Barré. A COVID-19 causa complicações também ao Sistema Gastrointestinal podendo levar a pancreatite, pancreatite, obstrução e isquemia intestinal (MERAD et al., 2022).

Há também relatos de dessensibilização temporária ou permanente de olfato e paladar, aumento da queda de cabelos, entre outras ainda sem confirmação de causalidade ou mecanismo elucidado.

1.2. Complicações Cardiovasculares na COVID-19

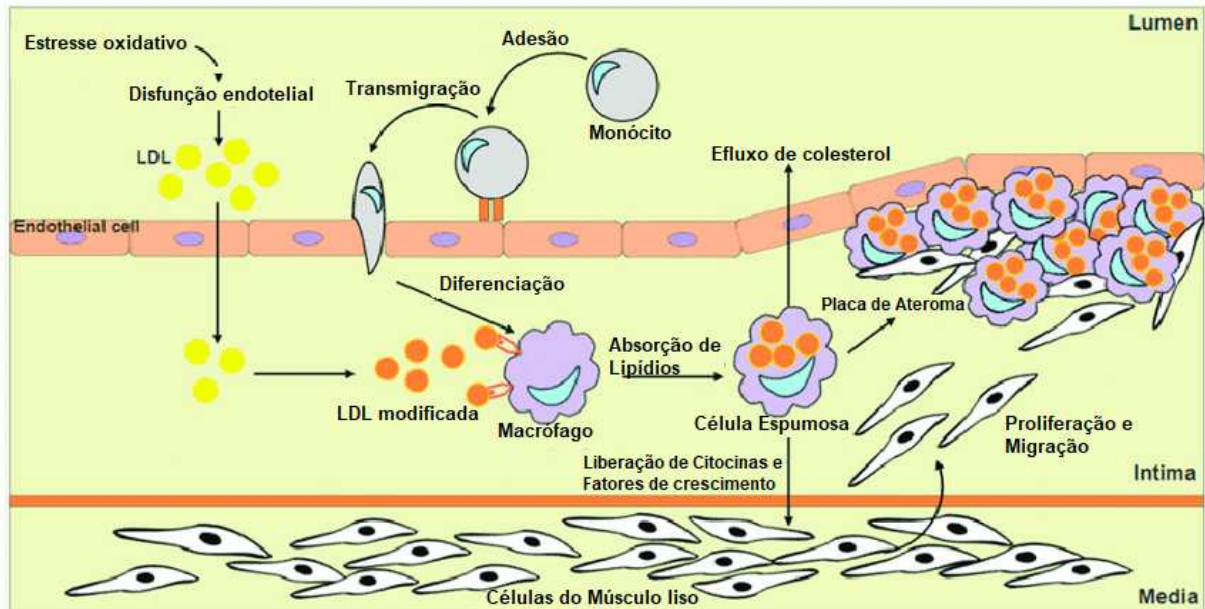
Em resposta à presença do vírus SARS-CoV-2e ao dano causado por ele no organismo, inicia-se um processo inflamatório exacerbado mediado por citocinas e quimiocinas inflamatórias como Interferon, Interleucina (IL) -1 β , IL-6 e IL-18 também conhecido como Tempestade de Citocinas. Esse processo é também caracterizado por altos níveis de proteínas de fase aguda positivas como Proteína C Reativa, Ferritina, fibrinogênio e maior formação de D-dímero (LO; JOK; TSE, 2022).

A exata patogenia da tempestade de citocinas não está completamente definida, mas de modo simplificado, é o conjunto de consequências da atividade exagerada dessas proteínas em maior quantidade. Os principais eventos que marcam esse processo inflamatório na COVID-19 são a leucocitose geralmente à custa de neutrófilos que podem ser lançados na corrente sanguínea sem completa maturação (desvio a esquerda) cursando com linfopenia e eosinopenia. Pode haver também o desenvolvimento de coagulopatia induzida por sepse (ou processos sepse-like) elevando assim a formação e degradação de coágulos e micro coágulos gerando D-dímeros associada a um decaimento progressivo da quantidade de plaquetas, além de processos isquêmico e tromboembolismo (GAO et al., 2021).

Todos esses eventos hiperinflamatórios e pró coagulantes causam aumento do estresse oxidativo que leva a danos ao endotélio vascular e oxidação do colesterol presente nas partículas de Lipoproteína de Baixa Densidade, que são dois fatores determinantes na aterogênese, caracterizada pela adesão da partícula de LDL oxidada ao endotélio vascular lesado, resposta inflamatória mediada por macrófagos tentando, sem sucesso, fagocitar e eliminar essa partícula e tornando-se uma célula espumosa.

Para evitar o aumento da resposta inflamatória, é formada uma capa de tecido fibroso no local, o que diminui a luz da porção atingida do vaso e menor fluxo sanguíneo, tendo assim, menor oxigenação (Figura 03). Há ainda relatos que indicam que a infecção do vírus nos cardiomiócitos provoca, por si só, uma cardiotoxicidade direta levando à miocardite (BARBOSA et al., 2021; CHISTIakov et al., 2017; EVANS et al., 2020; MAGADUM; KISHORE, 2020).

Figura 03. Formação da Célula Espumosa

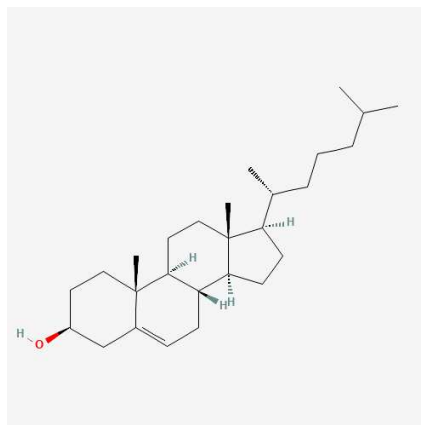


Fonte: Adaptada de OOI; GOH; YAP, 2017

1.3. Lipoproteínas e o transporte do Colesterol

O colesterol é uma molécula lipídica esteroide que consiste em um álcool policíclico de cadeia longa (Figura 04). É componente essencial das membranas citoplasmáticas de mamíferos e precursor dos hormônios esteroideais além de desempenhar diversas funções estruturais e regulatórias no organismo (SCHADE; SHEY; EATON, 2020).

Figura 04. Estrutura do Colesterol

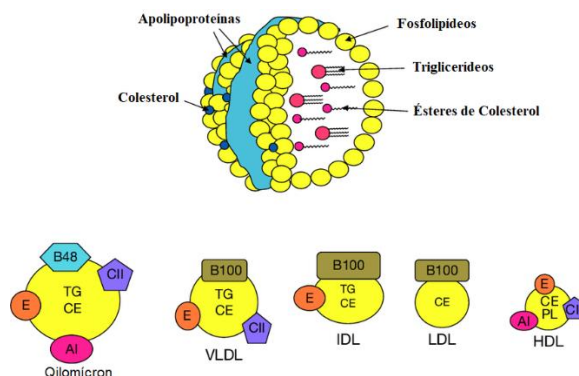


Fonte: HSU; KAMPF; NORDMAN, 2002

Por apresentar características lipofílicas, o colesterol não pode ser transportado livremente na corrente sanguínea, sendo assim transportado por lipoproteínas, um conjunto coordenado de partículas esféricas constituídas por uma monocamada fosfolipídica que confere a elas características hidrofílicas na parte externa, onde se encontram as “cabeças” formadas de grupos fosfato e glicerol e características lipofílicas na parte interna onde ficam as cadeias longas de ácidos graxos saturados e insaturados. Sua superfície conta também com proteínas estruturais, chamadas de Apolipoproteínas (Apo) que conferem a elas reconhecimento por ligantes, identificação hepática e funções específicas. O colesterol livre, com seu grupo hidroxila livre conferindo-lhe certa hidrofiliabilidade, se acomoda entre os fosfolípidios na superfície. Já o colesterol esterificado com ácidos graxos, sem o grupo hidroxila, portanto ainda mais hidrofóbico, fica retido no interior da partícula (BRAUN; HANTKE, 2019; KOČAR; REŽEN; ROZMAN, 2021).

De acordo com a sua composição proteica, lipídica, tamanho e densidade, as lipoproteínas são divididas em cinco principais (Figura 05). O primeiro é o Quilomícron, uma partícula grande responsável pela absorção e transporte dos lipídeos adquiridos diretamente da dieta nos enterócitos, portanto rica em colesterol e triglicerídeos. A apolipoproteína constituinte dos quilomícrons é a Apo B48. No transporte entero-hepático do colesterol exógeno, exercido pelos quilomícrons, há perda considerável desse colesterol para os tecidos, através da enzima Lipase Lipoproteica (LPL), fazendo com que essa partícula com menos colesterol, mas ainda rica em triglicerídeos seja chamada de Quilomícron remanescente (WANG et al., 2017).

Figura 05. Estrutura e composição das lipoproteínas

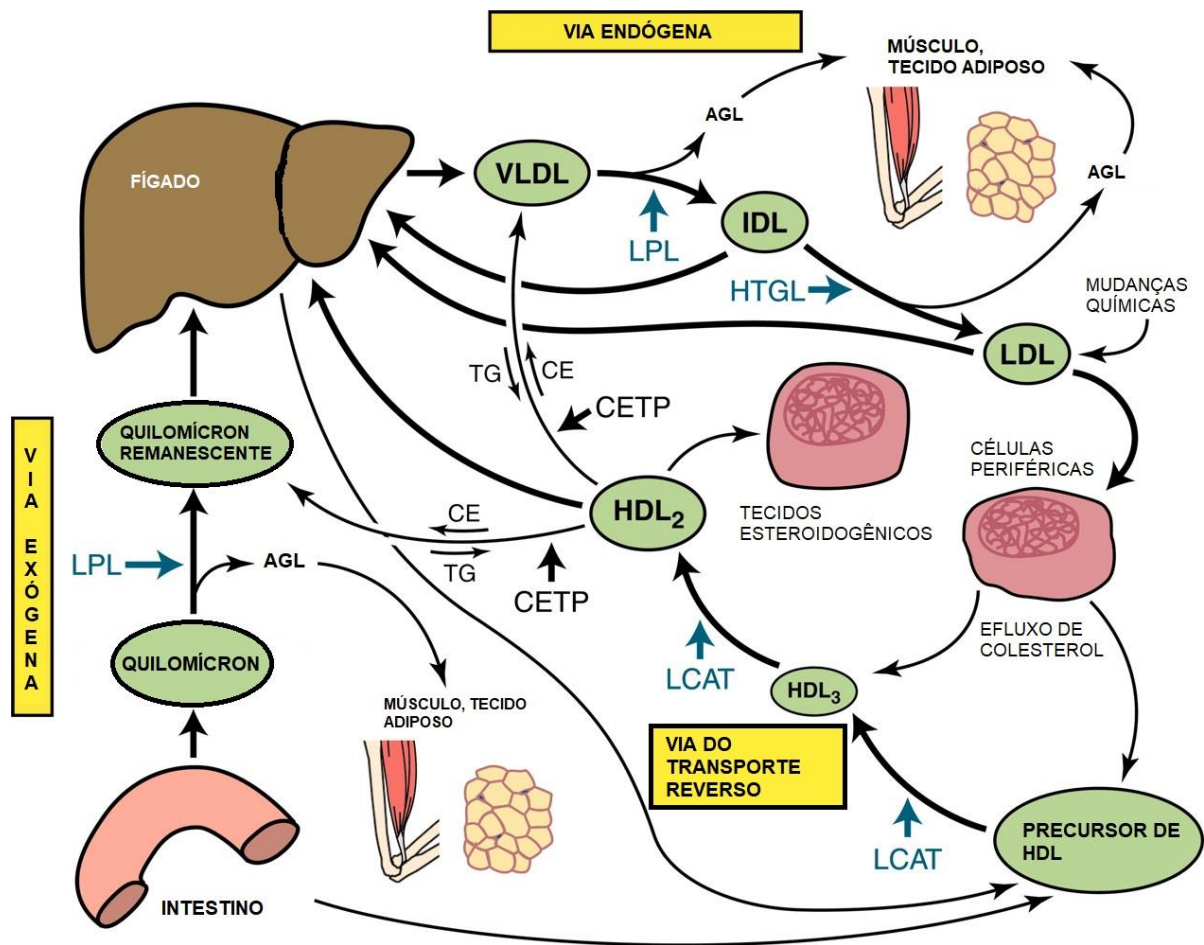


Fonte: Adaptada de CHIANG, 2014.

Com a chegada dos quilomícrons remanescentes ao fígado, este processa parte do colesterol pelo complexo Citocromo P450 e a outra parte, junto com grande parte dos triglicerídeos é enviada para abastecer os tecidos periféricos. A partícula responsável por esse transporte é a Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês Very Low Density Lipoprotein (VLDL). Constituída principalmente de Apo B100, Apo CII e Apo E (responsável pelo reconhecimento hepático), a VLDL é a maior dentre as partículas do transporte endógeno do colesterol e, a medida com que vai perdendo triglicerídeos, colesterol esterificado e livre e apolipoproteínas, vai se tornando menor e mais densa, mudando assim, de nome passando pela Lipoproteína de Densidade Intermediária (IDL) até se tornar, com a perda das apolipoproteínas CII e E, a Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), constituída apenas pela Apo B100, menor que as anteriores, com bastante colesterol livre na camada fosfolipídica e facilmente oxidável (WANG et al., 2017).

Para requerer o colesterol da LDL, uma vez que esta não apresenta Apo E para reconhecimento hepático, o fígado produz e lança na corrente sanguínea uma outra partícula bem menor conhecida como Lipoproteína da Alta Densidade (HDL), constituída por Apo A1, CII e E, com capacidade de doar e receber colesterol e apolipoproteínas das demais lipoproteínas, além de esterificar o colesterol livre da superfície dessas lipoproteínas. A HDL apresenta também enzimas antioxidantes como a Paraoxanase-1 para prevenção e reversão da oxidação do colesterol da LDL (GETZ; REARDON, 2018; JOMARD; OSTO, 2020; OUIMET; BARRETT; FISHER, 2019; POWNALL et al., 2021; WANG et al., 2017). A Figura 06 esquematiza o processo do transporte do colesterol.

Figura 06. Metabolismo das lipoproteínas e o transporte do colesterol



Fonte: Adaptado de KWAN et al., 2007

AGL: Ácidos Graxos Livres; TG: Triglicerídeos; CE: Colesterol esterificado; LPL: Lipase Lipoproteica; HTGL: Lipase Hepática; CETP: Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado; LCAT: Lecitina-Colesterol Aciltransferase.

A HDL possui propriedades antioxidantes, além de inibir a ativação das Caspases 3 e 9 exercendo, assim, atividade antiapoptótica principalmente endotelial. Em infecções agudas, os níveis de HDL encontram-se alterados seja pela diminuição de síntese, aumento do consumo ou redistribuição da HDL entre os espaços intra e extravascular. As infecções agudas afetam também a função da partícula de HDL, alterando sua composição, a ação da Paraoxanase-1 e a homeostase do metabolismo lipídico com grande perda do transporte reverso do colesterol. Vários estudos correlacionam baixos níveis de HDL com risco de doenças infecciosas, aumento de morbidade e mortalidade. A Apolipoproteína A1 presente na HDL possui ainda capacidade de neutralizar os fosfolipídios aniônicos pró coagulantes gerados em várias condições inflamatórias, além de estimular a produção endotelial de Óxido

Nítrico e Prostaciclina que inibem a ativação plaquetária prevenindo eventos trombóticos (ALVAREZ; RAMOS, 1986; FEINGOLD, 2022; FORD et al., 1990; SAMMALKORPI et al., 1988).

As células infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentam acúmulo lipídico já mostrado em estudos *in vitro* e *in vivo*. Alguns desses estudos mostram que o tratamento prévio com HDL diminui a entrada do vírus em culturas de células. Os níveis de HDL e Apo A1 se mostraram correlacionados negativamente com os níveis de Proteína C Reativa e IL-6 em pacientes com COVID-19 sugerindo que um dos mecanismos da doença é o aumento da resposta inflamatória associada a uma diminuição de HDL. Há, ainda vários fatores que alteram a função da HDL e da Apo A1 que podem alterar como esta responde a estímulos inflamatórios e infecciosos que podem ser de origem genética ou decorrentes de condições clínicas pré-existent (TANAKA et al., 2020a; WANG et al., 2021).

1.4. Polimorfismos Genéticos

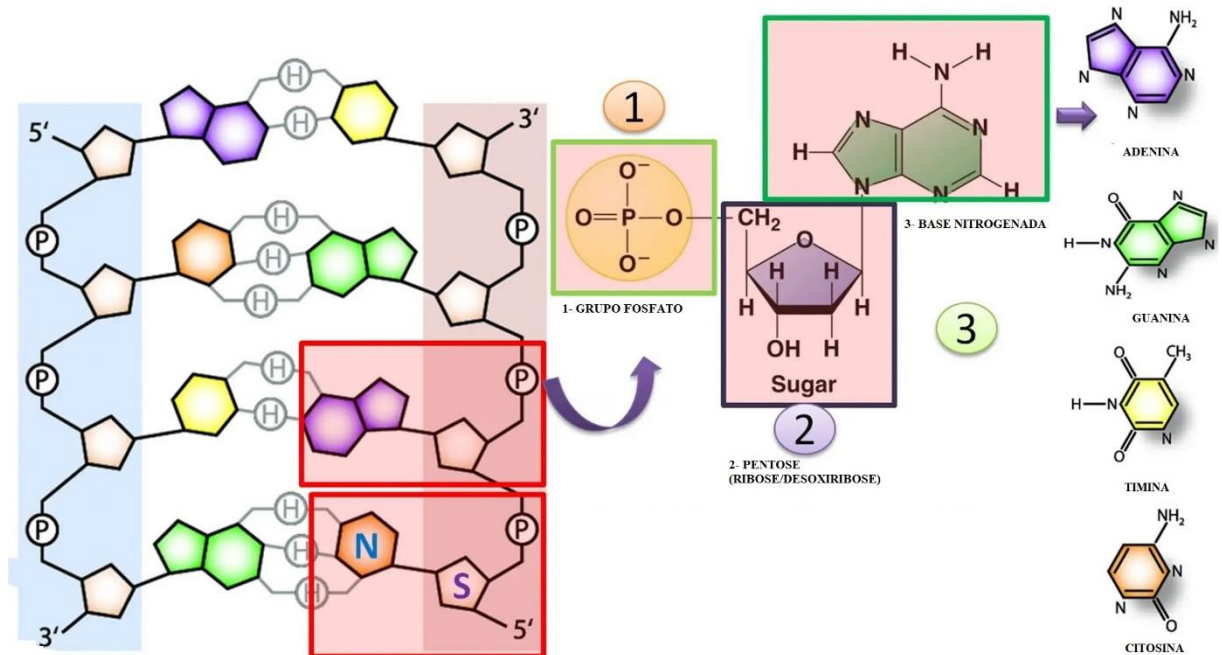
Os ácidos nucleicos são estruturas que guardam as informações genéticas e são compostos de bases nitrogenadas derivadas da Purina e da Pirimidina covalentemente ligadas à uma pentose que, por sua vez, se liga através de um grupo fosfato por meio de ligações fosfodiéster a outras pentoses também ligadas a bases nitrogenadas formando uma cadeia linear. A estrutura formada pela base nitrogenada, a pentose e o grupo fosfato é denominada nucleotídeo e é a unidade fundamental dos ácidos nucleicos.

As bases nitrogenadas derivadas da purina Adenina e Guanina são chamadas de bases purínicas e apresentam apenas um anel, enquanto as que derivam da pirimidina Timina, Citosina e Uracila são chamadas de bases pirimídicas e apresentam em sua composição dois anéis.

A estrutura da pentose é enumerada de acordo com os carbonos, em sentido horário a partir da inserção da base nitrogenada, ou seja, o carbono ligado diretamente à base é o carbono 1 e a estrutura se encerra no carbono 5 que está ligado ao grupo fosfato que, por sua vez, se liga ao carbono 3 da pentose seguinte, formando uma fita. Outra interação importante nos ácidos nucleicos é a das bases nitrogenadas que

consiste na afinidade de uma base purínica a uma base pirimidínica específica por meio de ligações de hidrogênio. A adenina forma duas ligações de hidrogênio com a Timina ou com a Uracila e a Guanina forma três ligações de hidrogênio com a Citosina. Os ácidos nucleicos se diferenciam na pentose de sua estrutura (Figura 07).

Figura 07. Estrutura dos Ácidos Nucleicos



Fonte: Adaptada de Biology Exams 4 U

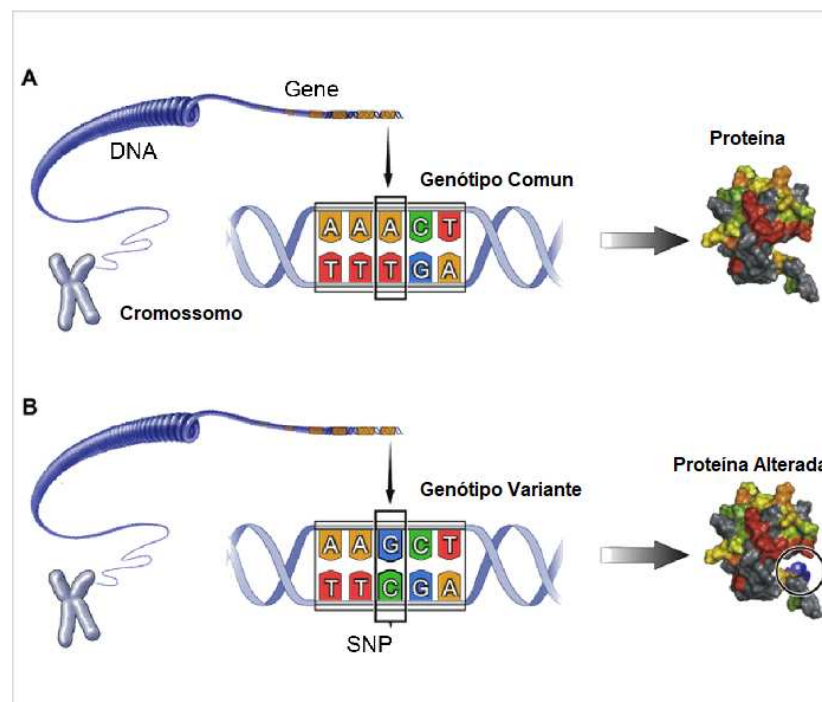
O Ácido Ribonucleico (RNA) tem a Ribose, uma pentose com dois grupos hidroxila e o Ácido Desoxirribonucleico apresenta a Desoxirribose que é uma pentose com apenas um grupo hidroxila. O RNA é uma fita simples e não possui a Timina, tendo assim a Uracila em seu lugar e o DNA é formado por duas fitas complementares ligadas pelas bases nitrogenadas de forma antiparalela, ou seja, uma fita com os nucleotídeos no sentido do carbono 5 (5') para o carbono 3 (3') e outra no sentido inverso, ambas com as bases projetadas para o interior das fitas.

O DNA é o principal ácido nucleico e mantém as informações genéticas enquanto o RNA é formado a partir de segmentos do DNA, chamados de genes e, dentre outras funções, controla a síntese de proteínas sob a codificação do DNA. Para diminuir o tamanho da molécula de DNA até que ela possa ser comportada no interior do núcleo celular e para aumentar a sua estabilidade diminuindo a energia exercida pela sua

estrutura, ocorrem diversas torções, formando os cromossomos que são as formas finais do DNA e, sob demanda, um determinado segmento é estendido expondo o(s) gene(s) de interesse para a síntese proteica (ALBERTS, 2017; DUFFY; ARANGUNDY-FRANKLIN; HOLLIGER, 2020; LIPIEC et al., 2021; MINCHIN; LODGE, 2019).

Devido a fatores ambientais ou adaptativos, mudanças na estrutura do DNA podem ocorrer. Essas mudanças podem ser deleções, adições ou substituições de nucleotídeos sendo esta, a mais comum. As substituições, principalmente as de nucleotídeo único (SNP) ocorrem pela troca de nucleotídeos das fitas do DNA e podem ser de dois tipos, a transição que é a substituição de um nucleotídeo de base purínica por outra purina ou um nucleotídeo de base pirimidínico por outro. Já a troca de uma purina por uma pirimidina e o inverso é denominada de transversão. Essas alterações podem ocorrer em genes importantes e as proteínas codificadas por eles podem apresentar estrutura e função alteradas, como mostra a Figura 08 (LYU et al., 2021; SEYEDREZAZADEH et al., 2021). Quando a SNP em questão afeta menos que 1% da população, é denominada mutação e quando atinge acima de 1%, é um polimorfismo (KARKI et al., 2015).

Figura 08. Substituição de Nucleotídeo Único



Fonte: Alterada de IGLESIAS; GRZELCZAK, 2020

Há no gene da Apolipoproteína A1 (cromossomo 11), um polimorfismo por uma SNP de transversão pela troca da Citosina (alelo selvagem) pela Timina (alelo polimorfo) e, no gene da Apolipoproteína B (cromossomo 02) um polimorfismo por uma SNP de transição ocasionada pela substituição da guanina (selvagem) pela Citosina (polimórfica) (“rs670 RefSNP Report - dbSNP - NCBI”, [s.d.]; “rs693 RefSNP Report - dbSNP - NCBI”, [s.d.]).

O polimorfismo rs670 no gene da Apolipoproteína A não afeta as regiões promotoras do gene, porém a substituição ocorre numa região próxima à região de início da transcrição, afetando principalmente a expressão de Apo A1 (IZAOLA et al., 2020b). Há na literatura científica já relatadas associações desse polimorfismo com a diminuição da resistência insulínica e de níveis de adipocinas (DE LUIS et al., 2018; IZAOLA et al., 2020c).

O polimorfismo rs693 no gene da Apolipoproteína B, é também uma SNP silenciosa que atinge o Exon 26. Por ocorrer numa região não codificadora de proteína do gene, as variações causadas pelo gene polimorfo não incluem mudança nos códons de síntese e, conseqüentemente na troca de aminoácidos da Apolipoproteína B, mas pode alterar o perfil de ativação do gene ou mudanças pós traducionais da proteína (ALVES et al., 2020a). Esse polimorfismo possui associações relatadas a síndrome metabólica e dislipidemia (ALGHAMDI et al., 2021a; ALVES et al., 2020b; KARAMI; SALAHSHOURIFAR; HOUSHMAND, 2019).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a relação da COVID-19 com o risco cardiovascular associado aos polimorfismos dos genes das Apolipoproteínas A1 e B

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a ocorrência de alterações nos parâmetros laboratoriais de avaliação do risco cardiovascular em pacientes com COVID-19;
- Associar as alterações laboratoriais parâmetros laboratoriais de avaliação do risco cardiovascular em pacientes com COVID-19 com os níveis séricos de apolipoproteínas A1 e B;
- Investigar a influência dos polimorfismos dos genes das Apolipoproteínas A1 e B sobre alterações nos parâmetros laboratoriais parâmetros laboratoriais de avaliação do risco cardiovascular em pacientes com COVID-19;

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do Estudo

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo, transversal e observacional que visa avaliar os polimorfismos rs670 e rs693 nos genes das Apolipoproteínas A e B, respectivamente, e sua associação com o risco cardiovascular de pacientes atendidos nas unidades sentinela de pronto atendimento a COVID-19 da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza durante a segunda onda de casos da Covid-19 no estado.

O estudo contou com 285 participantes abordados nas unidades, dentre eles 98 com o teste de identificação por biologia molecular do vírus SARS-CoV-2 positivo observado posteriormente à coleta. O grupo controle saudável foi formado de estudantes jovens sem COVID-19, contando com 156 indivíduos.

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade de 18 a 60 anos que tenham realizados o teste para a COVID-19, atendidos nas unidades sentinela – exceto o grupo controle saudável. Não foram incluídos indivíduos diabéticos ou em uso de hipolipemiantes.

3.2. Aspectos Éticos

O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará através da Plataforma Brasil sob o número de Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) 40615320.9.0000.5054 (Anexo A).

A participação no estudo foi voluntária através de abordagem nas unidades com o preenchimento de formulário estruturado e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, além das medidas antropométricas e da coleta de amostras de sangue total e soro.

A obtenção e divulgação das informações do estudo seguiram as normas estabelecidas da Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes tiveram seus dados de identidade preservados.

3.3. Obtenção e Armazenamento das Amostras Biológicas

As amostras de soro e sangue total foram coletadas em tubos com gel separador e EDTA, respectivamente, em sistema a vácuo. Os tubos com gel separador, após coagulação, foram centrifugados a 3500 rpm por 10 minutos, aliquotadas em microtubos de 1,5 mL e armazenadas a -80 °C, enquanto as amostras de EDTA, após análise hematológica, foram homogeneizadas e aliquotadas em microtubos de 1,5 mL e armazenadas também em freezer a -80 °C.

3.4. Determinação dos Parâmetros Laboratoriais Convencionais

A análise bioquímica foi realizada nas amostras de soro utilizando o equipamento automatizado Vyttra Mindray BM200. Foram avaliados os perfis renal, hepático, lipídico e glicêmico, sendo a dosagem de ureia e creatinina para função glomerular, a dosagem de bilirrubinas como marcadores da função hepática e a determinação das aminotransaminases, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina como marcadores de dano hepatocelular e biliar. Para determinação do perfil lipídico foi dosado o colesterol associado às lipoproteínas HDL, VLDL e LDL, sendo as duas últimas através da equação de Friedwald que estabelece VLDL-c como TG/5 para valores de triglicerídeos abaixo de 400 mg/dL. Os valores de referência utilizados para a estratificação dos resultados foram estabelecidos pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SPOSITO et al., 2007).

3.5. Determinação das Apolipoproteínas A1 e B

As concentrações das Apos foram realizadas por meio de técnica imunoturbidimétrica utilizando reagentes da Randox Brasil Ltda. e o equipamento automatizado Vyttra Mindray BM200. A partir das concentrações das Apolipoproteínas, foi calculada a relação ApoB/ApoA que representa a quantidade de lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade em relação às de alta densidade, sendo um critério de predição do risco cardiovascular (VLAD et al., 2019). Para indivíduos do sexo masculino, valores de relação Apo B/Apo A abaixo de 0,7 são considerados como baixo risco cardiovascular, de 0,7 a 0,89 risco moderado e a partir de 0,9, alto risco cardiovascular. Para indivíduos do sexo feminino o baixo risco é

representado por valores abaixo de 0,6, entre 0,6 e 0,79 intermediário e a partir de 0,8 é caracterizado alto risco cardiovascular (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007a).

3.6. Genotipagem dos Polimorfismos

Para a realização das análises genotípicas, o DNA genômico foi extraído e purificado de leucócitos utilizando o kit comercial Purelink genomic DNA da Thermo Fish Scientific, seguindo protocolo fornecido pelo fabricante. A quantificação foi realizada através da leitura da absorbância a 260 nm e a avaliação da pureza pela relação da absorbância a 260 e 280 (absorbância de proteínas) em espectrofotômetro para microvolumes do tipo Nanodrop (Thermo Fisher Scientific) (KOTORASHVILI et al., 2012).

As sondas para identificação dos polimorfismos foram marcadas com fluorocromos de colorações diferentes para diferenciar o alelo selvagem do alelo polimorfo. Na sonda para o polimorfismo rs670 da Apo A (5' TGTAACACGACGGCCAGT), a Guanina que indica a presença da Citosina no DNA genômico do indivíduo está marcada com o fluorocromo VIC com comprimento de emissão de 551 nm de coloração verde, enquanto que a Adenina que localiza o alelo Timina no DNA genômico do indivíduo está marcada com o fluorocromo FAM de emissão a 517 nm de coloração azul. Na sonda para o polimorfismo rs693 da Apo B (5' TGTAACACGACGGCCAGT), a Citosina que indica a expressão do alelo Guanina está marcada com FAN e a Timina que localiza a Adenina está marcada com VIC.

A técnica de Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-qPCR) compreende as etapas de Desnaturação, que é a perda da estrutura conformacional do DNA e a separação das dupla-fitas, Anelamento ou ligação com a sonda e Amplificação ou Polimerização que é a duplicação do material genético pela polimerase. As fases ocorrem a temperaturas diferentes, a Desnaturação ocorre a 95 °C por 30 segundos enquanto o Anelamento e a Amplificação ocorrem a 60 °C por 1 minuto. Foram utilizados 40 ciclos para a amplificação.

Foram utilizados para a genotipagem o reagente comercial Master Mix, que fornece os nucleotídeos para a amplificação do DNA e as sondas de fabricação pela TaqMan™.

3.7. Análise Estatística

O banco de dados foi construído no Microsoft Excel 2016 e as análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares IBM-SPSS versão 20.0 e GraphPad Prism 6.0. A distribuição das variáveis categóricas foi realizada através do Qui-Quadrado, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados numéricos, que em seguida foram analisadas por Teste T, Análise de Variância ANOVA, Teste de Mann-Whitney, Qui-quadrado e Regressão logística binária, utilizando Tukey como pós-teste. Além disso foi adotada também a Correlação de Pearson. Para todos os testes, foi considerado o valor de significância de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

O trabalho avaliou 244 pacientes sendo 156 do grupo controle e 88 do grupo Covid-19 positivo. Houve predominância do sexo feminino em ambos os grupos e as médias de idade foram 21 e 39 nos grupos controle e Covid-19 positivo respectivamente. Como mostrado na Tabela 1, não houve diferença entre os grupos quanto aos aspectos demográficos.

Tabela 1: Dados sociodemográficos.

		Controle	COVID-19	P
		N = 156 (%)	N = 88 (%)	
Sexo	Feminino	92 (58,97 %)	63 (71,59 %)	#0,054
	Masculino	64 (41,03 %)	25 (28,41 %)	
Idade		21,86 ± 3,68	39,51 ± 13,83	*0,125

Testes #Qui-quadrado (X²) e * Mann-Whitney

Com o objetivo de comparar os parâmetros bioquímicos entre os grupos, foi realizado o teste estatístico do teste t não pareado que mostrou que o grupo Covid-19 apresentou valores mais altos de Colesterol Total, Triglicerídeos, Colesterol associado à LDL, Colesterol não HDL e Relação TG/HDL-c. Em contrapartida, apesar dos valores de LDL-c maiores, não foi observada essa diferença nos valores de Apo B, mantendo assim, a relação Apo B/Apo A mais baixa que no grupo controle como mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Comparação entre os grupos.

Parâmetros	Controle	COVID-19	p
	$\bar{M} \pm DP$	$\bar{M} \pm DP$	
CT (mg/dL)	159,88 $\pm$ 33,0	187,13 $\pm$ 47,8	<0,001
HDL-c (mg/dL)	45,24 $\pm$ 13,13	49,99 $\pm$ 15,56	0,012
Não-HDL-c (mg/dL)	114,64 $\pm$ 33,56	137,14 $\pm$ 45,87	<0,001
TG (mg/dL)	90,41 $\pm$ 53,01	140,64 $\pm$ 82,56	<0,001
LDL-c (mg/dL)	96,11 $\pm$ 28,59	109,03 $\pm$ 42,39	0,005
CT/HDL-c	3,78 $\pm$ 1,61	3,99 $\pm$ 1,27	0,195
TG/HDL-c	0,78 $\pm$ 0,32	3,19 $\pm$ 2,22	<0,001
Apo A-I (mg/dL)	133,86 $\pm$ 23,43	151,93 $\pm$ 42,62	<0,001
Apo B (mg/dL)	85,15 $\pm$ 20,64	79,76 $\pm$ 21,71	0,056
Apo B/Apo A-I	0,65 $\pm$ 0,17	0,56 $\pm$ 0,19	<0,001

Teste t não pareado

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL; LDL-c: Colesterol LDL; Não HDL-c: Colesterol Não HDL.

Para melhor comparação dos parâmetros do lipidograma entre os grupos, os indivíduos foram estratificados com base no intervalo de referência de cada teste como mostrado na Tabela 3. O grupo Covid-19 apresentou também maior frequência de valores fora do intervalo de referência para Colesterol Total, Colesterol Não HDL e Triglicerídeos que o grupo controle do qual a maior frequência é de valores dentro do intervalo de referência.

Tabela 3. Distribuição dos parâmetros do perfil lipídico dentro e fora dos valores de referência (VR).

Parâmetros	VR	Controle	COVID-19	p
		N = 156 (%)	N = 88 (%)	
CT	<190 mg/dL	131 (83,97 %)	49 (55,68 %)	<0,001
	≥190 mg/dL	25 (16,03 %)	39 (44,32 %)	
HDL-c	>40 mg/dL	99 (63,46 %)	58 (65,91 %)	0,781
	≤40 mg/dL	57 (36,54 %)	30 (34,09 %)	
Não-HDL-c	<130 mg/dL	108 (69,23 %)	40 (45,45 %)	<0,001
	≥130 mg/dL	48 (30,77 %)	48 (54,55 %)	
TG	<175 mg/dL	142 (91,03 %)	63 (71,59 %)	<0,001
	≥175 mg/dL	14 (8,97 %)	25 (28,41 %)	
LDL-c	<130 mg/dL	136 (87,18 %)	68 (77,27 %)	0,054
	≥130 mg/dL	19 (12,82 %)	20 (22,73 %)	

Teste Qui-quadrado (X²)

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL; LDL-c: Colesterol LDL; Não HDL-c: Colesterol Não HDL.

Com o objetivo de avaliar a relação da presença dos alelos selvagens e polimórficos das Apolipoproteínas e dos genótipos observados na Covid-19, como mostra a Tabela 4, foi empregado o teste de Qui-Quadrado e observou-se que, para a Apolipoproteína A (rs670) não houve diferença entre os grupos enquanto para a Apolipoproteína B (rs693), o grupo Covid-19 apresentou elevada frequência do alelo polimorfo (A) principalmente com genótipo heterozigoto (GA) em comparação grupo controle o qual possui maior frequência do alelo selvagem (G).

Tabela 4. Frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs670 e rs693.

		Controle	COVID-19	p
		N = 156 (%)	N = 88 (%)	
rs670	C	75,0 %	80,68 %	0,1782
	T	25,0 %	19,32 %	
	CC	87 (55,8 %)	55 (62,5 %)	
	CT	60 (38,5 %)	32 (36,4 %)	
	TT	9 (5,8 %)	1 (1,1 %)	
rs693	G	82,37 %	60,79 %	<0,001
	A	17,63 %	39,21 %	
	GG	108 (69,2 %)	31 (35,2 %)	
	GA	41 (26,3 %)	45 (51,1 %)	
	AA	7 (4,5 %)	12 (13,6 %)	

Teste Qui-quadrado (X²)

Com o objetivo de avaliar o impacto dos fenótipos sobre os parâmetros bioquímicos, avaliou-se se a presença dos alelos polimórficos exerceria influência isoladamente sobre os parâmetros dos lipídios séricos. Dessa forma, conforme demonstrado na tabela 5, percebe-se que alelo polimórfico T (timina) do SNP rs670 indica valores mais baixos de triglicerídeos e, consequentemente da razão TG/HDL-c no grupo com COVID-19. Quanto ao SNP rs693 (Tabela 6), o grupo controle apresentou maiores valores de HDL-c e Apo A na ausência do Alelo A. Quanto à presença concomitante dos dois alelos polimórficos (Tabela 7), os indivíduos duplamente polimorfos no grupo Covid-19 tinham maiores valores de HDL-c e menores valores de triglicerídeos, resultando assim numa menor relação TG/HDL-c. Os demais parâmetros e o grupo controle não mostraram variação.

Tabela 5. Comparação entre a presença e ausência do alelo polimórfico T (timina) do SNP rs670.

Parâmetros	Controle		P	COVID-19		p
	Sem T	Com T		Sem T	Com T	
CT (mg/dL)	161,16 ± 33,00	158,26 ± 33,18	0,587	187,42 ± 51,55	186,64 ± 41,56	0,941
HDL-c (mg/dL)	44,59 ± 13,11	46,06 ± 13,19	0,488	47,98 ± 13,23	53,33 ± 18,55	0,119
Não-HDL-c (mg/dL)	116,57 ± 33,98	112,20 ± 33,12	0,421	139,44 ± 50,54	133,30 ± 37,25	0,547
TG (mg/dL)	92,38 ± 53,43	87,93 ± 52,78	0,604	158,0 ± 88,98	111,70 ± 61,54	0,010
LDL-c (mg/dL)	98,02 ± 28,58	93,69 ± 28,63	0,350	107,87 ± 45,79	110,96 ± 36,62	0,742
CT/HDL-c	3,87 ± 1,23	3,65 ± 1,06	0,241	4,10 ± 1,31	3,80 ± 1,20	0,283
TG/HDL-c	0,78 ± 0,31	0,78 ± 0,33	0,999	3,55 ± 2,19	2,58 ± 2,17	0,048
Apo A-I (mg/dL)	135,07 ± 24,28	132,32 ± 22,38	0,467	148,38 ± 38,82	157,83 ± 48,35	0,317
Apo B (mg/dL)	85,73 ± 20,95	84,42 ± 20,38	0,695	82,26 ± 22,56	75,60 ± 19,83	0,165
Apo B/Apo A-I	0,65 ± 0,18	0,65 ± 0,16	0,925	0,58 ± 0,19	0,52 ± 0,18	0,110

Teste t não pareado

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL; LDL-c: Colesterol LDL; Não HDL-c: Colesterol Não HDL.

Tabela 6. Comparação entre a presença e ausência do alelo polimórfico A (Adenina) do SNP rs693.

Parâmetros	Controle		P	COVID-19		p
	Sem A	Com A		Sem A	Com A	
CT (mg/dL)	162,09 ± 33,20	154,90 ± 32,35	0,210	183,23 ± 49,45	189,25 ± 47,19	0,576
HDL-c (mg/dL)	46,62 ± 13,03	42,13 ± 12,94	0,048	46,45 ± 13,80	51,91 ± 16,22	0,116
Não-HDL-c (mg/dL)	115,47 ± 33,90	112,77 ± 33,06	0,644	136,77 ± 46,22	137,33 ± 46,09	0,957
TG (mg/dL)	92,94 ± 60,10	84,71 ± 31,60	0,372	144,90 ± 74,52	138,32 ± 87,17	0,723
LDL-c (mg/dL)	96,20 ± 27,67	95,90 ± 30,86	0,952	107,79 ± 42,35	109,71 ± 42,77	0,841
CT/HDL-c	3,70 ± 1,16	3,94 ± 1,16	0,234	4,14 ± 1,25	3,90 ± 1,29	0,418
TG/HDL-c	0,78 ± 0,34	0,78 ± 0,28	0,935	3,54 ± 2,34	2,99 ± 2,14	0,271
Apo A-I (mg/dL)	136,51 ± 23,67	127,88 ± 21,94	0,033	148,21 ± 38,93	153,94 ± 44,71	0,550
Apo B (mg/dL)	85,32 ± 21,12	84,75 ± 19,73	0,873	82,44 ± 23,63	78,30 ± 20,66	0,397
Apo B/Apo A-I	0,64 ± 0,17	0,68 ± 0,17	0,170	0,58 ± 0,19	0,54 ± 0,18	0,345

Teste t não pareado

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL; LDL-c: Colesterol LDL; Não HDL-c: Colesterol Não HDL.

Tabela 7. Comparação entre a presença e ausência dos alelos polimórfico T (timina) e A (Adenina) dos SNP rs670 e rs693.

Parâmetros	Controle		P	COVID-19		p
	Sem T e A	Com T e A		Sem T e A	Com T e A	
CT (mg/dL)	163,68 ± 33,11	156,16 ± 31,97	0,390	191,41 ± 60,62	196,47 ± 46,49	0,779
HDL-c (mg/dL)	46,39 ± 12,30	46,42 ± 14,32	0,992	41,59 ± 10,01	54,05 ± 20,78	0,031
Não-HDL-c (mg/dL)	117,30 ± 35,60	109,74 ± 35,27	0,424	149,82 ± 57,57	142,42 ± 44,74	0,668
TG (mg/dL)	95,65 ± 61,71	82,11 ± 29,71	0,361	175,29 ± 75,15	114,42 ± 66,41	0,014
LDL-c (mg/dL)	97,98 ± 27,92	93,29 ± 31,40	0,541	114,76 ± 53,45	119,54 ± 43,05	0,768
CT/HDL-c	3,76 ± 1,24	3,62 ± 1,12	0,424	4,71 ± 1,37	4,06 ± 1,46	0,180
TG/HDL-c	0,78 ± 0,31	0,77 ± 0,18	0,843	4,47 ± 2,22	2,71 ± 2,32	0,027
Apo A-I (mg/dL)	139,06 ± 22,14	130,95 ± 13,99	0,139	142,02 ± 39,24	159,38 ± 55,44	0,291
Apo B (mg/dL)	84,82 ± 21,94	81,59 ± 19,71	0,572	90,14 ± 27,44	77,45 ± 23,52	0,144
Apo B/Apo A-I	0,62 ± 0,17	0,63 ± 0,14	0,889	0,66 ± 0,20	,5367 ± 0,21	0,081

Teste t não pareado

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL; LDL-c: Colesterol LDL; Não HDL-c: Colesterol Não HDL.

Para avaliar a existência de relação linear entre os parâmetros do lipidograma com a razão Apo B/Apo A, utilizou-se o coeficiente de Correlação de Pearson (r) de modo a estabelecer se não houve correlação ($r=0,00$), se há correlação fraca (r entre 0,1 e 0,39), moderada (r entre 0,4 e 0,69) ou forte (r de 0,7 a 1,00). Além de avaliar se a influência dessa correlação é positiva ou negativa. Como ilustra a Tabela 8, a razão Apo B/Apo A se correlacionou positivamente de maneira forte com a relação CT/HDL-c em ambos os grupos e no Colesterol não HDL apenas no grupo Controle. Há relação negativa moderada com HDL-c em ambos os grupos e moderada positiva com LDL-c de todos os grupos, com Colesterol total do grupo controle e com a relação TG/HDL-c no grupo Covid-19. As demais correlações se dão de maneira fraca.

Tabela 8. Correlação de Pearson com a razão Apo B/Apo A-I.

Parâmetros	Controle		COVID-19	
	r	p	r	p
CT (mg/dL)	0,547	<0,001	0,279	0,008
HDL-c (mg/dL)	-0,496	<0,001	-0,676	<0,001
Não-HDL-c (mg/dL)	0,732	<0,001	0,521	<0,001
TG (mg/dL)	0,475	<0,001	0,373	<0,001
LDL-c (mg/dL)	0,673	<0,001	0,418	<0,001
CT/HDL-c	0,839	<0,001	0,879	<0,001
TG/HDL-c	0,091	0,257	0,624	<0,001

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL; LDL-c: Colesterol LDL; Não HDL-c: Colesterol Não HDL.

Verificando-se que houve boa correlação dos parâmetros convencionais com a relação Apo B/Apo A, utilizou-se os valores dessa relação para avaliar a estratificação do risco de Infarto Agudo do Miocárdio para cada sexo. Foi observado que não há diferença entre a distribuição do Risco Cardiovascular calculado pela razão Apo B/Apo A e do risco de Infarto Agudo do Miocárdio entre as populações dos grupos Controle e Covid-19 (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição do risco cardiovascular estratificado pela Apo B/Apo A-I.

Estratificação do Risco Cardiovascular (RCV)		Controle	COVID-19	p
		N = 156 (%)	N = 88 (%)	
Baixo	♂: Apo B/Apo A < 0,7 ♀: Apo B/Apo A < 0,6	84 (53,85 %)	59 (67,05 %)	0,088
Moderado	♂: 0,7 < Apo B/Apo A < 0,89 ♀: 0,6 < Apo B/Apo A < 0,79	48 (30,77 %)	22 (25,00 %)	
Alto	♂: Apo B/Apo A > 0,9 ♀: Apo B/Apo A > 0,8	24 (15,38 %)	7 (7,95 %)	

Teste Qui-quadrado (X²)

♂: Masculino; ♀: Feminino.

Estratificação de risco baseada na padronização de (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007b).

Avaliando a influência dos alelos polimórficos para a Apo A (Alelo T) e para a Apo B (Alelo A) isoladamente sobre a distribuição do risco de Infarto Agudo do Miocárdio para cada grupo. A presença dos alelos polimórficos isoladamente não alterou a distribuição desse risco conforme observado nas tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Distribuição do risco de Infarto Agudo do Miocárdio de acordo com a presença e ausência do alelo polimórfico T do SNP rs670.

Estratificação do Risco Cardiovascular (RCV)	Controle		p	COVID-19		p
	Sem T	Com T		Sem T	Com T	
Baixo	49	35	0,647	34	25	0,438
Moderado	24	24		16	6	
Alto	14	10		5	2	

Teste Qui-quadrado (X²)

Estratificação de risco baseada na padronização de (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007b).

Tabela 11. Distribuição do risco de Infarto Agudo do Miocárdio de acordo com a presença e ausência do alelo polimórfico A do SNP rs693.

Estratificação do Risco Cardiovascular (RCV)	Controle		p	COVID-19		p
	Sem A	Com A		Sem A	Com A	
Baixo	61	23	0,622	20	39	0,937
Moderado	31	17		8	14	
Alto	16	8		3	4	

Teste Qui-quadrado (X^2)

Estratificação de risco baseada na padronização de (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007b).

Apesar de a ocorrência dos polimorfismos não alterar a distribuição do risco de Infarto Agudo do Miocárdio, foi realizada uma regressão logística binária para prever o risco de moderado a alto nos indivíduos com Covid-19. Foi verificado que indivíduos com altos valores de relação Colesterol Total/Colesterol HDL (CT/HDL-c) tem 23,2 mais chances de ser classificado com risco moderado a alto. Enquanto a presença simultânea dos alelos polimórficos de Apo A e Apo B diminuem para 0,011 vezes essas chances, como demonstrado na tabela 12.

Tabela 12. Regressão logística binária para predição de risco de Infarto Agudo do Miocárdio baixo ou moderado a alto no grupo Covid-19.

Variáveis preditoras	p	OR
CT/HDL-c	<0,001	23,20
TG/HDL-c	0,904	0,976
Alelo T	0,106	10,09
Alelo A	0,149	5,17
Alelos T e A	0,028	0,011

OR – Odds ratio

CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Colesterol HDL.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que pacientes com Covid-19 apresentam níveis mais altos de lipídeos associados às partículas não HDL sem diferenças nos níveis de Apo B apresentando assim, menor relação Apo B/Apo A, além de maior frequência de valores fora do intervalo de referência para esses lipídeos. Quanto aos genótipos, observou-se que, para a Apolipoproteína A (rs670) há uma distribuição homogênea entre os indivíduos saudáveis e os pacientes com COVID-19, enquanto para a Apolipoproteína B (rs693), pacientes com Covid-19 apresentam maior frequência do alelo polimorfo (A) principalmente com genótipo heterozigoto (GA) em comparação grupo controle o qual possui maior frequência do alelo selvagem (G). A presença dos alelo polimórfico T da Apo A nos pacientes com Covid-19 está associada a menores valores de triglicerídeos e menor relação TG/HDL-c enquanto a ausência do alelo polimorfo A da Apo B nos indivíduos saudáveis está associada a maiores níveis de HDL-c. Na presença concomitante dos dois alelos polimórficos nos pacientes com Covid-19 encontram-se maiores valores de HDL-c e menores valores de triglicerídeos, resultando assim numa menor relação TG/HDL-c. Além disso, a razão Apo B/Apo A se correlaciona positivamente de maneira forte com a relação CT/HDL-c e com Colesterol não HDL. Há relação negativa moderada com HDL-c e moderada positiva com LDL-c, com Colesterol total e com a relação TG/HDL-c. A presença isolada dos alelos polimórficos não alterou o risco de Infarto Agudo do Miocárdio porém, quando ambos estão presentes, esse risco diminui.

Esses resultados são importantes pois já é estabelecido na literatura que há fatores genéticos que influenciam a susceptibilidade e a resposta a processos infecciosos e inflamatórios. Portanto, alterações nesses genes podem alterar de maneira significativa o curso da doença ou a resposta ao tratamento. No cromossomo 2, por exemplo, onde se localiza o gene da Apolipoproteína B, há diversos genes que interferem na susceptibilidade a infecções virais e bacterianas e em algumas comorbidades que também exercem papel importante nessas condições (SIMONSEN et al., 2021).

Em diversos estudos, os níveis das Apolipoproteínas A1 e B estão relacionados à sintomatologia, prognóstico, hospitalização e mortalidade na COVID-19, tornando-as bons marcadores de predição de risco nessas condições. Relata-se ainda que há um

papel importante das lipoproteínas na entrada do vírus nas células hospedeiras se aproveitando do efluxo de colesterol (ULLOQUE-BADARACCO et al., 2021).

Ademais, há estudos que relacionam os níveis de Apolipoproteína A1 a processos inflamatórios desde pneumonias infecciosas até, mais recentemente, a COVID-19. A Apolipoproteína A1 presente, principalmente na HDL apresenta ação protetora notável em processos inflamatórios sistêmicos sob vários tecidos. Além disso, já foi demonstrada relação de baixos níveis de Apo A1 a sintomas mais graves e a um pior prognóstico dos pacientes com COVI-19, pelo papel de sentinela da HDL na inflamação, alterando sua síntese, tempo de meia vida e/ou perfil de resposta (POYNARD et al., 2020).

A relação do perfil lipídico, em especial das Apolipoproteínas com as infecções virais é menos elucidada que a relação com as infecções bacterianas. Porém há evidências de que quanto maiores os níveis de lipídeos associados às lipoproteínas não HDL e da Apolipoproteína B, bem como maiores níveis de lipídeos associados à HDL e de Apolipoproteína A1, melhor é o prognóstico e o curso da resposta à infecção, inclusive na COVID-19 (TANAKA et al., 2020b).

Grande parte das propriedades anti-inflamatórias da Apolipoproteína A1 se dão pela inibição do Fator Nuclear (NF)- κ B, um importante regulador inflamatório. Além disso, a Apo a1 também aumenta a expressão de 3 β -hydroxiesteroide- Δ 24 redutase (DHCR24), uma enzima do retículo endoplasmático que atua no final da via de biossíntese do colesterol convertendo desmosterol a colesterol e ativa enzimas citoprotetoras como a Hemeoxigenase-1 (COCHRAN et al., 2021; LU et al., 2014).

A Apolipoproteína A1 apresenta ação também sobre os macrófagos na inflamação. Essa ação pode ser pró ou anti-inflamatória e é definida pelo conteúdo da HDL em lipídios, principalmente de colesterol. Em partículas de HDL ricas em colesterol, a apolipoproteína exerce ação pró-inflamatória enquanto que em partículas de HDL com menor conteúdo de colesterol, a Apo A1 se comporta principalmente como anti-inflamatória sob os macrófagos. O mecanismo envolvido depende do efluxo de colesterol do macrófago para a HDL e o inverso induzindo ou atenuando o stress sob o retículo endoplasmático do macrófago induzindo assim a sua diferenciação a M1 ou M2 (BHALE; VENKATARAMAN, 2022; COCHRAN et al., 2021).

A Apolipoproteína B, por outro lado, em especial a Apo B100 apresenta papel importante na inflamação principalmente atuando como pró-inflamatória. Essa ação depende em grande parte da reação com o grupo *Cluster of Differentiation* (CD)-4⁺ dos linfócitos T ou T *Helper*, que responde a peptídeos presentes na Apolipoproteína B100 através do Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC)-II, induzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias como o Interferon- γ (IFN- γ) (WOLF et al., 2020).

A partícula da LDL por si só já apresenta papel inflamatório, uma vez que o colesterol da sua superfície é facilmente oxidado gerando processos de estresse oxidativo. Em adição a isso, há também enzimas envolvidas no processo de inflamação como a proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) que diminuem a expressão dos receptores de LDL que reconhecem a Apo B aumentando seu tempo na circulação e potencializando sua performance inflamatória (DING et al., 2020).

Já há na literatura, estudos que correlacionam os níveis de Apolipoproteína B e dos lipídeos associados às partículas não HDL como um dos principais fatores de risco potencial para susceptibilidade à COVID-19 mesmo ainda sem mecanismo exato elucidado. Além disso, há estudos que corroboram essa associação através de relações de causalidade encontradas entre esses lipídeos (LEVIN, 2021; ZHANG et al., 2021).

Ademais, há evidências que mostram que fatores genéticos que modificam a ativação dos genes, mudanças traducionais e pós traducionais das Apolipoproteínas e do perfil lipídico, alteram seu perfil de resposta em processos inflamatórios, inclusive na COVID-19. Substituições de Nucleotídeo Único por exemplo, podem mudar a ativação do gene ou os códons de tradução, alterando assim um ou mais aminoácidos da composição dessas Apolipoproteínas, sua conformação ou até aumentando ou diminuindo a sua atividade (LEVIN, 2021).

Há uma relação importante entre o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e a COVID-19. Estudos demonstram que em pacientes com COVID-19 que apresentam histórico de Doença Cardiovascular, há diferenças na resposta inflamatória e no grau da infecção, além de alterações nos níveis de Apolipoproteínas. É relatado ainda que desregulações no metabolismo das Apolipoproteínas, podem

estar associados a complicações relacionadas ao Sistema Nervoso Central na COVID-19, sendo, inclusive, considerados marcadores promissores do prognóstico da COVID-19 (PUSHKAREV et al., 2021).

Não se pode inferir ainda nenhuma relação de causalidade entre as SNPs nos genes das Apolipoproteínas, porém há relação confirmada entre essas SNPs e o número de hospitalizações por COVID-19, bem como sua gravidade e seu prognóstico. Ademais, há também polimorfismos que alteram os perfis de Triglicerídeos e Colesterol LDL que apresentam correlações semelhantes (RICHARDSON et al., 2020; YOSHIKAWA; ASABA; NAKAYAMA, 2021).

A relação entre Doenças Cardiovasculares e a COVID-19 já está bem estabelecida. Quando um paciente apresenta ambas condições, há significativamente maiores chances de complicações e pior prognóstico (AZEVEDO et al., 2021). Dado isso, é de extrema importância o estabelecimento precoce do risco de desenvolver Doenças Cardiovasculares em pacientes em atendimento ambulatorial de diagnóstico e em admissão hospitalar por COVID-19.

É importante ressaltar que há diversas formas de predizer e calcular o risco de desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares, algumas mais simples e acessíveis com menor sensibilidade e outras mais avançadas e onerosas, mas com melhor sensibilidade de predição. A determinação do Colesterol Total e suas frações está entre as mais simples, possuindo diversas limitações. Uma delas é que é determinado o colesterol associado às lipoproteínas sem avaliar o tamanho dessas partículas, sua composição em Apolipoproteínas e outros constituintes relevantes. Outra limitação é o fato de parte dessa determinação ocorrer de modo indireto através da relação de Friedwald que estabelece que o colesterol associado à VLDL é a quinta parte da concentração de triglicerídeos. Essa relação é válida apenas para trigliceridemias abaixo de 400 mg/dL. A determinação do Colesterol associado à LDL é realizada em relação a essa proporção, ou seja, em indivíduos nos quais, por alguma condição, essa proporção não seja respeitada, a interpretação do lipidograma se encontrará completamente equivocada (DI MAURO et al., 2021; MOLAVI et al., 2020; WOLSKA; REMALEY, 2020).

Ademais, a determinação do Colesterol Total e suas frações necessita de jejum para remoção dos Quilomícrons e da IDL da circulação. Essas lipoproteínas não são

avaliadas no lipidograma convencional e sua presença, por quaisquer motivos, na amostra analisada, leva a falsos resultados corrompendo a interpretação clínica do lipidograma (CARR et al., 2019).

Contrapondo essas limitações sem descartar a utilização do método, são aplicadas algumas das relações trabalhadas no presente estudo como a relação CT/HDL-c e TG/HDL-c. A razão Colesterol Total/Colesterol HDL mede o conteúdo de colesterol associado à HDL em relação ao Colesterol não HDL, ou seja, indiretamente mostra quanto o indivíduo apresenta conteúdo de colesterol oxidável (JUNG; HONG; KIM, 2021). A razão Triglicerídeos/Colesterol HDL, por sua vez já mostrou estar relacionada a diversos distúrbios metabólicos, além de ser um bom preditor do risco cardiovascular, apesar de sofrer diversas interferências que fogem do controle da análise como histórico de tabagismo, etilismo, sedentarismo entre outros (CHEN; DAI, 2018; GONG et al., 2021).

A determinação das Apolipoproteínas A1, B e da razão Apo B/Apo A1 é ainda um dos mais importantes métodos de predição do risco cardiovascular. Apesar de não mensurar a quantidade de partículas de lipoproteínas nem o seu conteúdo, a partir dessa relação é possível inferir o balanço de fatores antiaterogênicos e pro-aterogênicos, tendo uma alta capacidade de predição. Em teoria, essa determinação não exige jejum, porém a presença de Quilomícrons na circulação superestima a dosagem da Apolipoproteína A1, uma vez que apresenta essa proteína em sua superfície, mas a partícula do Quilomícron não exerce função antiaterogênica importante (MUSCELLA; STEFÀNO; MARSIGLIANTE, 2020; REYNOSO-VILLALPANDO et al., 2019).

Existem ainda métodos capazes de determinar a quantidade, os tamanhos e o conteúdo das apolipoproteínas. Esses métodos se baseiam em gradiente contínuo de ultracentrifugação, eletroforese, ressonância nuclear magnética ou análise de perfil vertical. São importantes para detectar anormalidades relacionadas às apolipoproteínas não visíveis aos métodos anteriores. Outra vantagem é em relação ao tamanho das partículas das lipoproteínas que já é relatado diferir na atividade como LDL menores são mais susceptíveis a oxidação e se acomodam mais facilmente no endotélio lesado mesmo que este apresente menor comprometimento do tecido. A HDL também tem sua atividade relacionada ao tamanho de sua partícula. As partículas de HDL menores, com menor carga de colesterol têm função aumentada,

enquanto as maiores, com muita carga de colesterol são menos ativas. Em contra partida, esses métodos são onerosos, demorados e de difícil implantação na rotina clínico-laboratorial (HUBKOVÁ et al., 2018; ROHATGI et al., 2021).

A razão Apo B/Apo A1 já é relatada como um bom preditor do risco cardiovascular em pacientes com doenças infecciosas. Há também forte associação entre o risco cardiovascular e o prognóstico da infecção, tendo em vista as relações entre as apolipoproteínas e o mecanismo inflamatório já discutidos neste estudo. Os fatores de risco de desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares estão relacionados aos fatores de risco e à susceptibilidade às doenças infecciosas e às complicações decorrentes destas (HENRY et al., 2021).

No que tange à COVID-19, estudos apontam que há um aumento do risco cardiovascular em comparação a outras condições infecciosas e inflamatórias. Esses estudos observam que em pacientes com COVID-19 o risco cardiovascular calculado pela razão Apo B/Apo A1 são maiores que os de pacientes com outras infecções, levantando hipótese sobre o envolvimento cardiovascular da COVID-19 ou sua maior capacidade inflamatória (HENRY et al., 2021; SCALSKY et al., 2021).

Deve-se ressaltar que a razão Apo B/Apo A1 é usada também de modo mais específico para realizar a estratificação do risco de Infarto Agudo do Miocárdio. Diversos estudos encontraram que os parâmetros convencionais do lipidograma, ou seja, a determinação do Colesterol Total e suas frações séricas não apresentam boa capacidade de predição do risco de Infarto Agudo do Miocárdio, diferente da Razão Apo B/Apo A1. A estratificação em risco baixo, moderado e alto através dos valores de Apo B/Apo A1 é possível graças a estudos de base populacional (DENG et al., 2021; LIU et al., 2020; WANG et al., 2020).

Essa estratificação é importante pois é relatada alta incidência de Infarto Agudo do Miocárdio em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os mecanismos mais aceitos para essa relação envolvem os efeitos trombóticos ocasionados pela infecção da COVID-19, aumentando os fatores de risco de Infarto (CAPACCIONE et al., 2021). Deve-se ainda ressaltar o envolvimento das lipoproteínas, em especial a HDL com a Apolipoproteína A1 na neutralização dos efeitos trombóticos da COVID-19 já descritos anteriormente.

Outros estudos apontam também a importância do mapeamento clínico precoce do risco de Infarto Agudo do Miocárdio para melhor manejo e acompanhamento terapêutico dos fatores de risco em pacientes com COVID-19 (KATSOULARIS et al., 2021; MODIN et al., 2020).

Em adição a esses efeitos, há estudos que demonstram que o polimorfismo rs670 da Apolipoproteína A1, principalmente associado a hábitos saudáveis, exerce uma ação de modulação da HDL que confere atividade metabólica mais pronunciada que o gene selvagem, diminuindo inclusive o colesterol associado à LDL, resistência insulínica e até o acúmulo de lipídeos no tecido adiposo (IZAOLA et al., 2020a).

Outros estudos também demonstram que o gene polimorfo da Apolipoproteína A1 está menos relacionado a obesidade, aterogênese e risco cardiovascular elevado em comparação à sua variante selvagem. Apesar de não haver um mecanismo elucidado ainda para essa ação, acredita-se estar associado a uma melhor resposta a mudanças alimentares e de hábitos relacionados a atividade física, por exemplo (DE LUIS et al., 2019).

Quanto ao polimorfismo rs693 da Apolipoproteína B, estudos mostram que a presença do alelo polimórfico está associada a maiores valores de Colesterol Total e Triglicerídeos e colesterol associado à LDL. Também foi demonstrada a relação do polimorfismo rs693 com maior incidência de síndromes metabólicas (ALGHAMDI et al., 2021b).

Outros estudos demonstram aumento do risco de dislipidemia em decorrência da presença do alelo polimórfico no gene da Apolipoproteína B, aumentando ainda mais em situação de homozigose. Há também relação desse polimorfismo com o aumento do risco cardiovascular e distúrbios no metabolismo dos lipídeos (ALVES et al., 2020a; MENDOZA-TORRES et al., 2019).

Há ainda estudos que apresentam a presença concomitante dos polimorfismos rs670 e rs693 das Apolipoproteínas A1 e B, respectivamente como tendo relação com a resposta a tratamentos hipolipemiantes e com o perfil de resposta a estímulos aterogênicos (CASILLAS-MUÑOZ et al., 2018; DOMÍNGUEZ-DÍAZ et al., 2022).

As limitações do estudo foram, principalmente em decorrência da demanda do atendimento ambulatorial, da participação espontânea no estudo e da disponibilidade

de espaço nas unidades ambulatoriais de diagnóstico para o recrutamento dos pacientes. Além disso, os pacientes que estavam buscando o atendimento não se encontravam em jejum, ocasionando divergências entre as análises bioquímicas do lipidograma e o estado real do paciente. Enquanto os pacientes do grupo controle saudáveis estavam em jejum e não relataram sintomas gripais ou inflamatórios.

É importante também salientar que, pelo caráter ambulatorial, não se pôde também obter informações sobre a gravidade da infecção, prognóstico, curso da doença e resposta ao tratamento.

Este estudo apresenta perspectivas com novas abordagens dos fatores de risco e suas aplicações nas doenças infecciosas como a COVID-19, favorecendo o entendimento clínico das complicações relacionadas. A aplicação dos marcadores de risco cardiovascular na rotina clínico-laboratorial de pacientes em atendimento ambulatorial de diagnóstico ou admissão hospitalar por doenças infecciosas e inflamatórias ajuda no manejo clínico e na prevenção de complicações cardiovasculares além de fornecer informações sobre esses riscos no início da infecção.

O risco cardiovascular calculado pela relação Apo B/Apo A1 constitui uma importante ferramenta clínica de avaliação, tendo baixo custo, boa capacidade de predição, poucos interferentes e boa aplicabilidade na rotina. Com o conhecimento da interpretação adequada dos parâmetros convencionais do lipidograma acrescidos das predições do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e do risco de Infarto Agudo do Miocárdio, as equipes de diagnóstico, acompanhamento terapêutico e laboratorial terão importantes informações para melhor manejo da infecção e prevenção a complicações posteriores e agravamento em decorrência desses fatores.

6. CONCLUSÃO

Em suma, o presente trabalho mostra o envolvimento do metabolismo lipídico, em especial, das lipoproteínas no contexto inflamatório da COVID-19. Denota-se também a importância dos polimorfismos das apolipoproteínas A1 e B na modulação da atividade das partículas da HDL e LDL, respectivamente. Além disso, destaca-se a relação Apo B/Apo A1 como preditora do risco cardiovascular em condições inflamatórias e a estratificação de risco como preditora do risco de Infarto Agudo do Miocárdio de modo mais específico. São necessários estudos futuros, mais robustos para definição de causalidade e determinação de parâmetros de sensibilidade clínica de predição, bem como para aplicação em outras condições infecciosas/inflamatórias.

7. REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. **Biologia Molecular da Célula**. [s.l.: s.n.].
- ALGHAMDI, R. A. et al. Prevalence of ApoB100 rs693 gene polymorphism in metabolic syndrome among female students at King Abdulaziz University. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 6, p. 3249–3253, jun. 2021a.
- ALGHAMDI, R. A. et al. Prevalence of ApoB100 rs693 gene polymorphism in metabolic syndrome among female students at King Abdulaziz University. **Saudi journal of biological sciences**, v. 28, n. 6, p. 3249–3253, 1 jun. 2021b.
- ALVAREZ, C.; RAMOS, A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. **Clinical Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 142–145, 1 jan. 1986.
- ALVES, E. S. et al. The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, v. 53, n. 3, 2020a.
- ALVES, E. S. et al. The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 3, 2020b.
- AZEVEDO, R. B. et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **Journal of human hypertension**, v. 35, n. 1, p. 4–11, 1 jan. 2021.
- BARBOSA, L. C. et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. **Vascular Pharmacology**, v. 137, 1 abr. 2021.
- BHALE, A. S.; VENKATARAMAN, K. Leveraging knowledge of HDLs major protein ApoA1: Structure, function, mutations, and potential therapeutics. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 154, 1 out. 2022.
- BRAUN, V.; HANTKE, K. Lipoproteins: Structure, Function, Biosynthesis. **Sub-cellular biochemistry**, v. 92, p. 39–77, 2019.
- CAPACCIONE, K. M. et al. Acute myocardial infarction secondary to COVID-19 infection: A case report and review of the literature. **Clinical imaging**, v. 72, p. 178–182, 1 abr. 2021.
- CARR, S. S. et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. **Pathology**, v. 51, n. 2, p. 148–154, 1 fev. 2019.
- CASILLAS-MUÑOZ, F. et al. APOA1 and APOB polymorphisms and apolipoprotein concentrations as biomarkers of risk in acute coronary syndrome: Relationship with lipid-lowering therapy effectiveness. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 151, n. 1, p. 1–7, 13 jul. 2018.
- CHEN, C.; DAI, J. L. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio and arterial stiffness in Japanese population: a secondary analysis based on a cross-sectional study. **Lipids in health and disease**, v. 17, n. 1, 29 maio 2018.

CHIANG, J. Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. **Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms**, p. 1770–1782, 1 jan. 2014.

CHISTIakov, D. A. et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. **Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)**, v. 95, n. 11, p. 1153–1165, 1 nov. 2017.

COCHRAN, B. J. et al. APOA1: a Protein with Multiple Therapeutic Functions. **Current atherosclerosis reports**, v. 23, n. 3, 1 mar. 2021.

Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 17 out. 2022.

DE LUIS, D. et al. Role of rs670 variant of APOA1 gene on metabolic response after a high fat vs. a low fat hypocaloric diets in obese human subjects. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 33, n. 3, p. 249–254, 1 mar. 2019.

DE LUIS, D. A. et al. Role of rs670 variant of APOA1 gene on lipid profile, insulin resistance and adipokine levels in obese subjects after weight loss with a dietary intervention. **Diabetes research and clinical practice**, v. 142, p. 139–145, 1 ago. 2018.

DENG, F. et al. Association between apolipoprotein B/A1 ratio and coronary plaque vulnerability in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: an intravascular optical coherence tomography study. **Cardiovascular diabetology**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2021.

DI MAURO, S. et al. Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, 1 nov. 2021.

DING, Z. et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 5, p. 908–915, 1 abr. 2020.

DOMÍNGUEZ-DÍAZ, C. et al. Association of SNP rs5069 in APOA1 with Benign Breast Diseases in a Mexican Population. **Genes**, v. 13, n. 5, 1 maio 2022.

DUFFY, K.; ARANGUNDY-FRANKLIN, S.; HOLLIGER, P. Modified nucleic acids: replication, evolution, and next-generation therapeutics. **BMC Biology**, v. 18, n. 1, 2 set. 2020.

EVANS, P. C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 14, p. 2177–2184, 1 dez. 2020.

FEINGOLD, K. R. Lipid and Lipoprotein Levels in Patients with COVID-19 Infections. **Endotext**, 21 mar. 2022.

FORD, E. S. et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in black patients with angiographically defined coronary artery disease. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 43, n. 5, p. 425–432, 1990.

GAO, Y. DONG et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428–455, 1 fev. 2021.

GETZ, G. S.; REARDON, C. A. Apoprotein E and Reverse Cholesterol Transport. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 11, 6 nov. 2018.

GONG, R. et al. Associations between TG/HDL ratio and insulin resistance in the US population: a cross-sectional study. **Endocrine connections**, v. 10, n. 11, p. 1502–1512, 22 out. 2021.

GUADARRAMA-ORTIZ, P. et al. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 1039, 4 set. 2020.

HENRY, B. M. et al. Alterations in the lipid profile associate with a dysregulated inflammatory, prothrombotic, anti-fibrinolytic state and development of severe acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A study from Cincinnati, USA. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 3, p. 863–868, maio 2021.

HSU, L. Y.; KAMPF, J. W.; NORDMAN, C. E. Structure and pseudosymmetry of cholesterol at 310 K. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 58, n. 2, p. 260–264, 2002.

HUBKOVÁ, B. et al. Lipoprotein-Cholesterol Fractions in Marginalized Roma versus Majority Population. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 1, 6 jan. 2018.

IGLESIAS, M. S.; GRZELCZAK, M. Using gold nanoparticles to detect single-nucleotide polymorphisms: toward liquid biopsy. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 11, p. 263–284, 31 jan. 2020.

IZAOLA, O. et al. Association of rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile and insulin resistance after 9 months of a high protein/low carbohydrate vs a standard hypocaloric diet. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 988–993, abr. 2020a.

IZAOLA, O. et al. Association of rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile and insulin resistance after 9 months of a high protein/low carbohydrate vs a standard hypocaloric diet. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 988–993, 1 abr. 2020b.

IZAOLA, O. et al. Association of rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile and insulin resistance after 9 months of a high protein/low carbohydrate vs a standard hypocaloric diet. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 39, n. 4, p. 988–993, 1 abr. 2020c.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, 1 jan. 2022.

JOMARD, A.; OSTO, E. High Density Lipoproteins: Metabolism, Function, and Therapeutic Potential. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, 31 mar. 2020.

JUNG, H. W.; HONG, S. P.; KIM, K. S. Comparison of apolipoprotein B/A1 ratio, TC/HDL-C, and lipoprotein (a) for predicting outcomes after PCI. **PloS one**, v. 16, n. 7, 1 jul. 2021.

KARAMI, F.; SALAHSHOURIFAR, I.; HOUSHMAND, M. The Study of rs693 and rs515135 in APOB in People with Familial Hypercholesterolemia. **Cell journal**, v. 21, n. 1, p. 86–91, abr. 2019.

KARKI, R. et al. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. **BMC medical genomics**, v. 8, n. 1, 15 jul. 2015.

KATSOULARIS, I. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 398, n. 10300, p. 599–607, 14 ago. 2021.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, nov. 2020.

KOČAR, E.; REŽEN, T.; ROZMAN, D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. **Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids**, v. 1866, n. 2, 1 fev. 2021.

KOTORASHVILI, A. et al. Effective DNA/RNA co-extraction for analysis of microRNAs, mRNAs, and genomic DNA from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. **PloS one**, v. 7, n. 4, 13 abr. 2012.

KUNNUMAKKARA, A. B. et al. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related? **Life sciences**, v. 284, 1 nov. 2021.

KWAN, B. C. H. et al. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 4, p. 1246–1261, 1 abr. 2007.

LEVIN, M. G. Circulating lipids and COVID-19: Insights from mendelian randomization. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, p. 2811–2813, 2021.

LIMA, L. M.; CARVALHO, M. D. G.; SOUSA, M. O. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 88, n. 6, jun. 2007a.

LIMA, L. M.; CARVALHO, M. D. G.; SOUSA, M. O. Índice apo B/apo A-I e predição de risco cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 6, p. e187–e190, jun. 2007b.

LIPIEC, E. et al. Revealing DNA Structure at Liquid/Solid Interfaces by AFM-Based High-Resolution Imaging and Molecular Spectroscopy. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 21, 1 nov. 2021.

LIU, Y. et al. Apolipoprotein B/A-I Ratio Predicts Lesion Severity and Clinical Outcomes in Diabetic Patients With Acute Coronary Syndrome. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 84, n. 7, p. 1132–1139, 25 jun. 2020.

LO, Y. A.; JOK, C.; TSE, H. Cardiovascular complications of COVID-19. **Hong Kong Medical Journal**, 31 maio 2022.

LU, X. et al. 3 β -hydroxysteroid- Δ 24 reductase (DHCR24) protects neuronal cells from apoptotic cell death induced by endoplasmic reticulum (ER) stress. **PloS one**, v. 9, n. 1, 29 jan. 2014.

LYU, S. et al. Genetic effects of MOGAT1 gene SNP in growth traits of Chinese cattle. **Gene**, v. 769, 15 fev. 2021.

MAGADUM, A.; KISHORE, R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. **Cells**, v. 9, n. 11, 19 nov. 2020.

MENDOZA-TORRES, E. et al. Distribution of polymorphism rs693 of ApoB gene in a sample of Colombian Caribbeans. **Colombia medica (Cali, Colombia)**, v. 50, n. 3, p. 153–162, 2019.

MERAD, M. et al. **The immunology and immunopathology of COVID-19**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.science.org>>.

MINCHIN, S.; LODGE, J. Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids. **Essays in biochemistry**, v. 63, n. 4, p. 433–456, 2019.

MISTRY, P. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. **Frontiers in immunology**, v. 12, 3 jan. 2022.

MODIN, D. et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. **Circulation**, v. 142, n. 21, p. 2080–2082, 24 nov. 2020.

MOLAVI, F. et al. Comparison common equations for LDL-C calculation with direct assay and developing a novel formula in Iranian children and adolescents: the CASPIAN V study. **Lipids in health and disease**, v. 19, n. 1, 6 jun. 2020.

MUSCELLA, A.; STEFÀNO, E.; MARSIGLIANTE, S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 319, n. 1, p. H76–H88, 1 jul. 2020.

OOI, B. K.; GOH, B. H.; YAP, W. H. Oxidative stress in cardiovascular diseases: Involvement of Nrf2 antioxidant redox signaling in macrophage foam cells formation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, 5 nov. 2017.

OUIMET, M.; BARRETT, T. J.; FISHER, E. A. HDL and Reverse Cholesterol Transport. **Circulation research**, v. 124, n. 10, p. 1505–1518, 10 maio 2019.

POWNALL, H. J. et al. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. **Nature reviews. Cardiology**, v. 18, n. 10, p. 712–723, 1 out. 2021.

POYNARD, T. et al. Performance of serum apolipoprotein-A1 as a sentinel of Covid-19. **PloS one**, v. 15, n. 11, 1 nov. 2020.

PUSHKAREV, V. V. et al. Plasma Apolipoproteins A1/B and OxLDL Levels in Patients with Covid-19 As Possible Markers of the Disease. **Cytology and genetics**, v. 55, n. 6, p. 519–523, 1 nov. 2021.

REYNOSO-VILLALPANDO, G. L. et al. ApoB/ApoA1 ratio and non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio are associated to metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus subjects and to ischemic cardiomyopathy in diabetic women. **Endocrinologia, diabetes y nutrición**, v. 66, n. 8, p. 502–511, 1 out. 2019.

RICHARDSON, T. G. et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis. **PLoS Medicine**, v. 17, n. 3, 23 mar. 2020.

ROHATGI, A. et al. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. **Circulation**, v. 143, n. 23, p. 2293–2309, 8 jun. 2021.

rs670 RefSNP Report - dbSNP - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs670>>. Acesso em: 25 out. 2022.

rs693 RefSNP Report - dbSNP - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs693>>. Acesso em: 25 out. 2022.

SAMMALKORPI, K. et al. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. **Metabolism**, v. 37, n. 9, p. 859–865, 1 set. 1988.

SCALSKY, R. J. et al. Baseline cardiometabolic profiles and SARS-CoV-2 infection in the UK Biobank. **PloS one**, v. 16, n. 4, p. e0248602, 2021.

SCHADE, D. S.; SHEY, L.; EATON, R. P. Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. **Endocrine Practice**, v. 26, n. 12, p. 1514–1523, 1 dez. 2020.

SEYEDREZAZADEH, E. et al. Association of NOS3-c.894G>T transversion with susceptibility to metabolic syndrome in Azar-cohort population: A case-control study and in silico analysis of the SNP molecular effects. **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 24, n. 3, p. 408–419, 1 mar. 2021.

SIMONSEN, J. R. et al. Genetic factors affect the susceptibility to bacterial infections in diabetes. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. SUPPL. 1, p. 2–19, 2007.

TANAKA, S. et al. Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9 September 2020, 1 set. 2020a.

TANAKA, S. et al. Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9 September 2020, 1 set. 2020b.

ULLOQUE-BADARACCO, J. R. et al. Prognostic value of apolipoproteins in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**, v. 44, 1 nov. 2021.

VLAD, C. E. et al. Apolipoproteins A and B and PCSK9: Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease and in End-Stage Renal Disease. **Journal of diabetes research**, v. 2019, 2019.

WANG, G. et al. The Role of High-Density Lipoprotein in COVID-19. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, 16 jul. 2021.

WANG, H. H. et al. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. **Annals of hepatology**, v. 16 Suppl 1, n. Suppl. 1: s3-105., p. S27–S42, 1 nov. 2017.

WANG, X. et al. Prognosis evaluation of universal acute coronary syndrome: the interplay between SYNTAX score and ApoB/ApoA1. **BMC cardiovascular disorders**, v. 20, n. 1, 15 jun. 2020.

Which are the 3 components of DNA nucleotide? Types of bonds in a DNA nucleotide. Disponível em: <<https://www.biologyexams4u.com/2021/05/which-are-3-components-of-dna-bonds-in-dna-nucleotide.html>>. Acesso em: 12 nov. 2022.

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 17 out. 2022.

WOLF, D. et al. Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves From Initially Protective Apolipoprotein B100-Reactive CD4⁺ T-Regulatory Cells. **Circulation**, v. 142, n. 13, p. 1279–1293, 2020.

WOLSKA, A.; REMALEY, A. T. Measuring LDL-cholesterol: what is the best way to do it? **Current opinion in cardiology**, v. 35, n. 4, p. 405–411, 1 jul. 2020.

Y, J. et al. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. **International journal of biological sciences**, v. 18, n. 2, 2022.

YOSHIKAWA, M.; ASABA, K.; NAKAYAMA, T. Estimating causal effects of atherogenic lipid-related traits on COVID-19 susceptibility and severity using a two-sample Mendelian randomization approach. **BMC medical genomics**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2021.

ZHANG, K. et al. Causal Associations Between Blood Lipids and COVID-19 Risk: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 41, n. 11, p. 2802–2810, 2021.

8. ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS DE RISCO DA PROGRESSÃO CLÍNICA E A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS CITOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIA NA IMUNOPATOGENESE DA INFECÇÃO PELO COVID-19 DOS PACIENTES ASSISTIDOS NAS UNIDADES SENTINELAS DE PRONTO ATENDIMENTO DA PREFEITURA DE FORTALEZA

Pesquisador: GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40615320.9.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.505.911

Apresentação do Projeto:

A síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) COVID-19, uma doença altamente contagiosa causada pelo coronavírus no corrente ano foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia devido ao surto. A infecção causada pelo novo coronavírus tem alta mortalidade em uma pequena parcela da população infectada, especialmente em indivíduos idosos, imunodeprimidos, diabéticos, cardiopatas e hipertensos. Muitos infectados são assintomáticos ou apresentam sintomas leves a moderados, semelhantes ao estado gripal. O quadro clínico da COVID-19 na forma mais severa é caracterizado por uma elevada resposta inflamatória de citocinas, com alterações hematológicas e da coagulação que podem levar ao dano tecidual e morte. O presente projeto será desenvolvido através das parcerias entre a Universidade Federal do Ceará, o Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará, Prefeitura Municipal de Fortaleza e a Fundação Oswaldo Cruz, tendo como objetivos principais investigar a influência de polimorfismos nos genes de citocinas pró-inflamatórias na imunopatogênese da infecção, assim como, verificar se os parâmetros bioquímicos e hematológicos que o paciente apresenta durante a infecção podem ou

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.505.911

não ser um fator preditivo de pior progressão

clínica em pacientes com COVID- 19. O projeto será realizado seguindo todos os preceitos éticos mediante submissão e aprovação no comitê de ética das Instituições envolvidas. Serão utilizadas amostras biológicas coletadas de pacientes com sintomas leves, moderados e graves atendidos nas diferentes Unidades Sentinela para COVID-19 implantadas pela Prefeitura de Fortaleza. A metodologia empregada inclui o diagnóstico e o quadro laboratorial que avaliam as funções do metabolismo hepático e renal incluindo perfil lipoproteico e carboidratos bem como os parâmetros

hematológicos. O diagnóstico laboratorial específico será baseado na sorologia para identificação de anticorpos IgG e IgM no sangue, detecção do ácido ribonucleico (RNA) viral por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e na genotipagem do polimorfismo genético de citocina pró-inflamatórias, para estudar sua influência na patogênese da infecção por COVID-19. Os dados obtidos serão tratados em programa estatístico IBM-SPSS v20 através de testes paramétricos e não paramétricos e análises de correlação. Ao final da realização da pesquisa espera-se obter dados relativos à aplicação desses parâmetros inovadores na estratificação de risco e no diagnóstico precoce, uma vez que ainda existem lacunas relevantes a se preencher na literatura.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Investigar se os valores lipídicos, hepáticos e renais podem ou não ser um fator preditivo de pior progressão clínica em pacientes com COVID19. 2. Analisar a influência de polimorfismos nos genes IL-6, IL-10, IL-12, MIF e TNF na imunopatogênese da infecção por COVID-19.

Objetivo Secundário:

1. Traçar o perfil sociodemográfico dos pacientes com COVID-19 atendidos nas unidades de pronto atendimento – UPAs, em relação aos riscos dessa doença baseado nos fatores sociais (tabagismo, etilismo) e biológicos (antropométricos, bioquímicos e genéticos). 2. Comparar o perfil antropométrico dos pacientes com COVID-19 e correlacioná-los aos fatores de risco. 3. Mensurar os marcadores hematológicos (Hemograma), bioquímicos convencionais e não convencionais (PCR-us) nesta população para diagnosticar e estratificar o risco cardiovascular causados pelo novo coronavírus. 4. Associar a frequência dos alelos dos diferentes genótipos com a frequência de indivíduos assintomáticos que apresentam infecção por COVID-19. 5. Avaliar o efeito do polimorfismo genético sobre a gravidade do quadro clínico e

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.505.911

sobre o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda (SARS).6. Correlacionar a discriminação alélica para os polimorfismos e níveis séricos de citocinas com as taxas de mortalidade, remissão e suscetibilidade a medicamentos.7. Correlacionar a sintomatologia com a tipagem ABO em indivíduos cearenses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos incluem a exposição de dados dos pacientes e os riscos inerentes à coleta de material biológico como hematomas e o desconforto do paciente pelo tipo de coleta. Para a minimização desses riscos os dados serão guardados na nuvem com chaves de segurança, os pesquisadores assinarão termos de responsabilidade e a coleta será feita por profissionais habilitados e experientes, com o uso de materiais esterilizados e de boa qualidade.

Benefícios:

Os pacientes participantes da pesquisa receberão os resultados de todos os exames realizados de forma gratuita, além da contribuição à literatura, principalmente se tratando de uma doença nova e com poucas fontes de dados disponíveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Muito oportuna e importante em decorrência da relevância dos estudos direcionados ao covid-Sars

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Publicação e ampla divulgação dos resultados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, item XI.2, cabe ao pesquisador “elaborar e apresentar os relatórios parciais e final”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.505.911

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1650554.pdf	28/10/2020 15:28:15		Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	28/10/2020 15:27:25	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:50:56	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Outros	OFICIO.pdf	19/10/2020 19:47:04	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Outros	CARTADEANUENCIA.pdf	19/10/2020 19:46:46	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Duarn Lopes.docx	19/10/2020 19:42:35	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Janio.docx	19/10/2020 19:42:28	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Glautemberg.docx	19/10/2020 19:42:20	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Luciana Pereira.docx	19/10/2020 19:42:11	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Ederson.docx	19/10/2020 19:41:05	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Mac Dionys.docx	19/10/2020 19:40:56	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Mateus.docx	19/10/2020 19:40:50	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Prof Ramon.docx	19/10/2020 19:40:40	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Prof Tiago.docx	19/10/2020 19:40:29	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Profa Goretti.docx	19/10/2020 19:40:19	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Profa Renata.docx	19/10/2020 19:40:11	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:39:45	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.505.911

Solicitação registrada pelo CEP	CARTA_SOLICITANDO_APRECIACAO_CEP_UFC_DO_PROJETO_COVID_19.pdf	19/10/2020 19:39:28	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_TCLE_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:37:41	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Orçamento	DECLARACAO_DE_ORCAMENTO_FINANCEIRO_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:37:26	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOVID.docx	19/10/2020 19:36:51	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 21 de Janeiro de 2021

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br