



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MAC DIONYS RODRIGUES DA COSTA

**POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO DOS GENES DE
APOLIPOPROTEÍNA A-I (rs670) E B (rs693): ASSOCIAÇÃO COM
LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS E ATIVAÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES
AMBULATORIAIS COM COVID-19**

FORTALEZA

2024

MAC DIONYS RODRIGUES DA COSTA

POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO DOS GENES DE APOLIPOPROTEÍNA
A-I (rs670) E B (rs693): ASSOCIAÇÃO COM LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS E ATIVAÇÃO
ENDOTELIAL EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, visando obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia. Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

FORTALEZA

2024

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)

C874p Costa, Mac Dionys Rodrigues da.
Polimorfismos de nucleotídeo único dos genes de apolipoproteína A-I (rs670) e B (rs693): associação com lipoproteínas séricas e ativação endotelial em pacientes ambulatoriais com Covid-19 / Mac Dionys Rodrigues da Costa. – 2024.
89 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio.

1. SARS-CoV-2. 2. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. 3. Metabolismo Lipídico. 4. Molécula de Adesão Celular Vascular-1. I. Título.

CDD 615

MAC DIONYS RODRIGUES DA COSTA

POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO DOS GENES DE APOLIPOPROTEÍNA
A-I (rs670) E B (rs693): ASSOCIAÇÃO COM LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS E ATIVAÇÃO
ENDOTELIAL EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, visando obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia. Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ao meu Avô José Mariano da Costa (Zé Abade)

– *In memoriam*

AGRADECIMENTOS

À minha família, por terem me apoiado em todas as minhas decisões e estarem comigo durante toda essa caminhada me dando força e motivação.

À Prof.^a Dr.^a Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, por ter me dado a oportunidade de experienciar essa área tão nobre que é a pesquisa científica e por ser um exemplo pessoal e profissional para todos nós.

Ao Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio, por ter sido além de um professor orientador, foi um amigo, um irmão, um pai e um verdadeiro mentor. Sou eternamente grato por todos os seus ensinamentos, “puxões de orelha” e, principalmente, pela sua confiança no meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes, por ter sido além de um professor, foi um amigo e mentor. Agradeço por todas as conversas e pelo seu exemplo de exímio pesquisador que não mede esforços para ajudar no desenvolvimento do pensamento crítico-analítico dos seus alunos.

À Prof.^a Dr.^a Alice Maria Costa Martins, por não ter medido esforços para ajudar na realização desse trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Renata de Sousa Alves, por ter disponibilizado a infraestrutura do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT) para a realização desse trabalho.

Ao meu amigo Glautemberg de Almeida Viana, pela idealização e ajuda na realização desse trabalho e pela nossa amizade e parceria desenvolvida durante essa trajetória.

Aos meus amigos Mateus Edson e Luciana Araújo, pela parceria desenvolvida durante a realização desse trabalho.

Aos meus amigos da pós-graduação, que compartilharam comigo momentos bons de risadas, brincadeiras e cafés da tarde e que também foram suporte nos momentos ruins de aflições, provas e falhas experimentais.

A todos do Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica (LBFBC) e do Laboratório de Toxicologia Experimental e Analítica (LabTOX), pelos momentos e aprendizados adquiridos durante esse tempo.

A todos os profissionais do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT), pela paciência, disponibilidade e ajuda na realização desse trabalho.

Aos professores da banca examinadora, pela disponibilidade e pelas valiosas contribuições.

À Prefeitura de Fortaleza, por disponibilizar a infraestrutura da UAPS Anastácio Magalhães e os serviços dos seus profissionais para a realização desse trabalho.

À Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que subsidiou, por meio do Ministério da Educação, a bolsa de mestrado que foi de suma importância para a manutenção da minha estadia e alimentação durante esse período.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original” (Albert Einstein)

RESUMO

A Covid-19 causa desregulação inflamatória, distúrbios de coagulação, ativação endotelial e complicações em diversos órgãos. As dislipidemias são um dos principais fatores de risco para aterosclerose e eventos cardiovasculares, na qual a Covid-19 pode ser um agravante. Considerando a influência de fatores genético, polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) que ocorrem nos genes das apolipoproteínas (Apo) são frequentemente associados com dislipidemias poligênicas, sendo os SNP rs670 C>T (Apo A-I) e rs693 G>A (Apo B) os mais investigados. O presente trabalho observacional, analítico e transversal investigou a associação dos SNP rs670 e rs693 com parâmetros do metabolismo lipídico e ativação endotelial em 86 pacientes ambulatoriais com Covid-19, equiparados quanto ao sexo e idade com 81 indivíduos saudáveis. Os níveis séricos de colesterol total (CT) e frações e triglicerídeos (TG) foram determinados por método enzimático-colorimétrico, as Apo A-I e B por método imunoturbidimétrico e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A genotipagem dos SNP rs670 e rs693 foi realizada por meio de sondas de hidrólise TaqMan® fluorescentes (VIC - verde e FAM - azul) em reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) utilizando amostra de DNA genômico (gDNA) leucocitário extraídos de sangue total. Foi adotado $p < 0,05$. Os pacientes ambulatoriais com Covid-19 estiveram associados com elevação de CT ($187,0 \pm 48,3$ vs. $160,8 \pm 32,0$; $p < 0,001$), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ($110,3 \pm 41,5$ vs. $98,8 \pm 28,2$; $p = 0,036$), colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade (não-HDL-c) ($138,3 \pm 45,8$ vs. $115,6 \pm 31,6$; $p < 0,001$), TG ($139,7 \pm 80,3$ vs. $84,9 \pm 35,1$; $p < 0,001$) e Apo A-I ($149,5 \pm 40,0$ vs. $133,3 \pm 20,9$; $p = 0,001$), bem como uma maior frequência de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Os níveis de VCAM-1 foram, em média, o dobro do controle ($682,7 \pm 231,8$ vs. $299,3 \pm 102,9$; $p < 0,001$), tendo apresentado alto poder de predição para a Covid-19 (área sob a curva = 0,946; $p < 0,001$). Além disso, VCAM-1 se correlacionou negativamente com CT ($r = -0,223$; $p = 0,039$) e HDL-c ($r = -0,225$; $p = 0,037$). A dominância do alelo polimórfico T e a codominância dos alelos polimórficos T e A foram preditoras da redução de TG e VCAM-1 em pacientes ambulatoriais com Covid-19. Em resumo, a Covid-19 esteve associada com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e forte ativação endotelial. Além disso, os polimorfismos rs670 e rs693 podem influenciar no perfil desses parâmetros nesses pacientes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Polimorfismo de nucleotídeo único; Metabolismo lipídico; Molécula de adesão celular vascular-1.

ABSTRACT

Covid-19 causes inflammatory dysregulation, coagulation disorders, endothelial activation and complications in various organs. Dyslipidemias are one of the main risk factors for atherosclerosis and cardiovascular events, in which Covid-19 can be an aggravating factor. Considering the influence of genetic factors, single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that occur in the apolipoprotein (Apo) genes are frequently associated with polygenic dyslipidemias, with the SNPs rs670 C>T (Apo A-I) and rs693 G>A (Apo B) being the most investigated. This observational, analytical and cross-sectional study investigated the association of SNPs rs670 and rs693 with parameters of lipid metabolism and endothelial activation in 86 Covid-19 outpatients, matched for sex and age with 81 healthy individuals. Serum levels of total cholesterol (TC) and fractions and triglycerides (TG) were determined using an enzymatic-colorimetric method, Apo A-I and B by immunoturbidimetric method and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Genotyping of SNPs rs670 and rs693 was carried out using fluorescent TaqMan™ hydrolysis probes (VIC - green and FAM - blue) in quantitative polymerase chain reaction (qPCR) using leucocyte genomic DNA (gDNA) samples extracted from whole blood. A p-value < 0.05 was adopted. Covid-19 outpatients were associated with an increase in total cholesterol (TC) (187.0 ± 48.3 vs. 160.8 ± 32.0 ; $p < 0.001$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) (110.3 ± 41.5 vs. 98.8 ± 28.2 ; $p = 0.036$), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-c) (138.3 ± 45.8 vs. 115.6 ± 31.6 ; $p < 0.001$), TG (139.7 ± 80.3 vs. 84.9 ± 35.1 ; $p < 0.001$), and Apo A-I (149.5 ± 40.0 vs. 133.3 ± 20.9 ; $p = 0.001$), as well as a higher frequency of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. VCAM-1 levels were, on average, double those of the control (682.7 ± 231.8 vs. 299.3 ± 102.9 ; $p < 0.001$), and showed high predictive power for Covid-19 (area under the curve = 0.946; $p < 0.001$). Furthermore, VCAM-1 correlated negatively with TC ($r = -0.223$; $p = 0.039$) and HDL-c ($r = -0.225$; $p = 0.037$). The dominance of the T polymorphic allele and the codominance of the T and A polymorphic alleles were predictors of reduced TG and VCAM-1 in Covid-19 outpatients. In summary, Covid-19 was associated with hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and strong endothelial activation. Moreover, the rs670 and rs693 polymorphisms may influence the profile of these parameters in these patients.

Keywords: SARS-CoV-2; Single-nucleotide polymorphism; Lipid metabolism; Vascular cell adhesion molecule-1.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração das proteínas estruturas e não estruturais do SARS-CoV-2.....	17
Figura 2 – Ilustração do mecanismo de infecção do SARS-CoV-2.....	18
Figura 3 – Ilustração da fisiopatologia da aterosclerose.....	22
Figura 4 – Ilustração da estrutura e composição das lipoproteínas.....	25
Figura 5 – Ilustração do metabolismo de lipoproteínas.....	27
Figura 6 – Sequências gênicas de contexto e fluoróforos para os SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B).....	49
Figura 7 – Fluorescências VIC e FAM após amplificação por qPCR.....	50
Figura 8 – Curva ROC de VCAM-1 como preditor da Covid-19.....	54
Figura 9 – Gráficos ternários do equilíbrio de Hardy-Weinberg para os SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B).....	57

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Principais tipos de dislipidemias monogênicas.....	28
Quadro 2 – Tipos de apolipoproteínas e suas funções.....	30
Quadro 3 – Artigos que associam o SNP rs670 (Apo A-I) com desordens metabólicas....	33-35
Quadro 4 – Artigos que associam o SNP rs693 (Apo B) com desordens metabólicas.....	36-40
Quadro 5 – Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico (adultos > 20 anos)..	47
Tabela 1 – Comparação dos parâmetros laboratoriais e distribuição dos parâmetros convencionais do metabolismo lipídico segundo os valores de referência.....	53
Tabela 2 – Análise da curva ROC de VCAM-1 como preditor da Covid-19.....	54
Tabela 3 – Correlação entre VCAM-1 e os parâmetros do metabolismo lipídico.....	55
Tabela 4 – Frequências alélicas e genótípicas dos SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B).....	56
Tabela 5 – Classificação segundo a dominância e codominância dos alelos polimórficos T (rs670) e A (rs693).....	58
Tabela 6 – Comparação dos parâmetros laboratoriais segundo a dominância do alelo polimórfico T (Apo A-I).....	59
Tabela 7 – Comparação dos parâmetros laboratoriais segundo a dominância do alelo polimórfico A (Apo B).....	60
Tabela 8 – Comparação dos parâmetros laboratoriais segundo a codominância dos alelos polimórficos T (Apo A-I) e A (Apo B).....	61
Tabela 9 – Predição de TG e VCAM-1 a partir da dominância e codominância dos alelos polimórficos T (Apo A-I) e A (Apo B).....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCA1	<i>ATP-binding cassette subfamily A member 1</i>
ACAT	Acetil-CoA C-acetiltransferase
Ang II	Angiotensina II
Apo	Apolipoproteína
APOA1-AS	<i>APOA1 antisense RNA</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
CT	Colesterol total
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DP	Desvio padrão
E	Envelope
EC	Ésteres de colesterol
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
EDTA	<i>Ethylenediamine tetra-acetic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERO	Espécies reativas de oxigênio
E-selectina	Selectina endotelial
FAM	2'-cloro-7'-fenil-1,4-dicloro-6-carboxi-fluoresceína

FL	Fosfolipídios
gDNA	<i>Genomic DNA</i>
HCoV	<i>Human coronavirus</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HDL-c	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha</i>
HW	Hardy-Weinberg
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule 1</i>
IDL	<i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IFN	Interferons
IFN- γ	Interferon gamma
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
LCAT	<i>Lecithin-cholesterol acyltransferase</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-c	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
LDL-ox	LDL-c oxidado
LDLR	<i>Low-density lipoprotein receptors</i>
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteína lipase
M	Membrana
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
MPO	Mieloperoxidase

MTP	<i>Microsomal triacylglycerol transfer protein</i>
MyD88	<i>Myeloid differentiation factor 88</i>
N	Nucleocapsídeo
NET	<i>Neutrophil extracellular traps</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NLRP3	<i>Nod-like receptor family pyrin domain containing 3</i>
NO	Óxido nítrico
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	PCR ultrasensível
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
qPCR	<i>Quantitative polymerase chain reaction</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RNAm	RNA mensageiro
RNAfs+	RNA fita simples <i>sense</i> positivo
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RT-qPCR	<i>Reverse Transcription-quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
S	<i>Spike</i>
SARS-CoV	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SM	Síndrome metabólica
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphisms</i>
SR-BI	<i>Scavenger receptor class B member 1</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TG	Triglicerídeos
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane serine protease 2</i>
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor alpha</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VIC	6-carboxifluoresceína
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
κ	Kappa
γ	Gamma
®	Marca registrada
™	Trademark
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Covid-19: epidemiologia e estrutura viral	16
1.2	Fisiopatologia da Covid-19	17
1.3	Disfunção endotelial	21
1.4	Metabolismo lipídico e dislipidemias	24
1.5	Apolipoproteínas e os polimorfismos rs670 e rs693	30
2	JUSTIFICATIVA	42
3	OBJETIVOS	44
3.1	Objetivo geral	44
3.2	Objetivos específicos	44
4	METODOLOGIA	45
4.1	Tipo de estudo, período e aspectos éticos	45
4.2	População, amostra e critérios de inclusão e exclusão	45
4.3	Parâmetros laboratoriais	46
4.4	Análises dos polimorfismos rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B)	47
4.4.1	<i>Extração do DNA genômico (gDNA)</i>	47
4.4.2	<i>Reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR)</i>	48
4.5	Análises estatísticas e genéticas	50
5	RESULTADOS	52
6	DISCUSSÃO	63
7	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	82
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	83
	ANEXO C – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO APLICADO AOS PACIENTES	85

1 INTRODUÇÃO

1.1 Covid-19: epidemiologia e estrutura viral

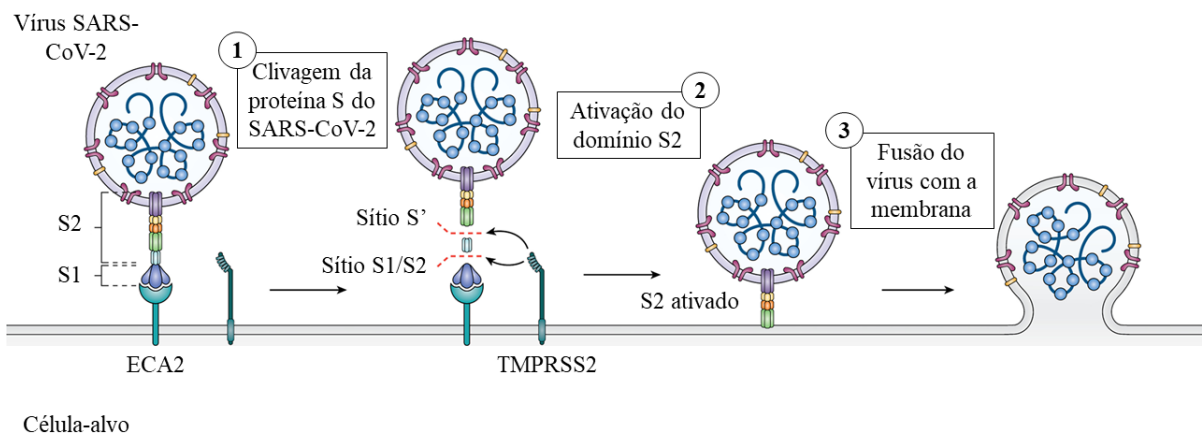
A Covid-19 é causada pelo SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), um vírus de RNA (*ribonucleic acid*) fita simples *sense* positivo (RNAs+). Essa doença ficou caracterizada pelo seu espectro clínico heterogêneo, incluindo desde indivíduos assintomáticos até indivíduos com disfunções em múltiplos órgãos, geralmente, associadas com desfecho óbito (Mohamadian *et al.*, 2021). Dados epidemiológicos divulgados até início de fevereiro de 2024, registraram cerca de 7.031.216 óbitos a nível global, dos quais, o Brasil representa cerca de 709.963 óbitos (OMS, 2024). Dentre as regiões do país, o Nordeste está em segundo lugar com 136.715 óbitos e o Estado do Ceará com a maior taxa de mortalidade acumulada, cerca de 309 óbitos/100 mil habitantes (Brasil, 2023).

O SARS-CoV-2 faz parte de uma família de coronavírus capazes de infectar seres humanos, tais como HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*), MERS-CoV (*middle East respiratory syndrome coronavirus*). Dentre os sete coronavírus humanos (HCoV, *human coronavirus*), três já foram relatados na literatura pela capacidade de causarem síndromes respiratórias aguda grave (SARS). O primeiro foi o SARS-CoV, que assolou a população chinesa em 2002, o segundo foi o MERS-CoV, que atingiu a população do Oriente Médio em 2012, e por último, o SARS-CoV-2, que causou a pandemia da Covid-19 (Rabaan *et al.*, 2020).

A capacidade viral de infectar células humanas se dá pela presença de estruturas de virulência que interagem com regiões específicas da célula-alvo, promovendo a internalização ou fusão do envelope viral à membrana plasmática. O genoma do SARS-CoV-2 codifica quatro proteínas estruturais, são elas: nucleocapsídeo (N), membrana (M), envelope (E) e proteína *spike* (S), essa última possui o domínio de ligação ao receptor. Além disso, são codificadas 16 proteínas não estruturais e seis proteínas acessórias que participam da síntese de novas partículas virais infectantes e dos mecanismos de escape da imunidade, conforme ilustrado na Figura 1 (Yadav *et al.*, 2021).

al., 2023). A fusão do envelope viral com a membrana plasmática depende da clivagem da proteína S em duas subunidades (S1 e S2) por proteases de membrana, a exemplo da serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2, *transmembrane serine protease 2*). A ligação da subunidade S1 à ECA2 causa mudanças conformacionais na proteína S, expondo o sítio S1/S2 para clivagem pela TMPRSS2. Após a primeira clivagem, a subunidade S2 passa por uma segunda clivagem no sítio S2' para sua ativação e posterior fusão com a membrana plasmática da célula-alvo, conforme ilustrado na Figura 2 (Hartenian *et al.*, 2020).

Figura 2 – Ilustração do mecanismo de infecção do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de Hartenian *et al.* (2020). ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2; TMPRSS2 – Serina Protease Transmembrana 2.

Quando a ligação da proteína S com a ECA2 ocorre longe da TMPRSS2, ou essa protease está expressa de forma insuficiente, a entrada do vírus na célula-alvo ocorre pela endocitose mediada por clatrina. Nesse caso, a liberação do SARS-CoV-2 no citosol dependerá de mudanças do pH no interior do endolisossomo e da clivagem do sítio S2' pela catepsina B/L (Jackson *et al.*, 2021).

Após a infecção, a primeira linha de defesa do hospedeiro é mediada pelas células da imunidade inata, por meio dos seus receptores de reconhecimento de padrões, a exemplo dos receptores *Toll-like* (TLR, *toll-like receptors*), que reconhecem os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) e ao dano (DAMP, *damage-associated molecular patterns*), levando ao desenvolvimento de respostas imune inata e adaptativa. Estudos sugerem que as células dendríticas reconhecem o material genético do SARS-CoV-2 por meio dos receptores TLR-7 presentes nos endossomos, o que leva à produção

de interferons (IFN) tipo 1 (alfa e beta), que por conseguinte desencadeia a ativação de células T CD8⁺ e macrófagos (Li *et al.*, 2022).

Embora nos primeiros dias da infecção a resposta mediada por células T CD4⁺ e CD8⁺ esteja associada com diminuição da carga viral e melhora clínica em alguns indivíduos, o desenvolvimento de células de memória e uma resposta humoral específica é a única forma de gerar proteção contra reinfecções. Os primeiros anticorpos específicos ao SARS-CoV-2 são das classes IgD e IgM no sangue e IgA nas superfícies de mucosas, geralmente, somente a partir do 14º dia de infecção que os títulos de IgG começam a aumentar, indicando a soroconversão. Contudo, a resposta humoral específica depende da capacidade das células imunológicas de cada indivíduo, o que é limitado nos imunossuprimidos e, principalmente, depende da capacidade de mutação das regiões antigênicas do vírus, a exemplos das variantes virais (Li *et al.*, 2022).

Acredita-se que o desenvolvimento da Covid-19 severa pode estar associado aos mecanismos virais de escape da imunidade. Sabe-se que, um dos primeiros mediadores químicos liberados após infecções virais são os IFN tipo I e tipo III, os quais promovem a inibição da replicação viral para evitar danos ao indivíduo. Inesperadamente, a resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 é caracterizada por tempestade de citocinas, mas sem diminuição efetiva da replicação viral, o que pode estar relacionado com a ineficiência do reconhecimento pelas células imunes e/ou controle da expressão de IFN (Silva *et al.*, 2021).

Estudos identificaram que o SARS-CoV-2 possui, próximo ao sítio de clivagem, resíduos de prolina que se ligam às glicoproteínas da célula-alvo, o que pode dificultar o reconhecimento de padrões moleculares pelos TLR. Além disso, foi relatado que os HCoV apresentam a capacidade de se replicarem em vesículas de dupla membrana (endossomos) e de bloquear a fosforilação e translocação de fatores de transcrição de IFN, desenvolvendo uma resposta antiviral tardia. A exemplo das proteínas acessórias Orf3b do SARS-CoV e Orf6 do SARS-CoV-2, que interferem na produção e sinalização de IFN (Silva *et al.*, 2021; Yuen *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da Covid-19 está associada com cinco mecanismos principais: 1 – citotoxicidade induzida pelo vírus em células que expressam a ECA2; 2 – desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona como resultado da internalização da ECA2 ligada ao vírus; 3 – desregulação da resposta imunológica; 4 – lesão das células endoteliais e tromboinflamação e, 5 – fibrose tecidual. Esses mecanismos predisõem principalmente os órgãos e

tecidos que expressão a ECA2, tais como rins, intestino delgado, coração, endotélio e, sobretudo, os pulmões por ser a porta de entrada (Lopes-Pacheco *et al.*, 2021).

Um exemplo da citotoxicidade gerada pela entrada do vírus, é a ativação do inflamassoma NLRP3 (*nod-like receptor family pyrin domain containing 3*) pelas catepsinas lisossomais liberadas após o vírus se fundir ao endolisossomo em macrófagos. O inflamassoma NLRP3 é um importante componente da resposta imune inata conhecido por aumentar os níveis de interleucina (IL)-1 β , IL-18 e IFN- γ , além de causar a piroptose, uma morte celular programada caracterizada pela formação de poros na membrana celular e lise. Evidências sugerem que a ativação do inflamassoma está ligado à Covid-19 severa e ao pior prognóstico, por estar associado com lesão pulmonar e hipercoagulabilidade, favorecendo à ocorrência de complicações multiorgânicas (Potere *et al.*, 2022).

Desse modo, a presença de estímulos incessantes desencadeia uma hiperativação da resposta imunológica, caracterizando a Covid-19 como uma doença de base inflamatória, marcada por tempestade de citocinas, tais como IL-1 β , IL-6, IL-18, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α , *tumour necrosis factor alpha*) e moléculas de adesão, tais como a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) e a selectina endotelial (E-selectina). Essa resposta inflamatória exacerbada, quando somada às fragilidades causadas pela idade avançada ou por comorbidades (diabetes, hipertensão, obesidade, dislipidemias, imunossupressão, dentre outras), aumenta as chances de disfunções em múltiplos órgãos e morte (Lopes-Pacheco *et al.*, 2021).

O sistema cardiovascular, dentre os sistemas biológicos, tem sido considerado o mais crítico quando se trata do prognóstico da Covid-19. Por se tratar do sistema responsável pelo transporte de células de defesa, citocinas, oxigênio, nutrientes e manutenção da pressão de perfusão nos tecidos, qualquer distúrbio pode comprometer simultaneamente múltiplos órgãos. Eventos cardiovasculares, tais como miocardite, estresse cardiopulmonar, embolismo pulmonar, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio foram relatados na Covid-19 associados com pior desfecho clínico (Zhao *et al.*, 2023).

Evidências somadas destacam os mecanismos fisiopatológicos que predisõem o sistema cardiovascular a eventos adversos graves na Covid-19. Esses mecanismos vão desde a citotoxicidade direta às células endoteliais, ação vasoconstritora da Ang II, recrutamento e adesão de leucócitos, disfunção endotelial causado pelas armadilhas extracelulares de

neutrófilos (NET, *neutrophil extracellular traps*) e ativação do inflamassoma NLRP3, desestabilização e ruptura da placa, até os distúrbios do metabolismo lipídico, tais como a redução de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, *high-density lipoprotein cholesterol*) e elevação de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, *low-density lipoprotein cholesterol*) e triglicerídeos (TG), caracterizando um estado pró-aterogênico e pró-trombótico (Makarova *et al.*, 2023).

1.3 Disfunção endotelial

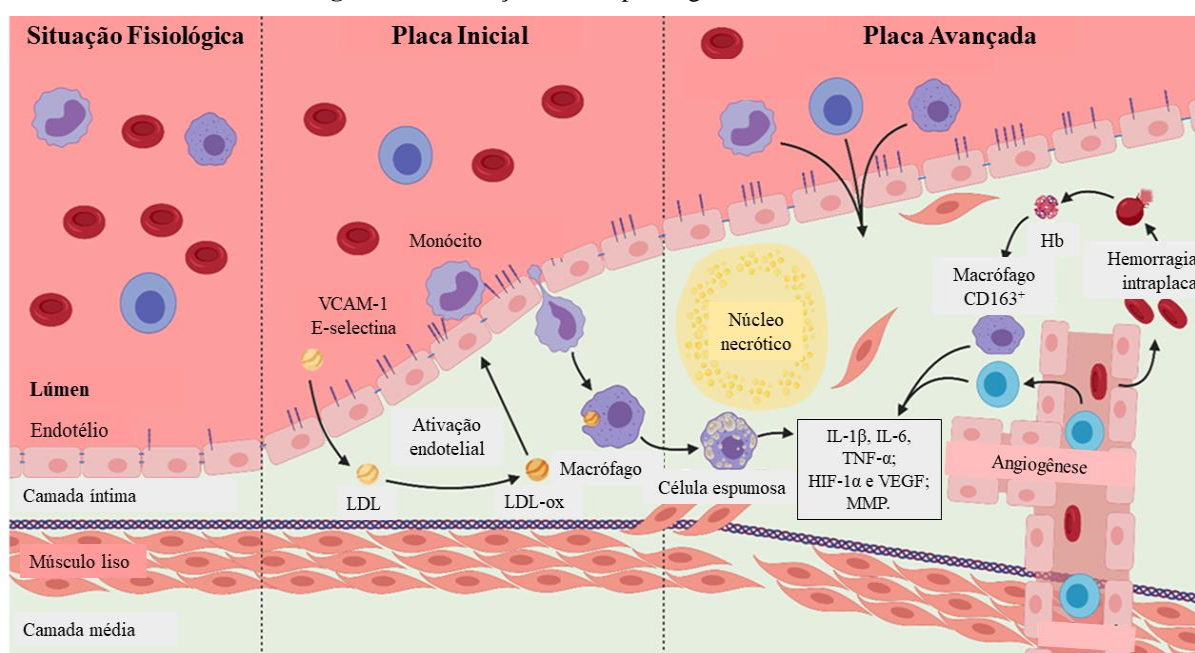
Sabe-se que o principal tecido do sistema cardiovascular é o endotélio, que consiste em uma monocamada de células organizadas em formato de fuso e revestida por três camadas: íntima, muscular lisa e média. Em condições fisiológicas, o endotélio é responsável por manter a homeostasia, estabelecer o fluxo sanguíneo, pressão arterial sistêmica, desenvolver mecanismos anticoagulantes e controlar a resposta inflamatória (Bahia *et al.*, 2006). No entanto, a funcionalidade do endotélio vascular pode ser afetada por síndromes metabólicas (dislipidemias, diabetes, hipertensão, obesidade), inflamação sistêmica e infecções, o que ressalta sua importância como alvo terapêutico para prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares (Kiseleva *et al.*, 2018).

A disfunção endotelial é uma condição geralmente definida como o desequilíbrio entre os mediadores responsáveis pela vasoconstrição e vasodilatação. Entretanto, essa definição é simplista, uma vez que condições como estresse oxidativo, isquemia-reperusão e inflamação não afetam somente a produção de mediadores como o óxido nítrico (NO), mas também promovem a migração de monócitos e neutrófilos para a camada subendotelial e ativam a cascata de coagulação, podendo gerar eventos vaso-oclusivos a curto (trombose, embolia) e longo (placa aterosclerótica) prazo (Medina-Leyte *et al.*, 2021).

A aterosclerose é uma das principais condições patológicas que envolve o endotélio vascular, sendo caracterizada por sua fisiopatologia lenta, complexa e seguida de uma série de etapas: 1 – ativação endotelial (expressão de VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina) causada por inflamação ou estresse oxidativo; 2 – migração de monócitos para a camada íntima e diferenciação em macrófagos; 3 – LDL-c oxidado (LDL-ox) promove a diferenciação de macrófagos em células espumosas que liberam um série de citocinas pró-inflamatórias; 4 – o estado pró-inflamatório gera mais ativação endotelial e recrutamento de neutrófilos e linfócitos,

resultando em um ambiente com núcleo necrótico e pobre em oxigênio; 5 – o crescimento da placa é mediado por macrófagos CD163⁺, fatores de crescimento (HIF-1 α , *hypoxia inducible factor 1 subunit alpha* e VEGF, *vascular endothelial growth factor*), angiogênese e metaloproteinases que digerem a matriz extracelular e promove crescimento de células musculares, conforme ilustrado na Figura 3 (Sluiter *et al.*, 2021).

Figura 3 – Ilustração da fisiopatologia da aterosclerose.



Fonte: Adaptado de Sluiter *et al.* (2021). Hb – hemoglobina; HIF-1 α – fator 1-alfa induzível por hipóxia; IL – interleucinas; LDL – lipoproteína de baixa densidade; MMP – metaloproteinases de matriz; VCAM-1 – molécula de adesão vascular 1; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular.

Devido às condições hemodinâmicas, o sistema cardiovascular é diretamente acometido pelos distúrbios causados por síndromes metabólicas e infecções, fazendo com que as doenças cardiovasculares (DCV) sejam a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo (Malta *et al.*, 2020). As dislipidemias, caracterizadas pelo aumento de LDL-c e/ou diminuição de HDL-c, são associadas com o desenvolvimento de um silencioso estado pró-inflamatório crônico, caracterizado por elevação de fator nuclear *kappa B* (NF- κ B, *nuclear factor kappa B*), moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1) e citocinas (IL-1, IL-6, IL-18 e TNF- α), que possuem papéis-chaves nas disfunções endoteliais e na aterosclerose (Medina-Leyte *et al.*, 2021; Yasin *et al.*, 2023).

Na busca por biomarcadores de disfunção endotelial e aterosclerose, os níveis circulantes de moléculas de adesão desempenham um papel relevante, uma vez que estão envolvidas na transmigração de leucócitos para a camada íntima. Entre essas moléculas, destaca-se a VCAM-1, também conhecida como CD106, que é uma proteína transmembrana pertencente à superfamília das imunoglobulinas (Ig), responsável por mediar a adesão leucócito-célula endotelial e sua expressão ocorre por estímulos das citocinas TNF- α e NF- κ B (Thayse *et al.*, 2020). Estudos têm evidenciado que a VCAM-1 está altamente expressa em placas ateroscleróticas, e sua concentração plasmática tem um alto poder de predição para o risco cardiovascular (Su *et al.*, 2022; Yu *et al.*, 2022).

No contexto da Covid-19, a integridade do endotélio é primordial para evitar a ocorrência de eventos cardiovasculares, visto que o SARS-CoV-2 afeta o sistema cardiovascular por meio de múltiplos mecanismos interconectados. Após a infecção, o vírus possui tropismo pelas células que expressam a ECA2, tais como o coração e as células endoteliais, causando danos direto às células e ativando uma resposta inflamatória nesses locais (Canale *et al.*, 2022).

Devido aos estímulos incessantes da presença viral e dos danos causados, desenvolve-se uma resposta imune desregulada com tempestade de citocinas pró-inflamatórias, que promovem mais inflamação e ativação endotelial. Esse estado de ativação endotelial, combinado com vasoconstrição promovida pela Ang II e ativação plaquetária, cria um ambiente pró-trombótico evidenciado laboratorialmente pela elevação de d-dímero e fibrinogênio, que atua sinergicamente à isquemia tecidual, prejudicando a função cardíaca e predispondo indivíduos com doenças cardiovasculares subjacentes ao risco aumentado de trombose (Canale *et al.*, 2022).

Estudos histopatológicos *post mortem* de pacientes com Covid-19 reforçam que o estado pró-trombótico leva à ocorrência de isquemia e estresse oxidativo, gerando apoptose de células endoteliais e mais ativação plaquetária, aumentando o risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral. Pois foi evidenciado uma microcirculação prejudicada com presença de dano alveolar difuso exsudativo acompanhado de microtrombos em órgãos nobres, tais como pulmões e rins, apesar do uso de medicamentos anticoagulantes (Menter *et al.*, 2020).

Desse modo, esses mecanismos afetam sinergicamente a função endotelial de indivíduos com Covid-19, que pode se somar às condições cardiovasculares subjacentes, particularmente

em populações com comorbidades pré-existentes, como as dislipidemias. Portanto, compreender os riscos desses mecanismos interconectados é crucial para orientar o manejo clínico e desenvolver terapias direcionadas para mitigar as complicações cardiovasculares em pacientes com Covid-19.

1.4 Metabolismo lipídico e dislipidemias

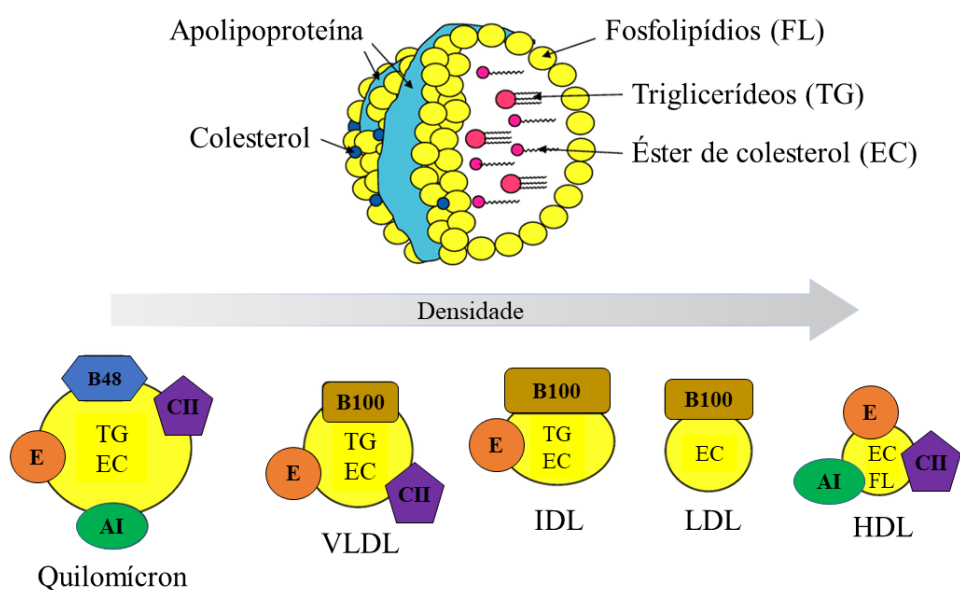
Os lipídios representam um grupo diversificado de moléculas hidrofóbicas que incluem triglicerídeos (TG), fosfolipídios (FL), ésteres de colesterol (EC) e outros compostos que desempenham papéis essenciais no armazenamento de energia, estrutura celular, sinalização e transporte de vitaminas lipossolúveis. No metabolismo catabólico, os triglicerídeos são clivados em glicerol e ácidos graxos para serem utilizados pelos diversos tecidos do corpo para a produção de energia por meio das vias glicolítica e β -oxidação. Esses processos, por sua vez, geram acetil-CoA, que é fundamental para produção de adenosina trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*) no ciclo de Krebs. Assim, os lipídios desempenham um papel vital na manutenção das funções celulares e no fornecimento de energia necessária para o funcionamento adequado do organismo (Lent-Schochet; Jialal, 2023).

Devido a sua baixa solubilidade em água, os lipídios são transportados no plasma e no líquido extracelular por meio de lipoproteínas. Essas lipoproteínas são partículas formadas por uma monocamada fosfolipídica rica em colesterol que contém lipídios no seu interior e apolipoproteínas (Apo) na superfície, estas proporcionam estabilidade e reconhecimento pelos tecidos. As lipoproteínas são classificadas com base na densidade, conteúdo lipídico e tipo de Apo presente. Desse modo, dispendo em ordem crescente de densidade, tem-se os quilomícrons contendo a Apo B-48, seguidos pelas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, *very low-density lipoprotein*), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL, *intermediate-density lipoprotein*) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL, *low-density lipoprotein*) contendo a Apo B-100, e por fim, a lipoproteínas de alta densidade (HDL, *high-density lipoprotein*) contendo a Apo A-I, conforme ilustrado na Figura 4 (Lent-Schochet; Jialal, 2023).

A obtenção de lipídios pela dieta, também chamada de via exógena, inicia-se com a absorção de ácidos graxos por difusão e de colesterol pelo transportador Niemann-Pick C1-Like 1 no intestino. Dentro dos enterócitos, os ácidos graxos absorvidos são convertidos em triglicerídeos pelas enzimas monoacilglicerol aciltransferase e diacilglicerol aciltransferases, enquanto o colesterol livre é esterificado pela ação da enzima acetil-CoA C-acetiltransferase

(ACAT). Pela ação da proteína de transferência de triglicerídeo microsossomal (MTP, *microsomal triacylglycerol transfer protein*), os triglicerídeos e ésteres de colesterol são conjugados com a proteína estrutural Apo B-48 e Apo A-I para formar os quilomícrons (Feingold, 2021).

Figura 4 – Ilustração da estrutura e composição das lipoproteínas.



Fonte: Adaptado de Chiang (2014); HDL – lipoproteínas de alta densidade; IDL – lipoproteínas de densidade intermediária; LDL – lipoproteínas de baixa densidade; VLDL – lipoproteínas de muito baixa densidade.

Após a sua formação, os quilomícrons são liberados na circulação linfática e, em seguida, alcançam a circulação sanguínea através do ducto torácico. Ao entrarem na circulação sistêmica, as partículas de quilomícrons recebem as Apo E e C-II das partículas de HDL em troca da Apo A-I, possibilitando a ativação da lipoproteína lipase (LPL) nos tecidos muscular e adiposo graças à Apo C-II. Essa enzima promove a hidrólise dos triglicerídeos nos quilomícrons, resultando em ácidos graxos livres, que são absorvidos pelos tecidos vizinhos. Conforme a proporção de triglicerídeos diminui e de ésteres de colesterol aumentam nos quilomícrons, eles são considerados remanescentes e, em seguida, são captados pelo fígado através da ligação da Apo E com os receptores de LDL (LDLR, *low-density lipoprotein receptors*) (Feingold, 2021).

A via endógena é realizada pelo fígado com a produção de VLDL, sendo responsável pela manutenção dos níveis basais de lipídios e regulada pela quantidade de

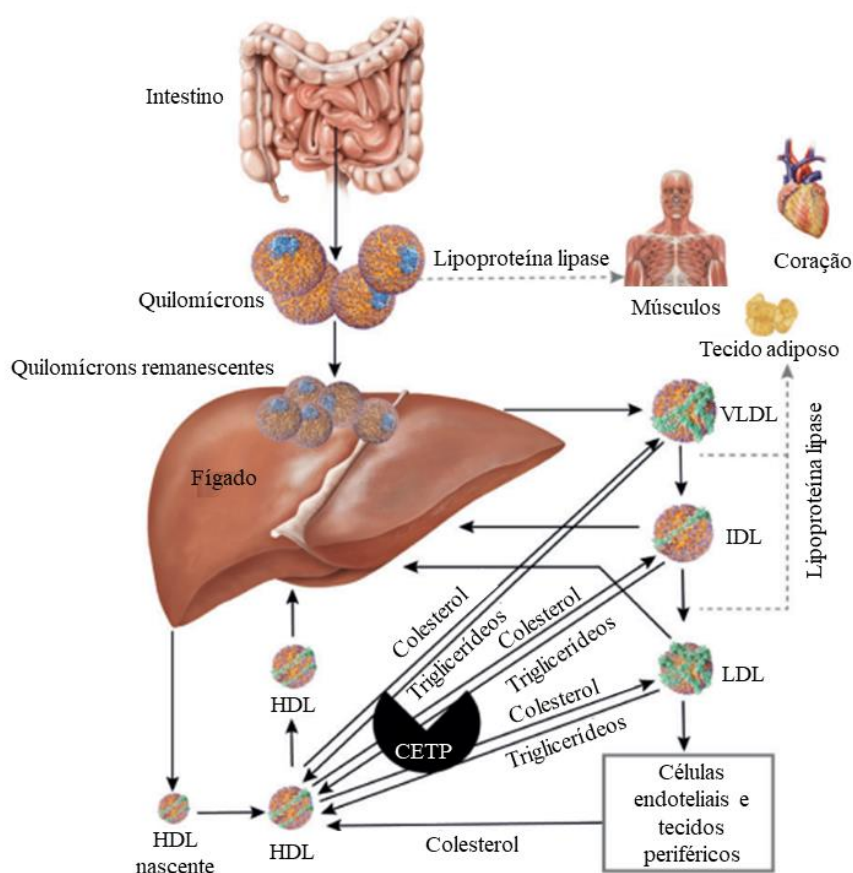
quilomícrons. Semelhantemente ao que ocorre no intestino, a MTP conjuga os triglicerídeos e ésteres de colesterol com uma proteína estrutural Apo B-100 para formar as partículas de VLDL. Na corrente sanguínea, as partículas de HDL doam as Apo E e C-II para as partículas de VLDL, possibilitando a hidrólise dos triglicerídeos pela LPL e formando as partículas de IDL remanescentes. Em seguida, caso as partículas de IDL não sejam captadas pelo fígado, as partículas de HDL por meio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*) realiza a troca de ésteres de colesterol pelos triglicerídeos das partículas de IDL, fazendo com que estas diminuam de tamanho e se tornem partículas de LDL (Feingold, 2021).

Desse modo, as partículas de LDL são praticamente constituídas de ésteres de colesterol e Apo B-100 resultante do metabolismo das partículas de VLDL. Os tecidos periféricos, sobretudo o fígado, são responsáveis por captar as partículas de LDL por meio da ligação da Apo B-100 aos LDLR. Dentro das células, os ésteres de colesterol são hidrolisados em colesterol livre, que dependendo da demanda celular, será utilizado para a síntese de membranas, hormônios esteroides ou produção de novas partículas de VLDL no fígado. A quantidade de LDL absorvida pelos tecidos depende da expressão dos LDLR, que são regulados pela quantidade de colesterol intracelular. Quando a concentração de colesterol diminui, fatores de transcrição nucleares são ativados levando à síntese de LDLR e da enzima HMG-CoA redutase, enzima limitante da produção de colesterol endógeno. Entretanto, quando a concentração aumenta, os fatores de transcrição continuam inativos e os LDLR são degradados pela ação da enzima pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), resultando em maiores níveis plasmático de LDL (Feingold, 2021).

Até então, o sentido do metabolismo lipídico foi voltado para a entrega de triglicerídeos e colesterol para os tecidos periféricos, estando diretamente associado com o desenvolvimento da obesidade e aterosclerose, o que classifica as partículas de quilomícrons, VLDL, IDL e LDL como pró-aterogênicas. Em contrapartida, as partículas de HDL são conhecidas por serem antiaterogênicas, pois são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol. Isso se dá pela formação das partículas de HDL, onde a proteína membro 1 da subfamília A do cassete de ligação a ATP (ABCA1, *ATP-binding cassette subfamily A member 1*) presente nos tecidos periféricos retira colesterol livre e fosfolipídios da superfície das células para conjugar com as Apo A-I sintetizadas no intestino e no fígado, formando a pré-β HDL (HDL nascente), uma partícula discoidal pobre em conteúdo interno. Em seguida, a maturação da HDL depende da ação da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT, *lecithin-cholesterol*

acyltransferase) que transfere o colesterol superficial para o interior da partícula depois da reação de esterificação e a obtenção de triglicérides em troca de colesterol esterificado pela CETP. Por fim, as partículas de HDL são captadas pelo fígado através dos receptores *scavenger* classe B tipo 1 (SR-BI, *scavenger receptor class B member 1*), conforme ilustrado na Figura 5 (Feingold, 2021).

Figura 5 – Ilustração do metabolismo de lipoproteínas.



Fonte: Adaptado de Mach *et al.* (2020); CETP – proteína de transferência de colesterol esterificado; HDL – lipoproteínas de alta densidade; IDL – lipoproteínas de densidade intermediária; LDL – lipoproteínas de baixa densidade; VLDL – lipoproteínas de muito baixa densidade.

As dislipidemias, por sua vez, são definidas como distúrbios do metabolismo dessas lipoproteínas, caracterizadas laboratorialmente pelo aumento plasmático de colesterol associado às lipoproteínas que contêm Apo B (hipercolesterolemia) ou pela diminuição do colesterol associado às lipoproteínas que contêm Apo A-I (hipoalfalipoproteinemia), sejam de forma isolada ou em associação com aumento de triglicérides (hipertrigliceridemia). As causas das dislipidemias podem ser de origem primária, quando associadas às mutações ou aos

polimorfismos genéticos e, secundária, quando associadas aos fatores ambientais como estilo de vida, idade, medicamentos, alimentação, sedentarismo, dentre outros (Faludi *et al.*, 2017; Mach *et al.*, 2020).

Apesar das dislipidemias secundárias serem as mais prevalentes na população, as dislipidemias primárias são irreversíveis e podem ser passadas para as próximas gerações. As dislipidemias primárias ainda podem ser divididas em monogênicas e poligênicas, quando se trata da quantidade de alterações genéticas necessárias para se observar alterações de lipoproteínas. Nesse sentido, as dislipidemias monogênicas são mais rastreáveis clinicamente devido às suas alterações clínicas serem precoces, apresentarem histórico familiar, alterações graves do perfil lipídico com sinais e sintomas patognômicos e ausência de fatores secundários. As principais mutações associadas às dislipidemias monogênicas estão listadas no Quadro 1 (Faludi *et al.*, 2017; Mach *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Principais tipos de dislipidemias monogênicas.

Tipo	Gene	Alterações
Hipercolesterolemia familiar	LDLR	Ausência ou ineficiência de LDLR
Hipercolesterolemia familiar	Apo B-100	Apo B-100 ineficiente para se ligar ao LDLR
Hipercolesterolemia familiar	PCSK9	Aumento da atividade de PCSK9
Hipertrigliceridemias	LPL	Atividade de LPL muito reduzida ou ausente
Hipertrigliceridemias	Apo C-II	Apo C-II não funcionando ou ausente
Hipertrigliceridemias	Apo A-V	Deficiência ou ausência de Apo A-V
Hipoalfalipoproteinemia	Apo A-I/ Apo C-III/ Apo A-IV	Ausência de Apo A-I e HDL muito baixo
Hipoalfalipoproteinemia (Doença de Tangier)	ABCA1	Deficiência ou ausência de HDL e de Apo A-I
Hipoalfalipoproteinemia	LCAT	Deficiência ou ausência de LCAT

Fonte: Adaptado de Faludi *et al.* (2017); ABCA1 – proteína membro 1 da subfamília A do cassete de ligação a ATP; Apo A-I – Apolipoproteína A-I; Apo C-III – Apolipoproteína C-III; Apo A-IV – Apolipoproteína A-IV; Apo A-V – Apolipoproteína A-V; Apo B-100 – Apolipoproteína B-100; Apo C-II – Apolipoproteína C-II; HDL – Lipoproteína de alta densidade; LCAT – Lecitina-colesterol aciltransferase; LDLR – Receptor de LDL; LPL – Lipoproteína lipase; PCSK9 – Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

As dislipidemias poligênicas, por outro lado, são causadas pela somatória de variantes genéticas denominadas de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*). Os SNP são variações genéticas que podem ocorrer tanto em regiões codificadoras (éxons) quanto em não codificadoras (íntrons) de um determinado gene. Embora individualmente essas alterações não exerçam um efeito significativo no perfil lipídico, quando combinadas com outras alterações genéticas ou fatores epigenéticos, como estilo de vida e infecções, um determinado SNP pode estar associado ao desenvolvimento de dislipidemia clínica. Nesse contexto, os SNP mais investigados e relevantes são aqueles que ocorrem em apolipoproteínas (Faludi *et al.*, 2017; Yuan *et al.*, 2020).

Desse modo, é importante destacar que os distúrbios do metabolismo lipídico podem desencadear silenciosamente alterações no endotélio vascular ao longo do tempo. Esse processo é principalmente mediado pela ativação de macrófagos devido ao acúmulo de colesterol LDL oxidado (LDL-ox). Tais modificações no endotélio vascular podem ter repercussões significativas na saúde cardiovascular, ressaltando a relevância de monitorar e controlar adequadamente metabolismo lipídico para prevenir eventos cardiovasculares isquêmicos (Medina-Leyte *et al.*, 2021).

Na Covid-19, além da tempestade de citocinas e do estado pró-trombótico, pesquisas sugerem que o SARS-CoV-2 pode interferir no metabolismo lipídico do hospedeiro, resultando em dislipidemia. Embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam totalmente compreendidos, estudos associaram a Covid-19 com uma diminuição do HDL-c e com um aumento do LDL-c, o que esteve diretamente associado com o prognóstico dos pacientes (Parra *et al.*, 2023; Surma; Banach; Lewek, 2021).

Para uma compreensão mais profunda das alterações lipídicas relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, é imprescindível investigar os fatores genéticos que podem estar envolvidos nesse processo. A análise de SNP pode fornecer informações valiosas sobre como o metabolismo lipídico do hospedeiro pode ser impactado pelo vírus, permitindo uma abordagem mais personalizada e direcionada no tratamento e prevenção das complicações cardiovasculares associadas à Covid-19.

1.5 Apolipoproteínas e os polimorfismos rs670 e rs693

As apolipoproteínas (Apo) são proteínas estruturais das lipoproteínas e responsáveis por realizar a estabilização, a ligação ao receptor, a orientação da formação da lipoproteína e a atuação como ativador ou inibidor de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico (Feingold, 2021). Desse modo, as apolipoproteínas são cruciais para o metabolismo das lipoproteínas, existindo vários tipos conforme o Quadro 2.

Quadro 2 – Tipos de apolipoproteínas e suas funções.

Tipos	Fontes	Lipoproteínas	Funções
Apo A-I	Fígado e intestino	HDL e Qms	Proteína estrutural da HDL e ativa LCAT
Apo A-II	Fígado	HDL e Qms	Proteína estrutural da HDL e ativa a lipase hepática
Apo A-IV	Intestino	HDL e Qms	Desconhecida
Apo A-V	Fígado	HDL, VLDL e Qms	Promove a hidrólise de TG mediada por lipoproteína lipase
Apo B-48	Intestino	Qms	Proteína estrutural de quilomícrons
Apo B-100	Fígado	VLDL, IDL, LDL e Lp (a)	Proteína estrutural da LDL e ligante do receptor de LDL
Apo C-I	Fígado	HDL, VLDL e Qms	Ativa LCAT
Apo C-II	Fígado	HDL, VLDL e Qms	Ativa lipoproteína lipase
Apo C-III	Fígado	HDL, VLDL e Qms	Inibe lipoproteína lipase e captação de lipoproteínas
Apo E	Fígado	HDL, VLDL, IDL e Qms	Ligante do receptor de LDL
Apo (a)	Fígado	Lp (a)	Inibe a ativação do plasminogênio

Fonte: Adaptado de Feingold (2021); HDL – Lipoproteína de alta densidade; IDL – Lipoproteína de densidade intermediária; LCAT – Lecitina-colesterol aciltransferase; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; Lp (a) – Lipoproteína (a); Qms – Quilomícrons; TG – Triglicerídeos; VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade.

Na busca por biomarcadores com melhor predição de risco cardiovascular, cada vez mais estudos associam as concentrações de apolipoproteínas e seus polimorfismos com o desenvolvimento de doença cardíaca coronariana e eventos isquêmicos (Richardson *et al.*, 2020). A exemplo da presença da Apo (a) que caracteriza a lipoproteína (a), uma partícula semelhante à LDL que possui a Apo (a) ligada covalentemente por ligação de dissulfeto à Apo B-100. Apesar dos mecanismos desconhecidos, possivelmente, a Lp (a) aumenta o risco cardiovascular devido à interferência na sua absorção pelo fígado ou pelos tecidos periféricos por meio do impedimento da ligação da Apo B-100 aos LDLR, levando assim a uma maior meia-vida plasmática de colesterol oxidado (Gilliland *et al.*, 2023).

Tendo em vista que os mecanismos fisiopatológicos das dislipidemias afetam o sistema cardiovascular de modo lento e silencioso, para a avaliação do risco cardiovascular por meio dos parâmetros do metabolismo lipídico, faz-se necessário observar os papéis de cada lipoproteína, das apolipoproteínas e de sua meia-vida plasmática. Nesse sentido, as partículas de LDL se destacam como pró-aterogênicas devido à entrega de colesterol para os tecidos periféricos realizado por meio da ligação da Apo B-100 aos LDLR. Já as partículas de HDL se destacam como antiaterogênicas devido à retirada de colesterol e triglicerídeos dos tecidos e da circulação sanguínea por meio das ações da Apo A-I. Nos dois casos, as lipoproteínas possuem ações antagônicas e tempos de meias-vidas mais longos, variando entre 3 e 5 dias (Pownall *et al.*, 2016; Sánchez-Quesada; Pérez, 2013).

Nesse sentido, estudos destacam a relevância da Apo A-I e da Apo B na determinação do risco cardiovascular como alternativas frente aos parâmetros tradicionais. Alguns pesquisadores acreditam que as concentrações de Apo A-I e Apo B refletem de forma mais precisa o equilíbrio entre as lipoproteínas antiaterogênicas e pró-aterogênicas, respectivamente (Marston *et al.*, 2022; Ohtani; Nirengi; Sakane, 2020). Além da determinação das concentrações séricas, polimorfismos nos genes dessas apolipoproteínas estão associados com quadros de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e perfil pró-aterogênico (Niu *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2021).

Os SNP representam cerca de 90% das alterações gênicas e estão associados com o surgimento de diversas síndromes metabólicas, a exemplo das dislipidemias poligênicas, onde o rs670 da Apo A-I e o rs693 da Apo B estão dentre os mais estudados (Oliveira; Boery, 2018). O gene da Apo A-I possui 2.200 bases e está localizado no braço longo do cromossomo 11 (11q23.3). O SNP rs670 foi identificado devido à alteração -75G>A à montante no RNA mensageiro (RNAm), resultado da substituição de uma citosina (C) por uma timina (T) no gene

da Apo A-I. Embora essa mudança de bases ocorra em uma região intrônica, ou seja, não codificadora para a Apo A-I, há a possibilidade de influenciar a regulação da expressão da proteína durante a fase de maturação do RNAm, conhecida como *splicing*. Isso significa que mesmo não afetando diretamente a sequência da proteína, o SNP rs670 pode desempenhar um papel na modulação do processo de *splicing*, que pode ter implicações funcionais na expressão e atividade da Apo A-I (NCBI, 2022a; Xiong *et al.*, 2015).

Já o gene responsável pela codificação das proteínas Apo B (B-48 e B-100) possui um total de 42.645 bases e está localizado no braço curto do cromossomo 2 (2p24.1). O SNP rs693 foi identificado devido à alteração na posição 7545C>T do RNAm, resultado da substituição de uma guanina (G) por uma adenina (A) no gene da Apo B. É importante destacar que, apesar dessa troca de bases ocorrer em uma região codificadora para a Apo B, a alteração é considerada silenciosa, o que significa que não há alteração do aminoácido resultante da codificação. Nesse caso específico, a mudança não afeta a treonina (T) na posição 2515 (p.T2515T), podendo afirmar que não há impacto direto na sequência da proteína (NCBI, 2022b).

A fim de conhecer as doenças e distúrbios em que os SNP rs670 e rs693 estão associados, foi realizado uma revisão integrativa na base de dados *dbSNP Reference SNP (RefSNP)* da *National Library of Medicine* que reúne todos os artigos publicados até setembro de 2022 sobre cada polimorfismo (NCBI, 2022b; a). Para avaliar as publicações mais recentes, foi realizado uma busca na base de dados LitVar 2.0, que reúne as publicações do *PubMed Central* (Allot *et al.*, 2023). Foram incluídos artigos que avaliaram os polimorfismos rs670 e rs693 publicados em qualquer idioma nessas duas bases de dados e foram excluídos os artigos de revisão, exceto meta-análises, ou aqueles que não estavam publicados no formato completo, impossibilitando a análise crítica da metodologia e dos resultados. As publicações resultantes desse processo foram sintetizadas e dispostas em ordem cronológica nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3 – Artigos que associam o SNP rs670 (Apo A-I) com desordens metabólicas (continua).

Referência	Título	Tipo de estudo	Frequência do alelo T (%)	Principais achados
(Liu <i>et al.</i> , 2009)	<i>Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the genetics of lipid-lowering drugs and diet network study</i>	Coorte	16,0	Não foi encontrado associação do polimorfismo com alterações da resposta do metabolismo lipídico ao tratamento com fenofibrato.
(Mattei <i>et al.</i> , 2011)	<i>The APOA1/C3/A4/A5 cluster and markers of allostatic load in the Boston Puerto Rican Health Study</i>	Longitudinal	15,75	A presença do alelo T esteve associada com maior circunferência abdominal em indivíduos saudáveis que se alimentam com baixo teor de gordura.
(Rudkowska <i>et al.</i> , 2013)	<i>Omega-3 fatty acids, polymorphisms and lipid related cardiovascular disease risk factors in the Inuit population</i>	Retrospectivo	NA	Não foi encontrado associação do polimorfismo com alterações do metabolismo lipídico em indivíduos que ingeriam omega-3.
(Hsu <i>et al.</i> , 2013)	<i>The dyslipidemia-associated SNP on the APOA1/C3/A5 gene cluster predicts post-surgery poor outcome in Taiwanese breast cancer patients: a 10-year follow-up study</i>	Coorte	35,87	A presença do alelo T esteve associada com fenótipo desfavorável e o genótipo TT esteve associado com pior prognóstico em pacientes com câncer de mama.
(Swanson <i>et al.</i> , 2015)	<i>Lower plasma apolipoprotein A1 levels are found in Parkinson's disease and associate with apolipoprotein A1 genotype</i>	Coorte	16,8	A presença do alelo T esteve associada com níveis mais altos de Apo A-I em indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson. Já o genótipo CC esteve associado com a doença de Parkinson.

Quadro 3 – Artigos que associam o SNP rs670 (Apo A-I) com desordens metabólicas (continua).

(Wu <i>et al.</i> , 2016)	<i>Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome</i>	Transversal	26,3	A presença do alelo T esteve associado com SM na China
(Rasheed <i>et al.</i> , 2016)	<i>Replication of association of the apolipoprotein A1-C3-A4 gene cluster with the risk of gout</i>	Retrospectivo	26,5	A presença do alelo T esteve associada a um maior risco de gota em polinésios.
(Hosseini-Esfahani <i>et al.</i> , 2017)	<i>The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of APOA1/APOC3 with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome</i>	Caso-controle	29,0	A presença do alelo T esteve associada com SM em indivíduos que consumiam açúcar e peixe. Em controvérsia, o alelo T associado a um consumo maior de açúcar teve papel protetor.
(Wang, Y. <i>et al.</i> , 2017)	<i>The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population</i>	Caso-controle	28,0	A presença do alelo T esteve associada com o risco de AVC isquêmico.
(Wang, X. <i>et al.</i> , 2017)	<i>Interactions of six SNPs in APOA1 gene and types of obesity on low HDL-C disease in Xinjiang pastoral area of China</i>	Transversal	17,2	A presença do alelo T esteve associada com níveis mais elevados de HDL-c em chineses.
(Wang, X. <i>et al.</i> , 2018)	<i>Interactions among genes involved in reverse cholesterol transport and in the response to environmental factors in dyslipidemia in subjects from the Xinjiang rural area</i>	Caso-controle	16,1	A presença do alelo C esteve associada com dislipidemia. Já o genótipo TT esteve associado com níveis alto de TG em indivíduos saudáveis.

Quadro 3 – Artigos que associam o SNP rs670 (Apo A-I) com desordens metabólicas (conclusão).

(Luis <i>et al.</i> , 2018)	<i>The association of the rs670 variant of APOA1 gene with insulin resistance and lipid profile in morbid obese patients after a biliopancreatic diversion surgery</i>	Prospectivo	15,0	A presença do alelo T esteve associada com aumento de HDL-c e HOMA-IR, e diminuição de insulina em indivíduos com obesidade grau III e não diabéticos.
(Domínguez-Díaz <i>et al.</i> , 2022)	<i>Association of SNP rs5069 in APOA1 with Benign Breast Diseases in a Mexican Population</i>	Transversal	34,7	O genótipo TT esteve associado com nódulos benignos na mama na população mexicana.
(Supajaree <i>et al.</i> , 2022)	<i>Association between ApoA1 Gene, Plasma Lipid Profile, hsCRP Level, and Risk of Arterial Stiffness in Thai Elderly</i>	Transversal	28,17	A presença do alelo T esteve associada com níveis mais elevados de HDL-c e baixo de PCR-us e menor risco de rigidez arterial em idosos tailandeses.
(Krishnamurthy <i>et al.</i> , 2023)	<i>Influence of genetic polymorphisms on serum biomarkers of cardiac health</i>	Retrospectivo	19,0	A presença do alelo T esteve associada com diminuição de CT, MPO, NT-proBNP e aumento de PCR-us em indivíduos saudáveis.

AVC – Acidente vascular cerebral; CT – Colesterol total; HDL-c – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade; LDL-c – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; HOMA-IR – Avaliação do modelo de homeostase-resistência à insulina; MPO – Mieloperoxidase; NA – Não apresentado; NT-proBNP – N-terminal pró Peptídeo natriurético tipo b; PCR-us – Proteína C reativa ultrasensível; SM – Síndrome metabólica; TG – Triglicerídeos.

Quadro 4 – Artigos que associam o SNP rs693 (Apo B) com desordens metabólicas (continua).

Referência	Título	Tipo de estudo	Frequência do alelo A (%)	Principais achados
(Kathiresan <i>et al.</i> , 2008)	<i>Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans</i>	GWAS	48,0	A presença do alelo A esteve associada com níveis mais elevados de LDL-c e TG.
(Sandhu <i>et al.</i> , 2008)	<i>LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study</i>	GWAS	47,0	A presença do alelo A esteve associada com as concentrações de LDL-c.
(Báez <i>et al.</i> , 2010)	<i>Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women</i>	Caso-controle	26,3	O genótipo AA esteve associado com menor risco de câncer de vesícula biliar em mulheres chilenas.
(Wojczynski <i>et al.</i> , 2010)	<i>Apolipoprotein B genetic variants modify the response to fenofibrate: a GOLDN study</i>	Clínico randomizado	48,9	O alelo A não esteve associado com alterações de TG em resposta ao fenofibrato.
(Dumitrescu <i>et al.</i> , 2012)	<i>Serum vitamins A and E as modifiers of lipid trait genetics in the National Health and Nutrition Examination Surveys as part of the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study</i>	GWAS	NA	A presença do alelo A em associação com vitaminas A e E estiveram associadas com as concentrações de LDL-c e TG.
(Vrablík <i>et al.</i> , 2012)	<i>Impact of variants within seven candidate genes on statin treatment efficacy</i>	Caso-controle	51,89	O genótipo AA esteve associado com dislipidemia. O polimorfismo não impactou na resposta às estatinas.

Quadro 4 – Artigos que associam o SNP rs693 (Apo B) com desordens metabólicas (continua).

(Chen <i>et al.</i> , 2016)	<i>Association Between Apolipoprotein B XbaI Polymorphism and Coronary Heart Disease in Han Chinese Population: A Meta-Analysis</i>	Meta-análise	NA	A presença do alelo A esteve associada com maior risco de desenvolvimento de doença cardíaca coronária na população chinesa.
(Kulminski <i>et al.</i> , 2017)	<i>Uncoupling associations of risk alleles with endophenotypes and phenotypes: insights from the ApoB locus and heart-related traits</i>	GWAS	50,42	A presença do alelo A esteve associada com níveis maiores de CT, mas apresentou divergências em relação ao infarto do miocárdio.
(Kodogo <i>et al.</i> , 2016)	<i>Apolipoprotein B Gene Polymorphisms and Dyslipidemia in HIV Infected Adult Zimbabweans</i>	Transversal	14,0	O polimorfismo não foi associado com dislipidemia de pacientes com HIV.
(Hubacek <i>et al.</i> , 2017)	<i>Polygenic hypercholesterolemia: examples of GWAS results and their replication in the Czech-Slavonic population</i>	GWAS	48,29	O genótipo AA esteve associado com níveis alto de LDL-c.
(Niu <i>et al.</i> , 2017)	<i>Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: a meta-analysis</i>	Meta-análise	NA	O polimorfismo esteve associado com níveis mais elevados de Apo B, TG, CT e LDL-c, e níveis mais baixos de HDL-c.
(Xiao <i>et al.</i> , 2017)	<i>Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population</i>	Caso-controle	9,0	A presença do alelo A esteve associada com maior risco de AVC isquêmico.
(Zhou <i>et al.</i> , 2017)	<i>Variants in the APOB gene was associated with Ischemic Stroke susceptibility in Chinese Han male population</i>	Caso-controle	8,9	A presença do alelo A esteve associada com maior risco de AVC isquêmico.

Quadro 4 – Artigos que associam o SNP rs693 (Apo B) com desordens metabólicas (continua).

(Wang, Y. T. <i>et al.</i> , 2018)	<i>Association between apolipoprotein B genetic polymorphism and the risk of calcific aortic stenosis in Chinese subjects, in Xinjiang, China</i>	Caso-controle	30,1	A presença do alelo A esteve associada com níveis mais elevados de CT e maior risco de estenose aórtica calcificada.
(Tamburus <i>et al.</i> , 2018)	<i>Apolipoprotein B and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and aerobic interval training: randomized controlled trial in coronary artery disease patients</i>	Clínico randomizado controlado	43,75	A presença do alelo A esteve associada com níveis elevados de LDL-c e Apo B em pacientes com doença cardíaca coronariana. Após 16 semanas de treino, associou-se com TG e Apo A-I.
(Hao <i>et al.</i> , 2018)	<i>The relationship between apolipoprotein genes polymorphisms and susceptibility to osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis</i>	Meta-análise	NA	O polimorfismo não esteve associado com suscetibilidade à osteonecrose da cabeça femoral.
(Karami; Salahshourifar; Houshmand, 2019)	<i>The Study of rs693 and rs515135 in APOB in People with Familial Hypercholesterolemia</i>	Caso-controle	16,67	O alelo G esteve mais frequente em indivíduos com hipercolesterolemia familiar.
(Chen <i>et al.</i> , 2018)	<i>Lipid Transporter Activity-Related Genetic Polymorphisms Are Associated With Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head: An Updated Meta-Analysis Based on the GRADE Guidelines</i>	Meta-análise	NA	O polimorfismo está associado com maior risco de osteonecrose da cabeça femoral induzida por esteroides, apesar de poucas evidências.
(Yang; Jing; Yang, 2019)	<i>Association between genetic polymorphisms and osteonecrosis in steroid treatment populations: a detailed stratified and dose-response meta-analysis</i>	Meta-análise	NA	A presença do alelo A esteve associada com maior risco de osteonecrose da cabeça femoral induzida por esteroides.

Quadro 4 – Artigos que associam o SNP rs693 (Apo B) com desordens metabólicas (continua).

(Mendoza-Torres <i>et al.</i> , 2019)	<i>Distribution of polymorphism rs693 of ApoB gene in a sample of Colombian Caribbeans</i>	Transversal	36,0	O polimorfismo não esteve associado com o perfil lipídico e nem com o índice de massa corporal de caribenhos.
(Chauhan; Mittal; Mittal, 2020)	<i>Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis</i>	Meta-análise	NA	O polimorfismo teve associação com menor risco de cálculos biliares.
(Alves <i>et al.</i> , 2020)	<i>The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults</i>	Transversal	37,81	O genótipo AA esteve associado com níveis mais elevados de CT e LDL-c em idosos brasileiros.
(Li <i>et al.</i> , 2020)	<i>Impact of genetic variants of ABCB1, APOB, CAV1, and NAMPT on susceptibility to pancreatic ductal adenocarcinoma in Chinese patients</i>	Caso-controle	5,93	A presença do alelo A não esteve associada com o risco de adenocarcinoma do ducto pancreático.
(Batista <i>et al.</i> , 2020)	<i>High levels of chemerin associated with variants in the NOS3 and APOB genes in rural populations of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil</i>	Transversal	26,86	O genótipo AA esteve associado com níveis mais elevados de quemerina, uma adipocina associada com SM.
(Zhu; Yu; Feng, 2021)	<i>Association of apolipoprotein B XbaI (rs693) polymorphism and gallstone disease risk based on a comprehensive analysis</i>	Meta-análise	NA	A presença do alelo A esteve associada com maior risco de cálculos biliares.
(Alghamdi <i>et al.</i> , 2021)	<i>Prevalence of ApoB100 rs693 gene polymorphism in metabolic syndrome among female students at King Abdulaziz University</i>	Transversal	47,0	A presença do alelo A esteve associada com maior risco de SM em jovens do sexo feminino.

Quadro 4 – Artigos que associam o SNP rs693 (Apo B) com desordens metabólicas (conclusão).

(Gálvez <i>et al.</i> , 2021)	<i>Single Nucleotide Polymorphisms in Apolipoprotein B, Apolipoprotein E, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Associated With Serum Lipid Levels in Northern Chilean Subjects. A Pilot Study</i>	Transversal	42,0	A presença do alelo G esteve associado com níveis mais reduzidos de CT e elevados de HDL-c.
(Nicchio <i>et al.</i> , 2021)	<i>Polymorphisms in Genes of Lipid Metabolism Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis, as Comorbidities, and with the Subjects' Periodontal, Glycemic, and Lipid Profiles</i>	Transversal	37,0	O polimorfismo não esteve associado com risco de periodontite e distúrbios do metabolismo lipídico em pacientes diabéticos.
(Domínguez-Díaz <i>et al.</i> , 2022)	<i>Association of SNP rs5069 in APOA1 with Benign Breast Diseases in a Mexican Population</i>	Transversal	44,7	O polimorfismo não esteve associado com nódulos benignos na mama na população mexicana.

AVC – Acidente vascular cerebral; CT – Colesterol total; GWAS – Estudo de associação genômica ampla; HDL-c – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade; LDL-c – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; NA – Não apresentado; SM -Síndrome metabólica; TG – Triglicerídeos.

Com base em 15 artigos abordando o SNP rs670 (Apo A-I) e 29 artigos referentes ao SNP rs693 (Apo B), é possível inferir que existem associações entre esses polimorfismos e os distúrbios do metabolismo lipídico, assim como um maior risco cardiovascular. No entanto, é importante notar que essas associações apresentam variações significativas de acordo com a localização geográfica e as características da amostra populacional analisada. Desse modo, mais pesquisas devem ser realizadas buscando direcionar seus esforços para descrever com precisão as distribuições genótípicas desses polimorfismos nas diferentes populações e estabelecer ligações sólidas com o metabolismo lipídico e fatores ambientais relevantes, tais como infecções, condições inflamatórias e estilo de vida.

O presente trabalho, por sua vez, busca avaliar a associação desses polimorfismos genéticos com parâmetros do metabolismo lipídico e de ativação endotelial em pacientes com Covid-19. Essa pesquisa é relevante devido à lacuna sobre as associações dos SNP rs670 e rs693 na população brasileira e dadas as complexas interações entre fatores genéticos ambientais. O Brasil, com sua vasta diversidade étnica e genética, proporciona um cenário propício para investigar como os polimorfismos de apolipoproteínas podem contribuir para a predisposição do sistema cardiovascular e influenciar a resposta do organismo ao SARS-CoV-2.

2 JUSTIFICATIVA

A Covid-19 é caracterizada por fisiopatologia inflamatória e pró-trombótica, impulsionada pela resposta imunológica exagerada desencadeada pela citotoxicidade e pelos mecanismos de escape imunológico do SARS-CoV-2 (Silva *et al.*, 2021). As complicações envolvendo o sistema cardiovascular, como miocardite, estresse cardiopulmonar, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio, foram associadas a pior prognóstico e morte. Essas complicações afetam predominantemente pacientes com idade avançada (acima de 70 anos) com síndromes metabólicas, que afetam diretamente a função endotelial (Zhao *et al.*, 2023).

Entre as síndromes metabólicas, as dislipidemias são caracterizadas por causar ativação endotelial, estresse oxidativo e aterosclerose (Faludi *et al.*, 2017). A ativação endotelial causada por alterações nos níveis de lipoproteínas séricas está associada à formação de células espumosas na camada íntima do vaso e leva à inflamação crônica e silenciosa causada pelo aumento de NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α e expressão da molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), que desempenham um papel fundamental nos mecanismos de eventos cardiovasculares (Medina-Leyte *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 afeta diretamente as células endoteliais e leva a mecanismos de apoptose e piroptose, como a ativação do inflamassoma NLRP3 (NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing protein 3) (López-Reyes *et al.*, 2020). A presença do vírus nas células e a regulação positiva de padrões moleculares associados a danos resultam na hiperativação da resposta imune, levando a uma tempestade de citocinas, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α e interferon gama (IFN- γ) (Nasab *et al.*, 2023). A Covid-19 também tem sido associada à dislipidemia mesmo em estágios iniciais, com os níveis séricos de colesterol e apolipoproteínas sendo associados à gravidade da doença, particularmente em relação às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e às lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) (Surma; Banach; Lewek, 2021; Ulloque-Badaracco *et al.*, 2021). O SARS-CoV-2 pode regular negativamente o receptor *scavenger* B tipo 1 (SR-BI), resultando em maior ativação de macrófagos e aumentando possivelmente a síntese de colesterol e citocinas pró-inflamatórias por meio da ativação da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol-2 (Alkazmi *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2020).

As dislipidemias podem resultar de uma combinação de fatores ambientais e genéticos. As dislipidemias poligênicas, em particular, geralmente resultam da interação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) e fatores ambientais, como infecções e estilo de vida

(Faludi *et al.*, 2017). Considerando as associações do SNP rs670 (apolipoproteína A-I) e rs693 (apolipoproteína B) com distúrbios de lipoproteína sérica, parâmetros antropométricos e eventos cardiovasculares em algumas populações, e a possível participação de fatores genéticos na explicação da heterogeneidade da Covid-19, este estudo assume um papel inovador ao investigar a associação do SNP rs670 e rs693 com lipoproteínas séricas e ativação endotelial em pacientes ambulatoriais de Covid-19 de uma amostra populacional brasileira (Alves *et al.*, 2020; Hsu *et al.*, 2013; Luis *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação dos polimorfismos de Apolipoproteína A-I (rs670) e B (rs693) com lipoproteínas séricas e ativação endotelial em pacientes com Covid-19 atendidos em Unidade Sentinela da cidade de Fortaleza-Ceará/Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as alterações dos parâmetros laboratoriais do metabolismo lipídico e VCAM-1 em pacientes com Covid-19;
- Analisar as frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos rs670 e rs693 em indivíduos saudáveis e em pacientes com Covid-19;
- Verificar a associação entre os polimorfismos rs670 e rs693 e as alterações dos parâmetros do metabolismo lipídico e VCAM-1 em pacientes com Covid-19.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo, período e aspectos éticos

O presente trabalho trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal. O período de recrutamento dos participantes da pesquisa compreendeu de fevereiro a julho de 2021, momento em que ocorria a segunda onda de casos de Covid-19 ainda sem disponibilidade de vacinas para a população. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CEP/UFC) sob n.º 4505911 conforme anexo A. Todos os participantes aceitaram participar voluntariamente da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que se encontra em anexo B.

4.2 População, amostra e critérios de inclusão e exclusão

Este trabalho analisou 167 indivíduos, incluindo 86 pacientes ambulatoriais de Covid-19 e 81 indivíduos saudáveis (grupo controle) pareados por sexo e idade. O grupo controle consistiu em indivíduos saudáveis recrutados antes da pandemia de Covid-19. Os pacientes ambulatoriais de Covid-19 tinham entre 18 e 60 anos de idade e estavam com síndrome respiratória aguda grave por quatro a sete dias quando procuraram tratamento em uma unidade ambulatorial de referência na cidade de Fortaleza-Ceará/Brasil. O diagnóstico para a Covid-19 foi realizado em uma unidade de atenção primária à saúde (UAPS) de Fortaleza, que durante o período pandêmico realizou serviços de testagem da população assintomática e sintomática (Fortaleza, 2022). Foram diagnosticados com Covid-19 aqueles indivíduos com resultado positivo para o teste RT-qPCR (*Reverse Transcription-quantitative Polymerase Chain Reaction*) para o SARS-CoV-2 em amostras de *swab* orofaríngeo e que estivessem ou não com síndrome respiratória aguda (Xavier *et al.*, 2020).

Todos os participantes responderam ao questionário estruturado que se encontra em anexo C e doaram voluntariamente duas amostras de 5 mL de sangue sem jejum. A coleta das amostras foi realizada por profissional habilitado em tubo à vácuo com ativador de coágulo para obtenção do soro e em tubo à vácuo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, *ethylenediamine tetra-acetic acid*) para a obtenção do sangue total (Vacuette®, São Paulo, Brasil). Posteriormente, as amostras foram enviadas ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas Prof. Dr. Eurico Litton Pinheiro de Freitas (LACT), onde foram aliquotadas em

microtubos e armazenadas em temperatura de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foram adotados como critérios de exclusão possuir diagnóstico de hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular, uso de corticosteroides, triglicerídeos $\geq 400\text{ mg/dL}$ (inviabilizando o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald) ou histórico prévio de Covid-19.

4.3 Parâmetros laboratoriais

Amostras de soro foram utilizadas para as dosagens de colesterol total (CT), colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) por método enzimático-colorimétrico (Bioclin[®], Belo Horizonte, Brasil); Apolipoproteínas A-I e B (Apo A-I e Apo B) por método imunoturbidimétrico (Randox[®], Crumlin, Reino Unido) e VCAM-1 solúvel por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) pelo kit Human VCAM-1/CD106 (R&D Systems[®], Minneapolis, USA). O colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculado pela fórmula de Friedewald, quando $\text{TG} < 400,0\text{ mg/dL}$, representada pela fórmula (1) (Friedewald; Levy; Fredrickson, 1972). Já o colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade (não-HDL-c) foi calculado pela fórmula (2) (Faludi *et al.*, 2017).

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} + \text{TG}/5 \quad (1)$$

$$\text{não-HDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} \quad (2)$$

As dosagens enzimático-colorimétricas e imunoturbidimétricas foram realizadas utilizando o espectrofotômetro automático BM-200 (Vytra[®], São Paulo, Brasil) e foram adotados os valores de referência dos parâmetros CT, HDL-c, não-HDL-c, LDL-c e TG para condições sem jejum estabelecidos pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia como parâmetros de interpretação, conforme disposto no Quadro 5 (Faludi *et al.*, 2017).

Quadro 5 – Valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico (adultos > 20 anos).

Parâmetros	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria*
CT	<190	<190	Desejável
HDL-c	>40	>40	Desejável
TG	<150	<175	Desejável
LDL-c	<130	<130	Risco baixo
não-HDL-c	<160	<160	Risco baixo

Fonte: Adaptado de Faludi *et al.* (2017). *estabelece o alvo terapêutico conforme o risco cardiovascular. CT – colesterol total; HDL-c – colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; não-HDL-c – colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade; TG – triglicerídeos.

4.4 Análises dos polimorfismos rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B)

4.4.1 Extração do DNA genômico (gDNA)

As análises genéticas foram realizadas utilizando amostras de DNA (*deoxyribonucleic acid*) genômico (gDNA, *genomic DNA*) obtidas a partir de células sanguíneas nucleadas (leucócitos) por meio da utilização do kit de extração PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). De acordo com as especificações do fabricante o processo de extração possui 4 etapas principais: lise celular, ligação, lavagem e eluição do DNA.

Etapa 1 – Lise celular: em um microtubo são adicionados 200 µL de sangue total, 20 µL de proteinase K, 20 µL de RNase A e 200 µL de tampão de lise, em seguida, faz-se a homogeneização e incubação a banho seco à 55 °C durante 10 minutos, para que ocorra a digestão das proteínas e de RNA. Após a incubação, adiciona-se 200 µL de etanol a 96-100% e faz-se a homogeneização para que ocorra a precipitação do DNA genômico.

Etapa 2 – Ligação do DNA: todo o volume do lisado foi transferido para uma coluna de fase sólida e forçado a passar por centrifugação a 10.000 rpm por 1 minuto.

Etapa 3 – Lavagem do DNA: com o DNA ligado à coluna de fase sólida, realizou-se duas lavagens com 500 µL de tampão de lavagem, cada lavagem foi realizada por centrifugação a 10.000 rpm, sendo a primeira por 1 minuto e a segunda por 3 minutos.

Etapa 4 – Eluição do DNA: para recuperar o DNA ligado à coluna de fase sólida, realizou-se a eluição do DNA com 100 μL do tampão de eluição para um microtubo estéril. Essa etapa por realizada duas vezes para garantir uma melhor recuperação do DNA, sendo também realizado por centrifugação a 10.000 rpm por 1 minuto.

Ao final da etapa 4, obtém-se o gDNA, o qual teve sua concentração quantificada por espectrofotômetro de microvolume NanoDrop[®] 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). A concentração de DNA em $\text{ng}/\mu\text{L}$ foi quantificada a partir da absorbância a 260 nm e para verificar a pureza em relação às proteínas, foi determinado a razão das absorbâncias a 260 e 280 nm, sendo considerado aceitável valores $\geq 1,8$ (ThermoFisher, 2012).

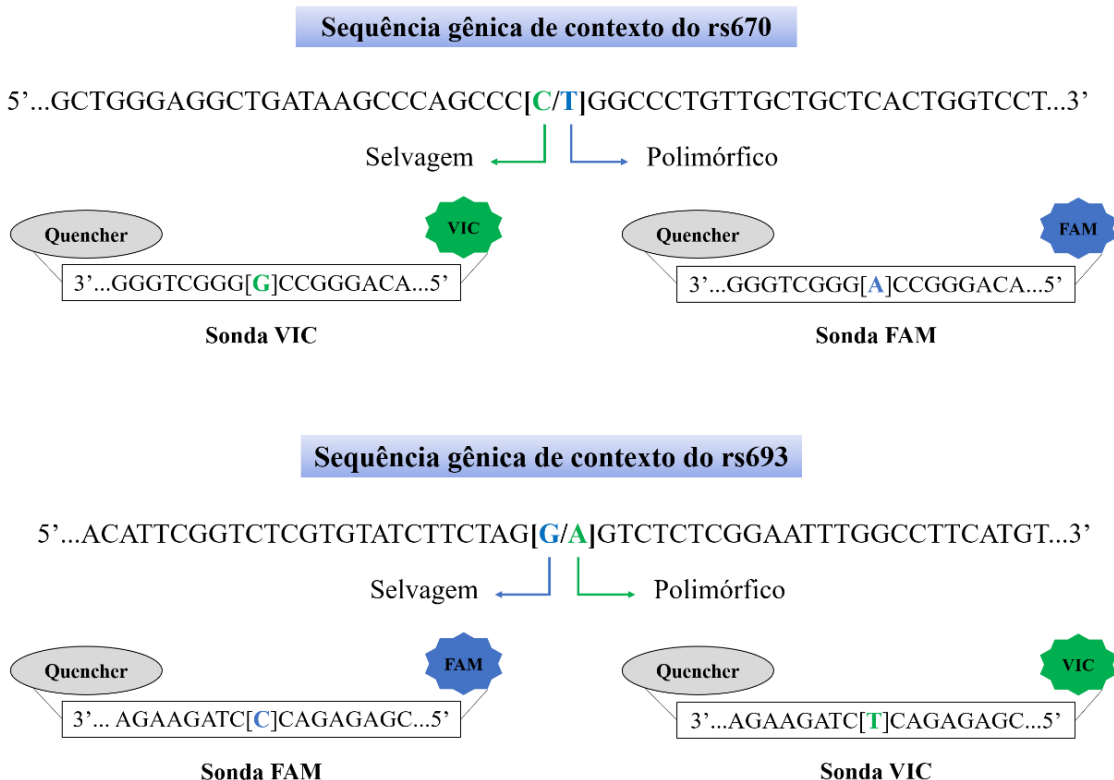
4.4.2 Reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR)

A reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*) se baseia na amplificação de uma sequência gênica associada à fluorescência de um fluoróforo específico ou inespecífico, o que possibilita a visualização em tempo real do progresso da reação a cada ciclo. A reação para identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) se baseia na utilização de sondas fluorescentes que possuem de forma complementar a mesma sequência gênica específica para cada alelo.

Nesse trabalho, foram utilizadas sondas fluorescentes TaqMan[®] SNP *Genotyping Assays* (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) que possuem na extremidade 5' – os fluoróforos e na extremidade 3' – um quencher supressor de fluorescência. A emissão de fluorescência ocorrerá quando a enzima DNA polimerase (TaqMan) encontra a sonda anelada ao gene de contexto durante a extensão da fita complementar e, por meio da sua ação exonuclease, realiza a hidrólise da sonda liberando o fluoróforo.

As reações foram realizadas no termociclador CFX 96[®] *Real Time System* (Bio-Rad Laboratories, Califórnia, USA) com a utilização de sondas de fluorescências verde (VIC: 6-carboxifluoresceína; $\lambda_{\text{Emissão}} = 552 \text{ nm}$) e azul (FAM: 2'-cloro-7'-fenil-1,4-dicloro-6-carboxifluoresceína; $\lambda_{\text{Emissão}} = 519 \text{ nm}$). Onde, para a identificação dos alelos do SNP rs670 foi utilizado a fluorescência VIC para o alelo selvagem C e a fluorescência FAM para o alelo polimórfico T, já para a identificação dos alelos do SNP rs693 foi utilizado a fluorescência FAM para o alelo selvagem G e a fluorescência VIC para o alelo polimórfico A, conforme a Figura 6.

Figura 6 – Sequências gênicas de contexto e fluoróforos para os SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B).

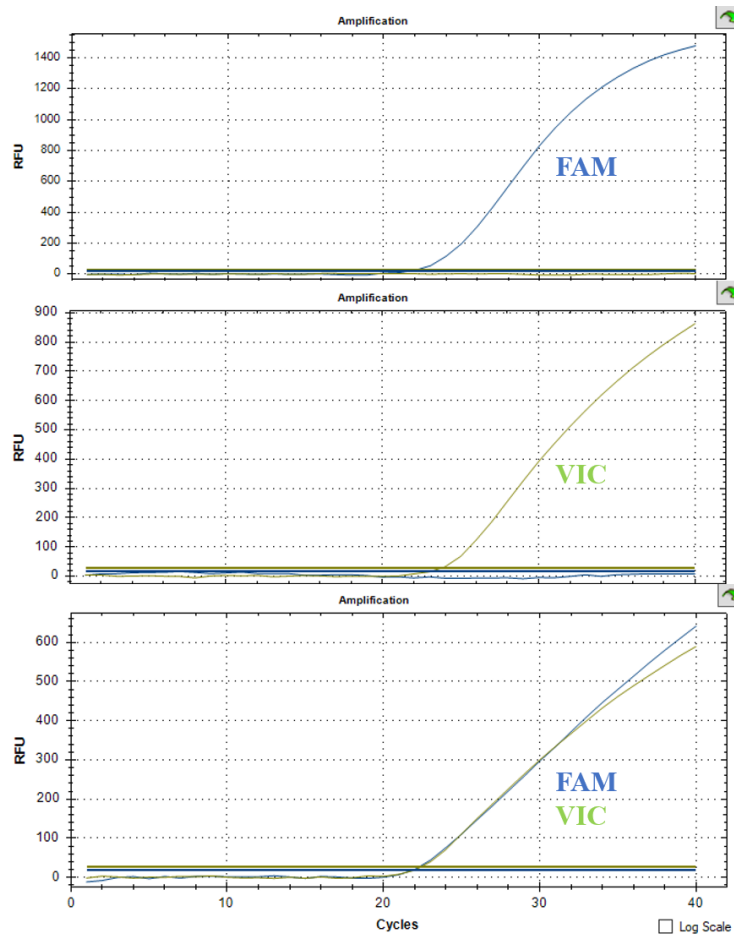


FAM – 2'-cloro-7'-fenil-1,4-dicloro-6-carboxi-fluoresceína ($\lambda_{\text{Emissão}} = 519 \text{ nm}$); VIC – 6-carboxifluoresceína ($\lambda_{\text{Emissão}} = 552 \text{ nm}$).

Para cada reação foi adicionado 5 μL de TaqMan[®] *Genotyping Master Mix* (contendo *primers*, d-nucleotídeos, enzima TaqMan polimerase e cofatores); 2,5 μL de água ultrapura livre de DNA; 0,5 μL de TaqMan[®] *SNP Genotyping Assays* (contendo as sondas para SNP rs670 ou rs693) e 2,0 μL de gDNA (20 ng/ μL), totalizando um volume de 10 μL para cada reação. O protocolo de qPCR utilizado foi: 1º ciclo de 2 minutos a 50 °C, seguido de 10 minutos a 95 °C; em seguida foram realizados 40 ciclos de 15 segundos a 95 °C para desnaturação e 1 minuto a 60 °C para anelamento e extensão.

Os resultados foram observados de forma qualitativa a partir do tipo de fluorescência emitida ao final dos 40 ciclos. Como resultado pode ser observado as fluorescências VIC e FAM separadamente ou ambas ao mesmo tempo, conforme a Figura 7. A fim de verificar a acurácia do teste, 5% das amostras foram repetidas com 100% de concordância dos resultados.

Figura 7 – Fluorescências VIC e FAM após amplificação por qPCR.



RFU – Unidade relativa de fluorescência.

4.5 Análises estatísticas e genéticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os *softwares* IBM-SPSS® v.22 e GraphPad Prism® v.6. A normalidade das variáveis contínuas foram verificadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A distribuição das variáveis categóricas foi feita por meio do teste de qui-quadrado (X^2). As variáveis contínuas de até dois grupos foram analisadas por teste t de Student, sendo os resultados expressos como média \pm desvio padrão. A correlação entre duas variáveis contínuas independentes foi avaliada por correlação de Pearson. As análises de predição foram realizadas por testes de regressão linear e curva ROC (*receiver operator characteristic*). Foi adotado $p < 0,05$ como critério de significância estatística.

As análises genéticas dos polimorfismos foram realizadas utilizando o *software* HW_TEST_v1.1 (Santos; Lemes; Otto, 2020). O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW) foi verificado pelo teste de qui-quadrado de Pearson com o objetivo de verificar se as distribuições

genotípicas seguiam uma distribuição esperada para uma população que não esteja passando por processos evolutivos, como eventos migratórios e seleção natural. Baseado no equilíbrio de HW, as frequências alélicas e genotípicas foram calculadas tomando como base as fórmulas (3) e (4). Onde, “p” é a frequência do alelo selvagem e “q” é a frequência do alelo polimórfico.

$$f(\text{alélica}) = p + q = 1 \quad (3)$$

$$f(\text{genotípica}) = p^2 + 2pq + q^2 = 1 \quad (4)$$

5 RESULTADOS

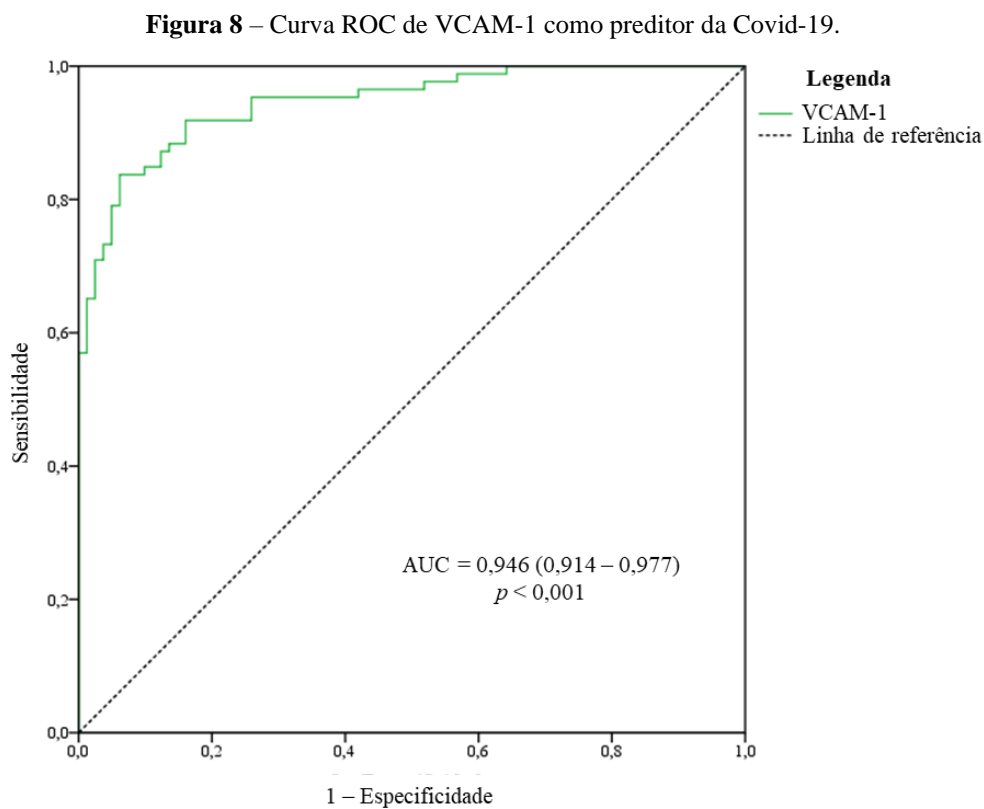
O presente trabalho avaliou 86 pacientes ambulatoriais com Covid-19 e 81 indivíduos do grupo controle. Os dados sociodemográficos dos pacientes demonstram uma prevalência do sexo feminino ($n = 61$; 70,9%) em relação ao sexo masculino ($n = 25$; 29,1%) e uma idade média de $39,7 \pm 13,9$ anos, semelhantemente ao grupo controle ($p > 0,05$). Verificou-se que, independentemente do genótipo, a Covid-19 estava associada a níveis mais altos de parâmetros do metabolismo lipídico, como CT ($187,0 \pm 48,3$ mg/dL), LDL-c ($110,3 \pm 41,5$ mg/dL), não-HDL-c ($138,3 \pm 45,8$ mg/dL), TG ($139,7 \pm 80,3$ mg/dL) e Apo A-I ($149,5 \pm 40,0$ mg/dL), bem como a uma maior frequência de parâmetros como CT ($n = 38$; 44,2%), não-HDL-c ($n = 24$; 27,9%) e TG ($n = 24$; 27,9%) fora dos valores de referência estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em comparação ao grupo controle, indicando hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Notavelmente, os pacientes ambulatoriais com Covid-19 apresentaram níveis de VCAM-1, em média, duas vezes maiores do que os do grupo de controle ($682,7 \pm 231,8$ vs. $299,3 \pm 102,9$ ng/mL), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Comparação dos parâmetros laboratoriais e distribuição dos parâmetros convencionais do metabolismo lipídico segundo os valores de referência.

Parâmetros	Controle	Covid-19	<i>p</i> ^a	VR	Controle	Covid-19	<i>p</i> ^b
	$\bar{x} \pm DP$	$\bar{x} \pm DP$			n = 81 (%)	n = 86 (%)	
CT (mg/dL)	160,8 ± 32,0	187,0 ± 48,3	< 0,001	<190 mg/dL	69 (85,2%)	48 (55,8%)	< 0,001
				>190 mg/dL	12 (14,8%)	38 (44,2%)	
HDL-c (mg/dL)	45,2 ± 12,6	48,8 ± 13,6	0,074	>40 mg/dL	53 (65,4%)	56 (65,1%)	0,966
				<40 mg/dL	28 (34,6%)	30 (34,9%)	
não-HDL-c (mg/dL)	115,6 ± 31,6	138,3 ± 45,8	< 0,001	<160 mg/dL	75 (92,6%)	62 (72,1%)	0,001
				>160 mg/dL	6 (7,4%)	24 (27,9%)	
LDL-c (mg/dL)	98,8 ± 28,2	110,3 ± 41,5	0,036	<130 mg/dL	70 (86,4%)	66 (76,7%)	0,108
				>130 mg/dL	11 (13,6%)	20 (23,3%)	
TG (mg/dL)	84,9 ± 35,1	139,7 ± 80,3	< 0,001	<175 mg/dL	77 (95,1%)	62 (72,1%)	< 0,001
				>175 mg/dL	4 (4,9%)	24 (27,9%)	
Apo A-I (mg/dL)	133,3 ± 20,9	149,5 ± 40,0	0,001				
Apo B (mg/dL)	85,4 ± 18,9	80,3 ± 21,7	0,107				
VCAM-1 (ng/mL)	299,3 ± 102,9	682,7 ± 231,8	< 0,001				

^a Teste t de Student; ^b Teste do qui-quadrado (X^2); VR – valor de referência segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia; DP – desvio padrão; CT – colesterol total; HDL-c – colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; não-HDL-c – colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade; TG – triglicérides; Apo A-I – apolipoproteína A-I; Apo B – apolipoproteína B; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Ao identificar a grande diferença nos níveis de VCAM-1, verificou-se se o grau de ativação endotelial poderia ser um preditor da presença da infecção pelo SARS-CoV-2, utilizando a análise da curva ROC (*receiver operator characteristic*), conforme ilustrado na Figura 8. Para avaliar a capacidade preditiva, foram calculados os valores da área sob a curva (AUC, *area under curve*), juntamente com sensibilidade e especificidade, conforme apresentado na Tabela 2. Os resultados evidenciam que os níveis de VCAM-1 possuem ótima capacidade de distinguir os pacientes com Covid-19 dos indivíduos saudáveis, com um valor de AUC de 0,946, uma sensibilidade de 87,2% e uma especificidade de 87,7%.



ROC – *receiver operator characteristic*; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Tabela 2 – Análise da curva ROC de VCAM-1 como preditor da Covid-19.

Parâmetro	AUC	p	IC 95%	Sensibilidade	Especificidade
VCAM-1	0,946	< 0,001	0,914 – 0,977	87,2%	87,7%

ROC – *receiver operator characteristic*; AUC – área sob a curva; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Ao verificar a correlação entre os parâmetros do metabolismo lipídico e VCAM-1 em pacientes ambulatoriais com Covid-19, o VCAM-1 apresentou uma correlação negativa com o CT ($r = -0,223$; $p = 0,039$) e o HDL-c ($r = -0,225$; $p = 0,037$), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 – Correlação entre VCAM-1 e os parâmetros do metabolismo lipídico.

Parâmetros	Controle		Covid-19	
	r	p	r	p
CT (mg/dL)	-0,083	0,463	-0,223	0,039
HDL-c (mg/dL)	-0,108	0,337	-0,225	0,037
não-HDL-c (mg/dL)	-0,040	0,720	-0,169	0,121
LDL-c (mg/dL)	-0,047	0,678	-0,206	0,057
TG (mg/dL)	-0,012	0,914	0,052	0,636
Apo A-I (mg/dL)	-0,166	0,138	0,001	0,994
Apo B (mg/dL)	-0,101	0,370	-0,004	0,970

Correlação de Pearson; CT – colesterol total; HDL-c – colesterol de lipoproteína da alta densidade; LDL-c – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; não-HDL-c – colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade; TG – triglicerídeos; Apo A-I – apolipoproteína A-I; Apo B – apolipoproteína B; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Ao analisar as distribuições genóticas dos SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B), identificou-se frequências semelhantes entre os pacientes com Covid-19 e o grupo controle, conforme apresentado na Tabela 4. No caso do SNP rs670, observou-se que, entre os pacientes com Covid-19, havia 54 indivíduos com genótipo CC, 31 com genótipo CT e um com genótipo TT. Enquanto no grupo controle, foram encontrados 48 indivíduos CC, 27 CT e seis TT. Já em relação ao SNP rs693, constatou-se que, no grupo de pacientes com Covid-19, havia 31 indivíduos com genótipo GG, 43 com genótipo GA e 12 com genótipo AA. Enquanto no grupo controle, os números foram de 28 indivíduos GG, 40 GA e 13 AA.

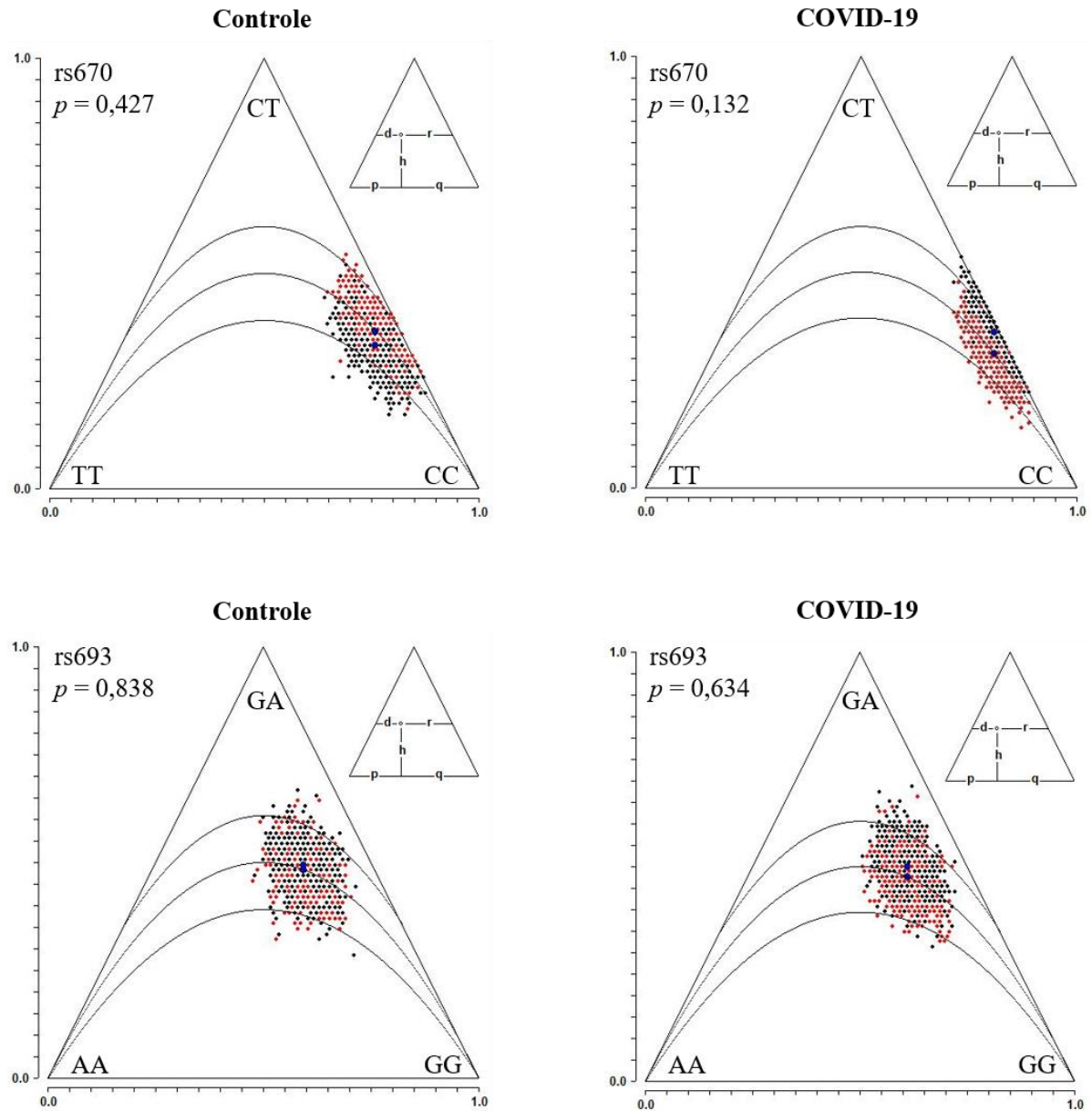
Tabela 4 – Frequências alélicas e genótípicas dos SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B).

SNP	Alelos e Genótipos	Controle	Covid-19	<i>p</i>
		n = 81 (%)	n = 86 (%)	
rs670	C	75,93%	80,81%	0,148
	T	24,07%	19,19%	
	CC	48 (59,3%)	54 (62,8%)	
	CT	27 (33,3%)	31 (36,0%)	
	TT	6 (7,4%)	1 (1,2%)	
rs693	G	59,26%	61,05%	0,954
	A	40,74%	38,95%	
	GG	28 (34,6%)	31 (36,0%)	
	GA	40 (49,4%)	43 (50,0%)	
	AA	13 (16,0%)	12 (14,0%)	

Teste de qui-quadrado (X^2); Significância de $p < 0,05$.

Após a obtenção das distribuições genótípicas dos dois polimorfismos, verificou-se se as distribuições genótípicas seguiam a segregação mendeliana para populações sem influência de fatores evolutivos. Foi observado que ambos os grupos aderiram ao equilíbrio de Hardy-Weinberg, uma vez que não foi observado diferenças ($p > 0,05$) entre as distribuições genótípicas observadas (pontos pretos) e as distribuições genótípicas esperadas (pontos vermelhos), conforme ilustrado na Figura 9.

Figura 9 – Gráficos ternários do equilíbrio de Hardy-Weinberg para os SNP rs670 (Apo A-I) e rs693 (Apo B).



Equilíbrio de Hardy-Weinberg verificado pelo teste de qui-quadrado (X^2) de Pearson; Distribuição genotípica esperada (pontos vermelhos) e observada (pontos pretos); Significância de $p < 0,05$.

Diante dos resultados anteriores, que indicam uma associação entre a Covid-19 e distúrbios no metabolismo lipídico e ativação endotelial, bem como uma correlação entre esses parâmetros. Verificou-se se os polimorfismos das apolipoproteínas também podem estar vinculados a essas alterações. Para possibilitar análises comparativas dos parâmetros laboratoriais segundo os genótipos, foi adotada uma nova classificação baseada na dominância e codominância dos alelos polimórficos, uma vez que apenas um indivíduo com o genótipo TT foi observado para o SNP rs670 no grupo de pacientes ambulatoriais com Covid-19.

A nova classificação foi baseada na presença ou ausência dos alelos polimórficos T (rs670) e A (rs693) separadamente e simultaneamente. No caso do SNP rs670, os indivíduos foram agrupados como "Sem alelo T" (genótipo CC) e "Com alelo T" (genótipos CT ou TT). No que se refere ao SNP rs693, os indivíduos foram classificados como "Sem alelo A" (genótipo GG) e "Com alelo A" (genótipos GA ou AA). Além disso, foi verificado a codominância dos dois alelos polimórficos, sendo classificados como "Sem alelos T e A" (genótipos CC e GG) e "Com alelos T e A" (genótipos CT/TT e GA/AA), conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Classificação segundo a dominância e codominância dos alelos polimórficos T (rs670) e A (rs693).

SNP	Classificações	Genótipos	Controle	Covid-19
			n = 81 (%)	n = 86 (%)
rs670	Sem alelo T	CC	48 (59,3%)	54 (62,8%)
	Com alelo T	CT/TT	33 (40,7%)	32 (37,2%)
rs693	Sem alelo A	GG	28 (34,6%)	31 (36,0%)
	Com alelo A	GA/AA	53 (65,4%)	55 (64,0%)
rs670 e rs693	Sem alelos T e A	CC e GG	13 (16,0%)	17 (19,8%)
	Com alelos T e A	CT/TT e GA/AA	18 (22,2%)	18 (20,9%)

Ao analisar os parâmetros laboratoriais segundo a nova categorização genotípica, constatou-se que a dominância do alelo T (rs670) esteve associada com níveis mais reduzidos de TG ($114,0 \pm 61,1$ mg/dL) e VCAM-1 ($620,5 \pm 208,6$ ng/mL) nos pacientes com Covid-19, conforme demonstrado na Tabela 6. Em contraste, a dominância do alelo A (rs693) não esteve associada com os parâmetros, conforme demonstrado na Tabela 7. Entretanto, quando avaliados quanto à codominância dos alelos T e A, foi verificado que os indivíduos com os dois alelos apresentam níveis reduzidos de TG ($118,7 \pm 65,6$ mg/dL) e VCAM-1 ($569,3 \pm 174,3$ ng/mL) nos pacientes com Covid-19, conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 6 – Comparação dos parâmetros laboratoriais segundo a dominância do alelo polimórfico T (rs670).

Parâmetros	Controle			Covid-19		
	$\bar{x} \pm DP$		<i>p</i>	$\bar{x} \pm DP$		<i>p</i>
	Sem alelo T n = 48	Com alelo T n = 33		Sem alelo T n = 54	Com alelo T n = 32	
CT (mg/dL)	160,5 ± 35,3	161,1 ± 26,9	0,937	187,6 ± 52,0	186,1 ± 42,1	0,887
HDL-c (mg/dL)	44,4 ± 12,8	46,3 ± 12,3	0,499	47,0 ± 11,0	51,9 ± 16,8	0,146
não-HDL-c (mg/dL)	116,2 ± 34,0	114,8 ± 28,3	0,843	140,6 ± 50,2	134,3 ± 37,4	0,504
LDL-c (mg/dL)	99,3 ± 30,6	98,0 ± 24,9	0,825	109,7 ± 44,2	111,5 ± 37,1	0,843
TG (mg/dL)	85,4 ± 36,3	84,1 ± 33,8	0,865	155,0 ± 86,8	114,0 ± 61,1	0,012
Apo A-I (mg/dL)	131,6 ± 22,2	135,8 ± 18,9	0,357	146,4 ± 36,1	154,8 ± 45,9	0,376
Apo B (mg/dL)	86,2 ± 19,8	84,2 ± 17,7	0,636	82,8 ± 22,5	76,1 ± 19,9	0,160
VCAM-1 (ng/mL)	281,2 ± 92,2	325,5 ± 113,1	0,068	719,6 ± 238,7	620,5 ± 208,6	0,048

Teste t de Student; DP – desvio padrão; CT – colesterol total; HDL-c – colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; não-HDL-c – colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade; TG – triglicerídeos; Apo A-I – apolipoproteína A-I; Apo B – apolipoproteína B; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Tabela 7 – Comparação dos parâmetros laboratoriais segundo a dominância do alelo polimórfico A (rs693).

Parâmetros	Controle			Covid-19		
	$\bar{x} \pm DP$		<i>p</i>	$\bar{x} \pm DP$		<i>p</i>
	Sem alelo A n = 28	Com alelo A n = 53		Sem alelo A n = 31	Com alelo A n = 55	
CT (mg/dL)	157,3 ± 27,4	162,6 ± 34,2	0,454	183,2 ± 49,5	189,2 ± 48,0	0,589
HDL-c (mg/dL)	44,8 ± 13,2	45,3 ± 12,4	0,864	46,5 ± 13,8	50,1 ± 13,4	0,237
não-HDL-c (mg/dL)	112,5 ± 26,9	117,3 ± 34,0	0,494	136,8 ± 46,2	139,1 ± 45,9	0,824
LDL-c (mg/dL)	96,6 ± 24,3	99,9 ± 30,2	0,598	107,8 ± 42,4	111,8 ± 41,3	0,674
TG (mg/dL)	79,4 ± 32,5	87,8 ± 36,3	0,292	144,9 ± 74,5	136,8 ± 84,0	0,644
Apo A-I (mg/dL)	130,7 ± 20,3	134,7 ± 21,2	0,404	148,2 ± 38,9	150,2 ± 40,9	0,821
Apo B (mg/dL)	82,9 ± 17,9	86,7 ± 19,4	0,386	82,4 ± 23,6	79,1 ± 20,6	0,513
VCAM-1 (ng/mL)	309,3 ± 105,9	294,0 ± 101,9	0,533	724,6 ± 241,0	659,1 ± 225,2	0,220

Teste t de Student; DP – desvio padrão; CT – colesterol total; HDL-c – colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; não-HDL-c – colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade; TG – triglicerídeos; Apo A-I – apolipoproteína A-I; Apo B – apolipoproteína B; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Tabela 8 – Comparação dos parâmetros laboratoriais segundo a codominância dos alelos polimórficos T (rs670) e A (rs693).

Parâmetros	Controle			Covid-19		
	$\bar{x} \pm DP$		<i>p</i>	$\bar{x} \pm DP$		<i>p</i>
	Sem alelos T e A n = 13	Com alelos T e A n = 18		Sem alelos T e A n = 17	Com alelos T e A n = 18	
CT (mg/dL)	156,5 ± 25,5	163,6 ± 24,7	0,442	191,4 ± 60,6	196,1 ± 47,8	0,801
HDL-c (mg/dL)	41,5 ± 11,3	45,1 ± 10,6	0,371	41,6 ± 10,0	51,5 ± 18,1	0,053
não-HDL-c (mg/dL)	115,0 ± 24,1	118,5 ± 27,2	0,709	149,8 ± 57,6	144,6 ± 45,0	0,768
LDL-c (mg/dL)	99,7 ± 22,1	101,3 ± 23,6	0,849	114,8 ± 53,4	120,9 ± 43,9	0,715
TG (mg/dL)	76,4 ± 22,2	85,8 ± 28,8	0,311	175,3 ± 75,1	118,7 ± 65,6	0,024
Apo A-I (mg/dL)	129,0 ± 23,4	139,0 ± 19,6	0,225	142,0 ± 39,2	154,1 ± 52,0	0,441
Apo B (mg/dL)	81,9 ± 16,5	84,5 ± 16,6	0,666	90,1 ± 27,4	78,5 ± 23,7	0,191
VCAM-1 (ng/mL)	279,2 ± 77,5	317,3 ± 108,0	0,263	756,2 ± 247,5	569,3 ± 174,3	0,016

Teste t de Student; DP – desvio padrão; CT – colesterol total; HDL-c – colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; não-HDL-c – colesterol não associado à lipoproteína de alta densidade; TG – triglicerídeos; Apo A-I – apolipoproteína A-I; Apo B – apolipoproteína B; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1; Significância de $p < 0,05$.

Por fim, verificou-se por meio da análise de regressão linear múltipla se a dominância ou codominância dos alelos polimórficos seria capaz de prever os valores de TG e VCAM-1 nos pacientes com Covid-19. A predição de TG foi significativa apenas no modelo de codominância [$Z(1, 33) = 5,656$; $p = 0,023$; $R^2 = 0,146$], indicando que a presença concomitante dos alelos está associada com redução de TG em 56,63 mg/dL. Já a predição de VCAM-1 foi significativa nos dois modelos, onde no modelo de dominância [$Z(2, 83) = 3,119$; $p = 0,049$; $R^2 = 0,070$], apenas a presença do alelo T prediz a redução de VCAM-1 em 108,78 ng/mL e, quando há a codominância [$Z(1, 33) = 6,733$; $p = 0,014$; $R^2 = 0,169$], a redução de VCAM-1 é mais acentuada, cerca de 186,86 ng/mL, conforme demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9 – Predição de TG e VCAM-1 a partir da dominância e codominância dos alelos polimórficos T (rs670) e A (rs693).

Variáveis preditas	Modelos	Covid-19			
		β	EP	β padronizado	p
TG	Alelo T	-42,57	17,65	-0,258	0,018
	Alelo A	-13,43	17,77	-0,081	0,452
	Alelos T e A	-56,63	23,81	-0,383	0,023
VCAM-1	Alelo T	-108,78	50,86	-0,228	0,035
	Alelo A	-79,06	51,20	-0,165	0,126
	Alelos T e A	-186,86	72,01	-0,412	0,014

Regressão Linear Múltipla; Significância de $p < 0,05$; β – intercepto da variável dependente; EP – Erro padrão; TG – triglicerídeos; VCAM-1 – molécula de adesão celular vascular-1.

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho assume um papel pioneiro ao verificar a associação entre os polimorfismos das apolipoproteínas e os distúrbios do metabolismo lipídico e a ativação endotelial em pacientes ambulatoriais com Covid-19. A amostra populacional avaliada foi predominantemente do sexo feminino (70,9%) com idade média de 39 anos, semelhantemente ao perfil epidemiológico divulgado no fim de maio de 2023 pela Secretaria de Saúde do Ceará, no qual a maioria dos casos confirmados de Covid-19 foi representado pelo sexo feminino (60,2%) com faixa etária 30 a 39 anos (22,9%) (Ceará, 2023). Foi encontrado que a infecção pelo SARS-CoV-2, mesmo em seus estágios iniciais, está associada com distúrbios no metabolismo lipídico de perfil pró-aterogênico e forte ativação endotelial capaz de predizer a doença. O perfil pró-aterogênico associado com a expressão de VCAM-1, estabelece um cenário propício para o início da formação da placa aterosclerótica, sendo relevante o acompanhamento da saúde cardiovascular desses pacientes a médio e longo prazo. Além disso, fatores genéticos de caráter poligênico, como os polimorfismos de Apo A-I (rs670) e B (rs693), estiveram associados com redução da trigliceridemia e da ativação endotelial, podendo influenciar na fisiopatologia da Covid-19.

A Covid-19 é uma doença viral cujo desfecho clínico está ligado às características individuais. A resposta imunológica exacerbada frente ao SARS-CoV-2 foi a principal causa de complicações clínicas, caracterizada por tempestade de citocinas e disfunções multiorgânicas. Dentre os sistemas orgânicos, o sistema cardiovascular é o principal envolvido com os eventos adversos que levam às complicações e piores desfechos, visto que é um sistema susceptível à tempestade de citocinas e ao estado pró-trombótico. No Brasil, a mortalidade por doenças cardiovasculares aumentou de 1,58% para 13,3% durante o ano de 2020, esse aumento reforça os estudos que associam a Covid-19 com a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, inflamação cardíaca, arritmia e hipercoagulação (Cesena, 2022; Nasab *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2023). Além disso, fatores intrínsecos de cada indivíduo, como idade avançada, doenças crônicas e imunossupressão, demonstraram associação com desfecho fatal em nível global, apesar de que muitos óbitos também ocorreram em pacientes sem condições pré-existentes (Makarova *et al.*, 2023; Nasab *et al.*, 2023). Desse modo, investigações que buscam compreender os mecanismos fisiopatológicos, bem como os fatores genéticos e ambientais que influenciam no prognóstico da Covid-19, tem se mostrado de suma importância.

O SARS-CoV-2 afeta diretamente as células endoteliais, pois seus mecanismos de escape da imunidade levam a célula endotelial a desenvolver mecanismos de morte, como apoptose e piroptose (Xu; Ilyas; Weng, 2022). A piroptose é caracterizada como uma morte celular que gera poros na membrana celular, causando desequilíbrio hidroeletrolítico e rompimento da membrana. Esse tipo de mecanismo de morte celular programado libera as organelas e estruturas intracelulares para que sejam interpretados pelas células imunes como um sinal de dano e necessidade de desenvolvimento de uma resposta inflamatória contra o agente agressor. Na Covid-19, a ativação do inflamassoma NLRP3 leva, além da produção de citocinas como IL-1 β e IL-18, à piroptose de macrófagos (López-Reyes *et al.*, 2020).

Desse modo, além da persistência do vírus dentro das células, ocorre o aumento de DAMP, levando à principal fisiopatologia da Covid-19, que envolve a hiperativação da resposta imune e consequente tempestade de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , IFN- γ , dentre outras. O estado pró-inflamatório está associado com ativação endotelial, caracterizado pela expressão de moléculas de adesão como VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina, que promovem a passagem de leucócitos para a camada subendotelial nos tecidos. Além disso, as respostas celulares de fagócitos geram aumento dos níveis espécies reativas de oxigênio (ERO), que contribuem para mais ativação endotelial, devido à oxidação de fosfolipídios de membrana, material genético e colesterol de lipoproteínas (Nasab *et al.*, 2023).

A elevação das citocinas pró-inflamatórias e das ERO na camada íntima contribui para o desenvolvimento e a expansão das placas ateroscleróticas. Isso ocorre porque as ERO promovem a oxidação do colesterol LDL (LDL-ox), que é subsequentemente absorvido pelos macrófagos, resultando em sua diferenciação em células espumosas ricas em colesterol oxidado e em um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (Lin, 2020). A Covid-19, além de causar aumento dessas citocinas, está associada com distúrbios do metabolismo lipídico, sendo cada vez mais relatado aumento de CT, não-HDL-c, LDL-c e TG, assim como foi observado no presente estudo. Esse perfil contribui não só para a ativação endotelial, mas dependendo da criticidade do paciente com Covid-19, pode ser o suficiente para causar rompimento de placas, crise de coagulação intravascular disseminada e disfunção em múltiplos órgãos (Sorokin *et al.*, 2020).

Os distúrbios do metabolismo lipídico na Covid-19 podem surgir de danos ao fígado induzidos pelo vírus, levando à redução da atividade mitocondrial e afetando potencialmente a captação de lipoproteínas. Além disso, além da ECA2, o SARS-CoV-2 pode utilizar o receptor SR-BI para infectar hepatócitos e macrófagos, e pode ter um impacto na

expressão desses receptores. Os receptores SR-BI são responsáveis pela ligação à apolipoproteína A-I (Apo A-I) e pela mediação da entrega de colesterol às partículas de HDL, um processo pelo qual a partícula de HDL desempenha funções antiaterogênicas e imunomoduladoras, pois remove o colesterol oxidado dos macrófagos (Alkazmi *et al.*, 2023). Além disso, a diminuição do HDL-c associada a um LDL-c mais alto foi relacionada a um pior resultado e a uma maior tempestade de citocinas na Covid-19, o que pode refletir a ativação de macrófagos pelo aumento do colesterol oxidado e a ativação da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol-2 que, além de aumentar a síntese de colesterol, está associada a um aumento da proteína C reativa (PCR), IL-1 β , TNF- α , NF- κ B e ativação do inflamassoma NLRP3 (Lee *et al.*, 2020).

As dislipidemias são conhecidas pelos seus efeitos deletérios às células endoteliais, visto que, o aumento dos níveis de colesterol associado às lipoproteínas contendo Apo B, tais como VLDL, IDL, LDL e Lp (a), geram estresse oxidativo causado pelo aumento da captação de colesterol oxidado pelos receptores *scavenger* (SR) em macrófagos (Hua *et al.*, 2022; Lent-Schochet; Jialal, 2023). O aumento de citocinas pró-inflamatórias e de estresse oxidativo contribui para a mudança conformacional da Apo B-100, por meio da destruição do seu domínio estrutural (folha β) e da interação dos seus resíduos de lisina com os aldeídos derivados da oxidação dos ácidos graxos, essas alterações podem influenciar nos níveis dessa lipoproteína no plasma. O aumento de ERO também afeta os níveis de mediadores vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), que reagindo com o peróxido de hidrogênio formará o radical livre peroxinitrito (ONOO $^-$), que é um forte oxidante e causa danos direto às células endoteliais, resultando em disfunção endotelial a médio e a longo prazo (Lin, 2020).

A ativação endotelial em pacientes com Covid-19 está ligada à injúria em vários órgãos, como pulmões, cérebro, coração, fígado e rins. A Covid-19 causa diversas alterações endoteliais, incluindo aumento do estresse oxidativo, inflamação, coagulação e permeabilidade vascular (Xu; Ilyas; Weng, 2022). Dentre os diversos marcadores inflamatórios avaliados na Covid-19, os níveis de VCAM-1 se destacam por representarem fielmente a resposta inflamatória e a ativação endotelial (Medina-Leyte *et al.*, 2021). Os níveis elevados de VCAM-1 mostraram uma associação com casos graves de Covid-19, apresentando correlações positivas com o marcador de coagulação d-dímero e vários outros marcadores inflamatórios, incluindo PCR, proteína amiloide A, IL-6, TNF- α e progranulina (Liu *et al.*, 2022). Os resultados deste estudo são consistentes com pesquisas anteriores, afirmando o potencial preditivo robusto do VCAM-1 em pacientes ambulatoriais com Covid-19. No entanto, a utilidade do VCAM-1 como

indicador de prognóstico da gravidade da doença possui controvérsias, o que sugere sua adequação para identificar a infecção ativa, mas levanta questões sobre sua confiabilidade na avaliação do prognóstico (Fernández *et al.*, 2022; Gualtierotti *et al.*, 2022; Tufa *et al.*, 2022; Yao *et al.*, 2021).

Os níveis de VCAM-1 são relatados como preditores de ativação endotelial em indivíduos com síndromes metabólicas, identificando mudanças no fluxo sanguíneo, no calibre e na pressão arterial (Farzadnia *et al.*, 2013; Troncoso *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2023). O VCAM-1, em resposta à ligação do LDL-c oxidado (LDL-ox) ao receptor *Toll-like 4* (TLR-4), é produzido concomitantemente com o NF- κ B, acionado por várias vias de sinalização (Miller *et al.*, 2012). A presença de LDL-ox dentro da célula aumenta a produção de ERO por meio da atividade das isoformas NADPH oxidase, levando à produção de moléculas de adesão via sinalização citoplasmática da quinase de adesão focal, gerando ativação de I κ B quinase β e à produção de citocinas via fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88, *myeloid differentiation factor 88*) que ativa mediadores para atuarem no núcleo aumentando a transcrição gênica de NF- κ B (Yurdagul *et al.*, 2016; Zheng *et al.*, 2022).

Diante da interação dinâmica entre o aumento do LDL-ox e a presença do SARS-CoV-2 destacam-se as funções antioxidantes e imunomoduladoras das partículas de HDL. Entre os principais constituintes da HDL, a Apo A-I e a enzima paraoxonase-1 (PON-1) desempenham papéis fundamentais na atenuação do estresse oxidativo. A PON-1 exerce sua atividade antioxidante principalmente ao hidrolisar o colesterol oxidado e os produtos da peroxidação lipídica (Mackness; Mackness, 2015). Notavelmente, a Apo A-I surge como um agente central nas propriedades anti-inflamatórias das partículas de HDL, uma vez que pesquisas *in vitro* demonstraram que a Apo A-I, em associação com a subfamília A da proteína cassete de ligação de ATP, atenua a sinalização por meio dos receptores TLR-4 e CD40, inibindo, assim, a ativação das vias MyD88/IRAK-1/TRAF-6/NF- κ B e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK/p38MAPK/JNK) (Sultana *et al.*, 2016; Yin *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2018). Além disso, a glicação da Apo A-I e a clivagem de seu terminal carboxílico pela quimase de mastócitos foram associadas à atenuação de suas propriedades anti-inflamatórias, indicando que esse domínio da proteína é importante para essa função (Maarfi *et al.*, 2023; Nguyen *et al.*, 2016).

Tendo em vista que níveis reduzidos de HDL-c estiveram associados com pior prognóstico na Covid-19, pesquisadores propuseram a possível utilidade terapêutica de partículas de HDL enriquecidas com Apo A-I recombinante e seus peptídeos miméticos para

distúrbios inflamatórios e síndrome coronariana aguda (Fotakis *et al.*, 2019; Guo *et al.*, 2021; Kalayci *et al.*, 2022). Um estudo piloto demonstrou melhora clínica substancial em pacientes hospitalizados com Covid-19 após a administração de partículas pré- β HDL contendo Apo A-I recombinante (Faguer *et al.*, 2022). No presente estudo, embora os níveis de HDL-c não tenham diferido do grupo controle, os pacientes ambulatoriais com Covid-19 apresentaram níveis elevados de Apo A-I. Esse achado pode ajudar a explicar a correlação negativa observada entre os níveis de HDL-c e VCAM-1 entre esses pacientes. É possível que a maior presença de Apo A-I associada às partículas de HDL tenha desempenhado um papel modulador na expressão de VCAM-1, influenciando potencialmente os resultados.

Vale destacar que os níveis séricos de Apo A-I podem ser regulados pela taxa de expressão gênica e pela excreção renal. Nesse sentido, levando em consideração que pacientes com Covid-19 estão associados com redução da taxa de filtração glomerular (TFG), essa redução de fluxo pode favorecer a reabsorção tubular de Apo A-I via cubilina/megalina (Diamantidis *et al.*, 2023). É imperativo citar que a Apo A-I reabsorvida não necessariamente irá retornar para a corrente sanguínea para formar novas partículas de HDL, pois elas podem ser catabolizadas pelas próprias células tubulares (Clark *et al.*, 2019; Georgila; Vyrla; Drakos, 2019).

O componente genético, por sua vez, pode estar envolvido nos distúrbios do metabolismo lipídico, na expressão gênica de apolipoproteínas e na resposta inflamatória frente à Covid-19. Dentre as alterações gênicas de interesse, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) são os principais envolvidos em dislipidemias poligênicas, que são difíceis de serem identificadas clinicamente devido à heterogeneidade e à associação com fatores ambientais. Nesse sentido, os SNP rs670 e rs693 de apolipoproteínas são amplamente associados com alterações nas concentrações de LDL-c, TG, HDL-c, Apo A-I e Apo B, além da ocorrência de síndromes metabólicas e eventos cardiovasculares (Alves *et al.*, 2020; Hsu *et al.*, 2013; Luis *et al.*, 2018). No presente trabalho, a dominância do alelo T do rs670 esteve associada com níveis mais reduzidos de TG e VCAM-1 em pacientes com Covid-19, enquanto o alelo A do rs693 apenas teve associação com os mesmos parâmetros quando avaliado em codominância com o alelo T.

Esses achados sugerem que o SNP rs670, no contexto da Covid-19, pode exercer uma influência mais pronunciada sobre o metabolismo lipídico e a modulação da resposta imune, levando potencialmente a uma maior proteção endotelial. A presença do alelo polimórfico T foi anteriormente associada a níveis elevados de Apo A-I e a um perfil mais

favorável em relação à resistência à insulina, insulina, CT, LDL-c e HDL-c (Luis *et al.*, 2019; Swanson *et al.*, 2015). No entanto, vale ressaltar que vários estudos relataram resultados conflitantes, associando a presença do alelo T ao aumento da circunferência da cintura, síndromes metabólicas e níveis mais altos de CT e LDL-c (Magray *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2016).

Sabendo que o SNP rs670 ocorre em uma região intrônica do gene da Apo A-I, sua ocorrência pode regular a maturação do RNAm durante o *splicing* alternativo, onde os principais problemas estão associados com *splicing* aberrante ou a formação de um código de parada da tradução. É importante ressaltar que uma série de genes de apolipoproteínas, tais como Apo A-I, Apo C-III, Apo A-IV e Apo A-V, podem ser regulados pela expressão do RNA *antisense* da Apo A-I (APOA1-AS, *APOA1 antisense RNA*), que se trata de um RNA longo não codificante (LncRNA) capaz de atuar na transcrição, estabilidade e tradução desses genes, sendo bastante investigado como biomarcador e alvo terapêutico para a doença aterosclerótica coronariana (Kimura, 2020; Wang *et al.*, 2021).

A expressão de APOA1-AS já foi encontrada associada com níveis mais reduzidos de HDL-c e aumentados de CT, LDL-c, LDL-ox, E-selectina e VCAM-1 em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico associados à aterosclerose (Abd-Elmawla *et al.*, 2018). As evidências experimentais que apoiam o envolvimento de APOA1-AS em mecanismos pró-aterogênicos são destacadas pela redução dos níveis de TNF- α e VCAM-1 e pelo aumento simultâneo da Apo A-I, após seu silenciamento por meio de pequenos RNA de interferência em modelos *in vitro* e *in vivo* (Halley *et al.*, 2014; Yang; Jiang, 2022).

Em relação à síntese de Apo A-I, estudos demonstraram que a expressão de APOA1-AS pode recrutar modificadores de histonas, levando à redução da transcrição gênica da Apo A-I e genes vizinhos, como os genes da Apo C-III, A-IV e A-V (Halley *et al.*, 2014). O SNP rs670 altera a sequência intrônica bem como a sequência do APOA1-AS, o que pode gerar *splicing* alternativo e mudanças na atividade reguladora do APOA1-AS. No presente trabalho, os pacientes com Covid-19 apresentam níveis mais elevados de Apo A-I e aqueles que portavam o alelo T apresentaram níveis mais reduzidos de TG e VCAM-1. Essa observação sugere que o SNP rs670 pode ter modificado o mRNA da Apo A-I, resultando em uma proteína com maior capacidade anti-inflamatória, ou que as alterações no APOA1-AS podem ter sido suficientes para diminuir a ativação de genes de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo assim a produção de VCAM-1. Já a redução de TG pode ter sido reflexo do direcionamento da regulação de

APOA1-AS voltada para a diminuição da expressão de Apo C-III, o que deixaria a LPL ativa para hidrolisar os TG (Halley *et al.*, 2014).

Assim, considerando que a Covid-19 representa uma condição inflamatória caracterizada pela ocorrência de uma tempestade de citocinas, ativação endotelial e distúrbios metabólicos, que estabelece um estado pró-inflamatório e oxidativo (Canale *et al.*, 2022; Sorokin *et al.*, 2020). Esse processo, por sua vez, pode desencadear uma cascata de modificações celulares, abrangendo desde a ativação das células endoteliais com expressão de VCAM-1 até o aumento da concentração de componentes de caráter anti-inflamatório, como a Apo A-I (Yurdagul *et al.*, 2016). O metabolismo lipídico, embora complexo, possivelmente encontra-se sujeito às influências de polimorfismos genéticos, que se somam a fatores epigenéticos, como a Covid-19, resultando possivelmente na alteração da regulação gênica de proteínas com funções anti-inflamatórias e moduladoras enzimáticas.

Diante disso, este estudo destaca a necessidade de mais investigações sobre o papel dos polimorfismos das apolipoproteínas nos distúrbios do metabolismo lipídico e no risco cardiovascular em indivíduos com Covid-19. Embora o estudo não tenha monitorado longitudinalmente os resultados laboratoriais e clínicos dos pacientes com Covid-19, foi possível analisar a distribuição de SNP rs670 e rs693 e sua associação com parâmetros de metabolismo lipídico e VCAM-1 em uma amostra populacional brasileira aderida ao equilíbrio de Hardy-Weinberg. Nesse contexto, observou-se uma associação entre a dominância do alelo T do SNP rs670 e níveis mais reduzidos de TG e VCAM-1. Em relação aos aspectos fisiopatológicos da Covid-19, este estudo identificou uma associação entre a infecção e níveis mais elevados de CT, LDL-c, não-HDL-c, TG e Apo A-I. Esses achados sugerem que a Covid-19 pode causar alterações no metabolismo lipídico que estão ligadas com um perfil pró-aterogênico que pode causar impactos sobre a saúde cardiovascular a curto e longo prazo. Por fim, a ativação endotelial via expressão de VCAM-1 apresentou forte poder preditivo da infecção pelo SARS-CoV-2, além de possivelmente ser modulada pelos níveis de partículas de HDL nesses pacientes.

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que pacientes ambulatoriais com Covid-19 estiveram associados com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e alta expressão de VCAM-1. Esse perfil metabólico pró-aterogênico na Covid-19 pode contribuir para uma forte ativação endotelial marcada por altos níveis circulantes de VCAM-1, sendo este um excelente preditor para a infecção por SARS-CoV-2. O grau de ativação endotelial pode ser modulado pelos níveis séricos de HDL-c desses pacientes, indicando associação entre os distúrbios do metabolismo lipídico com a gravidade da doença. As frequências alélicas e genótípicas dos SNP rs670 e rs693 aderiram ao equilíbrio de Hardy-Weinberg na amostra populacional estudada. A dominância do alelo T (rs670) apresentou associação com níveis mais reduzidos de TG e VCAM-1 em pacientes ambulatoriais com Covid-19. Já o alelo A (rs693) apenas teve associação quando avaliado em codominância com o alelo T, indicando que sua participação no metabolismo lipídico possivelmente seja de natureza poligênica.

Estes resultados indicam que a infecção pelo SARS-CoV-2, mesmo em seus estágios iniciais, está associada com distúrbios no metabolismo lipídico e ativação endotelial de caráter poligênico. O perfil pró-aterogênico associado com expressão de VCAM-1, estabelece um cenário propício para o início da formação da placa aterosclerótica, sendo relevante o acompanhamento da saúde cardiovascular desses pacientes a longo prazo. Portanto, esses resultados são relevantes para uma compreensão inicial do envolvimento dos polimorfismos de Apo A-I (rs670) e Apo B (rs693) nos processos fisiopatológicos da Covid-19 que afetam o sistema cardiovascular. Foram levantadas hipóteses de participação do SNP rs670 na alteração funcional da Apo A-I e da regulação de gênica da Apo C-III pelo APOA1-AS, contribuindo para uma menor atividade anti-inflamatória da Apo A-I e maior atividade da lipoproteína lipase. No entanto, é crucial conduzir estudos mais amplos para aprofundar a compreensão do papel desses polimorfismos nos mecanismos regulatórios da expressão gênica. Isso pode, por sua vez, abrir caminho para a investigação da viabilidade de novas abordagens terapêuticas individualizadas, concentradas na modulação da expressão gênica.

REFERÊNCIAS

- ABD-ELMAWLA, M. A. *et al.* Role of long non-coding RNAs expression (ANRIL, NOS3-AS, and APOA1-AS) in development of atherosclerosis in Egyptian systemic lupus erythematosus patients. **Clinical Rheumatology**, v. 37, n. 12, p. 3319–3328, 1 dez. 2018.
- 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. 2021.
- ALKAZMI, L. *et al.* The potential role of scavenger receptor B type I (SR-BI) in SARS-CoV-2 infection. **Immunity, inflammation and disease**, v. 11, n. 4, 1 abr. 2023.
- ALLOT, A. *et al.* Tracking genetic variants in the biomedical literature using LitVar 2.0. **Nature Genetics**, v. 55, n. 6, p. 901–903, 2 jun. 2023.
- 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, p. e9102, 2 mar. 2020.
- BÁEZ, S. *et al.* Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 3, p. 372–378, 21 jan. 2010.
- BAGGEN, J. *et al.* TMEM106B is a receptor mediating ACE2-independent SARS-CoV-2 cell entry. **Cell**, v. 186, n. 16, p. 3427–3442.e22, 3 ago. 2023.
- BAHIA, L. *et al.* O endotélio na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 291–303, abr. 2006.
- BATISTA, A. P. *et al.* High levels of chemerin associated with variants in the NOS3 and APOB genes in rural populations of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 6, p. e9113, 8 maio 2020.
- BRASIL. **Coronavírus Brasil**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 28 fev. 2024.
- CANALE, M. P. *et al.* COVID-19-Associated Endothelial Dysfunction and Microvascular Injury: From Pathophysiology to Clinical Manifestations. **Cardiac electrophysiology clinics**, v. 14, n. 1, p. 21–28, 1 mar. 2022.
- CEARÁ. **COVID-19**. Disponível em: <<https://www.saude.ce.gov.br/download/covid-19/>>. Acesso em: 19 set. 2023.
- CESENA, F. The COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Disease in Brazil: Learning from the Data. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 1, p. 46–47, 2022.
- CHAUHAN, T.; MITTAL, R. D.; MITTAL, B. Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 3, p. 290, 1 jul. 2020.

CHEN, X. *et al.* Lipid Transporter Activity-Related Genetic Polymorphisms Are Associated With Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head: An Updated Meta-Analysis Based on the GRADE Guidelines. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 419446, 3 dez. 2018.

CHEN, Y. *et al.* Association Between Apolipoprotein B XbaI Polymorphism and Coronary Heart Disease in Han Chinese Population: A Meta-Analysis. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 20, n. 6, p. 304, 6 jun. 2016.

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

CLARK, A. J. *et al.* Urinary apolipoprotein AI in children with kidney disease. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**, v. 34, n. 11, p. 2351, 1 nov. 2019.

DIAMANTIDIS, C. J. *et al.* CKD and Rapid Kidney Function Decline During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. **Kidney Medicine**, p. 100701, 26 jul. 2023.

DOMÍNGUEZ-DÍAZ, C. *et al.* Association of SNP rs5069 in APOA1 with Benign Breast Diseases in a Mexican Population. **Genes**, v. 13, n. 5, p. 738, 1 maio 2022.

DUMITRESCU, L. *et al.* Serum vitamins A and e as modifiers of lipid trait genetics in the National Health and Nutrition Examination Surveys as part of the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. **Human Genetics**, v. 131, n. 11, p. 1699–1708, 12 nov. 2012.

FAGUER, S. *et al.* Apolipoprotein-A-I for severe COVID-19-induced hyperinflammatory states: A prospective case study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 936659, 26 set. 2022.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1–76, 1 jul. 2017.

FARZADNIA, M. *et al.* A comparative study of vascular cell adhesion molecule-1 and high-sensitive C-reactive protein in normal and preeclamptic pregnancies. **Interventional medicine & applied science**, v. 5, n. 1, p. 26–30, mar. 2013.

FEINGOLD, K. R. Introduction to Lipids and Lipoproteins. **Endotext [Internet]**, 19 jan. 2021.

FERNÁNDEZ, S. *et al.* Distinctive Biomarker Features in the Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes. **Shock**, v. 57, n. 1, p. 95–105, 1 jan. 2022.

FORTALEZA. **Prefeitura de Fortaleza disponibiliza centros de testagem gratuita para Covid-19**. Disponível em: <<https://www.fortaleza.ce.gov.br/noticias/prefeitura-de-fortaleza-disponibiliza-centros-de-testagem-gratuita-para-covid-19>>. Acesso em: 8 set. 2023.

FOTAKIS, P. *et al.* Anti-Inflammatory Effects of HDL (High-Density Lipoprotein) in Macrophages Predominate Over Proinflammatory Effects in Atherosclerotic Plaques. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 39, n. 12, p. E253–E272, 1 dez. 2019.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1 jun. 1972.

GÁLVEZ, A. S. *et al.* Single Nucleotide Polymorphisms in Apolipoprotein B, Apolipoprotein E, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Associated With Serum Lipid Levels in Northern Chilean Subjects. A Pilot Study. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 640956, 20 set. 2021.

GEORGILA, K.; VYRLA, D.; DRAKOS, E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. **Cancers**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2019.

GILLILAND, T. C. *et al.* Lipoprotein(a), Oxidized Phospholipids, and Coronary Artery Disease Severity and Outcomes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 18, p. 1780–1792, 9 maio 2023.

GUALTIEROTTI, R. *et al.* Lung Ultrasound Findings and Endothelial Perturbation in a COVID-19 Low-Intensity Care Unit. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 18, 1 set. 2022.

GUO, Y. *et al.* D-4F Ameliorates Contrast Media-Induced Oxidative Injuries in Endothelial Cells via the AMPK/PKC Pathway. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, 15 fev. 2021.

HALLEY, P. *et al.* Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA. **Cell Reports**, v. 6, n. 1, p. 222–230, 16 jan. 2014.

HAO, Y. *et al.* The relationship between apolipoprotein genes polymorphisms and susceptibility to osteonecrosis of the femoral head: A meta-analysis. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 1–10, 17 ago. 2018.

HARTENIAN, E. *et al.* The molecular virology of coronaviruses. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 37, p. 12910–12934, 11 set. 2020.

HATMAL, M. M. *et al.* Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. **Cells**, v. 9, n. 12, 8 dez. 2020.

HOSSEINI-ESFAHANI, F. *et al.* The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of APOA1/APOC3 with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, v. 9, n. 2, p. 94, 2017.

HSU, M. C. *et al.* The dyslipidemia-associated SNP on the APOA1/C3/A5 gene cluster predicts post-surgery poor outcome in Taiwanese breast cancer patients: a 10-year follow-up study. **BMC cancer**, v. 13, 5 jul. 2013.

HUA, Y. *et al.* The Induction of Endothelial Autophagy and Its Role in the Development of Atherosclerosis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 831847, 23 mar. 2022.

HUBACEK, J. A. *et al.* Polygenic hypercholesterolemia: examples of GWAS results and their replication in the Czech-Slavonic population. **Physiological research**, v. 66, n. Suppl 1, p. S101–S111, 2017.

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, 5 out. 2021.

KALAYCI, A. *et al.* ApoA-I Infusion Therapies Following Acute Coronary Syndrome: Past, Present, and Future. **Current atherosclerosis reports**, v. 24, n. 7, p. 585–597, 1 jul. 2022.

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, 1 mar. 2019.

KATHIRESAN, S. *et al.* Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. **Nature Genetics**, v. 40, n. 2, p. 189–197, 13 jan. 2008.

KIMURA, T. [Non-coding Natural Antisense RNA: Mechanisms of Action in the Regulation of Target Gene Expression and Its Clinical Implications]. **Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 140, n. 5, p. 687–700, 1 maio 2020.

KISELEVA, R. Y. *et al.* Targeting therapeutics to endothelium: are we there yet? **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 4, p. 883–902, 28 dez. 2018.

KODOGO, V. *et al.* Apolipoprotein B Gene Polymorphisms and Dyslipidemia in HIV Infected Adult Zimbabweans. **The Open AIDS Journal**, v. 10, n. 1, p. 190, 7 out. 2016.

KRISHNAMURTHY, H. K. *et al.* Influence of genetic polymorphisms on serum biomarkers of cardiac health. **Medicine**, v. 102, n. 23, p. e33953, 9 jun. 2023.

KULMINSKI, A. M. *et al.* Uncoupling associations of risk alleles with endophenotypes and phenotypes: insights from the ApoB locus and heart-related traits. **Ageing Cell**, v. 16, n. 1, p. 61–72, 1 fev. 2017.

LEE, W. *et al.* COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2020 5:1, v. 5, n. 1, p. 1–11, 3 set. 2020.

LENT-SCHOCHET, D.; JIALAL, I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. **StatPearls**, 16 jan. 2023.

LI, B. *et al.* Impact of genetic variants of ABCB1, APOB, CAV1, and NAMPT on susceptibility to pancreatic ductal adenocarcinoma in Chinese patients. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 8, n. 6, p. e1226, 1 jun. 2020.

LI, Q. *et al.* Immune response in COVID-19: what is next? **Cell Death & Differentiation**, v. 29, n. 6, p. 1107–1122, 17 maio 2022.

LI, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450–454, 27 nov. 2003.

LIN, J. Low-Density Lipoprotein: Biochemical and Metabolic Characteristics and Its Pathogenic Mechanism. **Apolipoproteins, Triglycerides and Cholesterol**, 9 jan. 2020.

- LIU, N. *et al.* New laboratory evidence for the association between endothelial dysfunction and COVID-19 disease progression. **Journal of medical virology**, v. 94, n. 7, p. 3112–3120, 1 jul. 2022.
- LIU, Y. *et al.* Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the genetics of lipid-lowering drugs and diet network study. **Pharmacogenetics and genomics**, v. 19, n. 2, p. 161–169, fev. 2009.
- LOPES-PACHECO, M. *et al.* Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 593223, 28 jan. 2021.
- LÓPEZ-REYES, A. *et al.* NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, 30 out. 2020.
- LUIS, D. A. *et al.* The association of the rs670 variant of APOA1 gene with insulin resistance and lipid profile in morbid obese patients after a biliopancreatic diversion surgery. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 23, p. 8472–8479, 2018.
- 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.
- MAARFI, F. *et al.* Differential impact of glycation on apolipoprotein A-I of high-density lipoprotein: a review. **Glycobiology**, v. 33, n. 6, 10 fev. 2023.
- MACH, F. *et al.* 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, p. 111–188, 1 nov. 2020.
- MACKNESS, M.; MACKNESS, B. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. **Gene**, v. 567, n. 1, p. 12–21, 1 ago. 2015.
- MAGRAY, J. A. *et al.* Significant implications of APOA1 gene sequence variations and its protein expression in bladder cancer. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 938, 1 ago. 2021.
- MAKAROVA, Y. A. *et al.* Atherosclerosis, Cardiovascular Disorders and COVID-19: Comorbid Pathogenesis. **Diagnostics**, v. 13, n. 3, p. 478, 28 jan. 2023.
- MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, p. 152–160, 28 ago. 2020.
- MARSTON, N. A. *et al.* Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. **JAMA cardiology**, v. 7, n. 3, p. 250–256, 1 mar. 2022.

- MATTEI, J. *et al.* The APOA1/C3/A4/A5 cluster and markers of allostatic load in the Boston Puerto Rican Health Study. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases**, v. 21, n. 11, p. 862–870, nov. 2011.
- MEDINA-LEYTE, D. J. *et al.* Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3850, 8 abr. 2021.
- MENDOZA-TORRES, E. *et al.* Distribution of polymorphism rs693 of ApoB gene in a sample of Colombian Caribbeans. **Colombia Médica**, v. 50, n. 3, p. 153, 2019.
- MENTER, T. *et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. **Histopathology**, v. 77, n. 2, p. 198–209, 1 ago. 2020.
- MILLER, Y. I. *et al.* The SYK side of TLR4: signalling mechanisms in response to LPS and minimally oxidized LDL. **British journal of pharmacology**, v. 167, n. 5, p. 990–999, nov. 2012.
- MOHAMADIAN, M. *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The journal of gene medicine**, v. 23, n. 2, 1 fev. 2021.
- NASAB, E. M. *et al.* COVID-19's immuno-pathology and cardiovascular diseases. **Journal of investigative medicine**, v. 71, n. 2, p. 71–80, 1 fev. 2023.
- NCBI. **rs670 RefSNP Report - dbSNP - NCBI**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs670>>. Acesso em: 5 ago. 2023a.
- NCBI. **rs693 RefSNP Report - dbSNP - NCBI**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs693>>. Acesso em: 5 ago. 2023b.
- NGUYEN, S. D. *et al.* Carboxyl-Terminal Cleavage of Apolipoprotein A-I by Human Mast Cell Chymase Impairs Its Anti-Inflammatory Properties. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 36, n. 2, p. 274–284, 1 fev. 2016.
- NICCHIO, I. G. *et al.* Polymorphisms in Genes of Lipid Metabolism Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis, as Comorbidities, and with the Subjects' Periodontal, Glycemic, and Lipid Profiles. **Journal of Diabetes Research**, v. 2021, 2021.
- NIU, C. *et al.* Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: A meta-analysis. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 1–20, 6 set. 2017.
- OHTANI, R.; NIRENGI, S.; SAKANE, N. Association Between Serum Apolipoprotein A1 Levels, Ischemic Stroke Subtypes and Plaque Properties of the Carotid Artery. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 12, n. 9, p. 598, 2020.
- OLIVEIRA, J. S.; BOERY, R. N. S. DE O. An integrative review of associations between polymorphic variants and the metabolic syndrome. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 17, n. 2, p. 141–147, 14 maio 2018.

OMS. **Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19) | Painel de controle do coronavírus da OMS (COVID-19) com dados de vacinação.** Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 28 fev. 2024.

PARRA, S. *et al.* Low HDL-c levels at admission are associated with greater severity and worse clinical outcomes in patients with COVID-19 disease. **Atherosclerosis plus**, v. 52, p. 1–8, 1 jun. 2023.

PDB-101: SARS-CoV-2 Genome and Proteins. Disponível em: <<https://pdb101.rcsb.org/learn/flyers-posters-and-calendars/flyer/sars-cov-2-genome-and-proteins>>. Acesso em: 26 jul. 2023.

POTERE, N. *et al.* Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in COVID-19: Pathogenetic and therapeutic implications: IL-1 and NLRP3 inflammasome in COVID-19. **eBioMedicine**, v. 85, p. 104299, 1 nov. 2022.

POWNALL, H. J. *et al.* Native and Reconstituted Plasma Lipoproteins in Nanomedicine: Physicochemical Determinants of Nanoparticle Structure, Stability, and Metabolism. **Methodist DeBakey Cardiovascular Journal**, v. 12, n. 3, p. 146, 1 set. 2016.

RABAAN, A. A. *et al.* SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. **Le Infezioni in Medicina**, v. 2, p. 174–184, 2020.

RASHEED, H. *et al.* Replication of association of the apolipoprotein A1-C3-A4 gene cluster with the risk of gout. **Rheumatology**, v. 55, n. 8, p. 1421–1430, 1 ago. 2016.

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, p. e1003062, 23 mar. 2020.

RUDKOWSKA, I. *et al.* Omega-3 fatty acids, polymorphisms and lipid related cardiovascular disease risk factors in the Inuit population. **Nutrition & metabolism**, v. 10, n. 1, 2013.

SÁNCHEZ-QUESADA, J. L.; PÉREZ, A. Modified lipoproteins as biomarkers of cardiovascular risk in diabetes mellitus. **Endocrinología y Nutrición**, v. 60, n. 9, p. 518–528, 1 nov. 2013.

SANDHU, M. S. *et al.* LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. **The Lancet**, v. 371, n. 9611, p. 483–491, 9 fev. 2008.

SANTOS, F. A. B.; LEMES, R. B.; OTTO, P. A. HW_TEST, a program for comprehensive HARDY-WEINBERG equilibrium testing. **Genetics and Molecular Biology**, v. 43, n. 2, p. e20190380, 11 maio 2020.

SILVA, C. A. *et al.* IMUNOPATOGÊNESE NO DESENVOLVIMENTO DA COVID-19. **REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA ONLINE**, v. 10, n. 1, p. 85–102, 16 set. 2021.

SLUITER, T. J. *et al.* Endothelial Barrier Function and Leukocyte Transmigration in Atherosclerosis. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 328, 24 mar. 2021.

SOROKIN, A. V. *et al.* COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. **FASEB journal**, v. 34, n. 8, p. 9843–9853, 1 ago. 2020.

SU, Q. *et al.* The Mechanism of Inflammatory Factors and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Regulated by Nuclear Transcription Factor NF- κ B in Unstable Angina Pectoris. **Journal of immunology research**, v. 2022, 2022.

SULTANA, A. *et al.* Inhibition of inflammatory signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes by apolipoprotein A-I. **FASEB journal**, v. 30, n. 6, p. 2324–2335, 1 jun. 2016.

SUPAJAREE, P. *et al.* Association between ApoA1 Gene, Plasma Lipid Profile, hsCRP Level, and Risk of Arterial Stiffness in Thai Elderly. **Advances in Preventive Medicine**, v. 2022, p. 1–8, 14 jul. 2022.

SURMA, S.; BANACH, M.; LEWEK, J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. **Lipids in health and disease**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2021.

SWANSON, C. R. *et al.* Lower plasma apolipoprotein A1 levels are found in Parkinson's disease and associate with apolipoprotein A1 genotype. **Movement Disorders**, v. 30, n. 6, p. 805–812, 1 maio 2015.

TAMBURUS, N. Y. *et al.* Apolipoprotein B and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and aerobic interval training: randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 8, p. e6944, 28 maio 2018.

THAYSE, K. *et al.* VCAM-1 Target in Non-Invasive Imaging for the Detection of Atherosclerotic Plaques. **Biology**, v. 9, n. 11, p. 368, 29 out. 2020.

THERMOFISHER. **Interpretation of Nucleic Acid 260/280 Ratios**. Disponível em: <<https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CAD/Product-Bulletins/T123-NanoDrop-Lite-Interpretation-of-Nucleic-Acid-260-280-Ratios.pdf>>. Acesso em: 24 jan. 2024.

TRONCOSO, M. F. *et al.* VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1867, n. 9, 1 set. 2021.

TUFA, A. *et al.* Inflammatory mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: A comparative study. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 964179, 25 jul. 2022.

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, p. 102200, 1 nov. 2021.


VRABLÍK, M. *et al.* Impact of variants within seven candidate genes on statin treatment efficacy. **Physiological research**, v. 61, n. 6, p. 609–617, 2012.

- WANG, J. *et al.* LncRNA APOA1-AS facilitates proliferation and migration and represses apoptosis of VSMCs through TAF15-mediated SMAD3 mRNA stabilization. **Cell Cycle**, v. 20, n. 17, p. 1642–1652, 2021.
- WANG, X. *et al.* Interactions of six SNPs in APOA1 gene and types of obesity on low HDL-C disease in Xinjiang pastoral area of China. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, 2 out. 2017.
- WANG, X. *et al.* Interactions among genes involved in reverse cholesterol transport and in the response to environmental factors in dyslipidemia in subjects from the Xinjiang rural area. **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, 1 maio 2018.
- WANG, Y. *et al.* The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. **The Journal of International Medical Research**, v. 45, n. 6, p. 2042, 1 dez. 2017.
- WANG, Y. T. *et al.* Association between apolipoprotein B genetic polymorphism and the risk of calcific aortic stenosis in Chinese subjects, in Xinjiang, China. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 7 mar. 2018.
- WOJCZYNSKI, M. K. *et al.* Apolipoprotein B genetic variants modify the response to fenofibrate: A GOLDN study. **Journal of Lipid Research**, v. 51, n. 11, p. 3316–3323, 1 nov. 2010.
- WU, Y. *et al.* Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome. **PloS one**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2016.
- XAVIER, A. R. *et al.* COVID-19: Clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 1 jan. 2020.
- XIAO, R. *et al.* Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. **Oncotarget**, v. 8, n. 36, p. 60496–60503, 20 fev. 2017.
- XIONG, H. Y. *et al.* The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease. **Science**, v. 347, n. 6218, 9 jan. 2015.
- XU, S. W.; ILYAS, I.; WENG, J. P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 44, n. 4, p. 695–709, 17 out. 2022.
- YADAV, R. *et al.* Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. **Cells**, v. 10, n. 4, p. 821, 6 abr. 2021.
- YANG, H. Y.; JIANG, L. The involvement of long noncoding RNA APOA1-AS in the pathogenesis of preeclampsia. **Human and Experimental Toxicology**, v. 41, 10 jan. 2022.

- YANG, J.; JING, M.; YANG, X. Association between genetic polymorphisms and osteonecrosis in steroid treatment populations: A detailed stratified and dose-response meta-analysis. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 5, 14 maio 2019.
- YAO, S. *et al.* Elevated Serum Levels of Progranulin and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Patients with COVID-19. **Journal of Inflammation Research**, v. 14, p. 4785, 2021.
- YASIN, J. *et al.* Cross-Sectional Association Between Body Fat Composition and Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Children with Overweight/Obesity. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy**, v. 16, p. 483–493, 2023.
- YIN, K. *et al.* Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling via ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 19, n. 9, p. 823–836, 2012.
- YU, J. *et al.* Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 36, n. 10, 1 out. 2022.
- YUAN, S. *et al.* Circulating Lipoprotein Lipids, Apolipoproteins and Ischemic Stroke. **Annals of neurology**, v. 88, n. 6, p. 1229–1236, 1 dez. 2020.
- YUEN, C. K. *et al.* SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 1418–1428, 1 jan. 2020.
- YURDAGUL, A. *et al.* Oxidized LDL induces FAK-dependent RSK signaling to drive NF- κ B activation and VCAM-1 expression. **Journal of cell science**, v. 129, n. 8, p. 1580–1591, 1 abr. 2016.
- ZHANG, M. *et al.* Apolipoprotein A-1 Binding Protein Inhibits Inflammatory Signaling Pathways by Binding to Apolipoprotein A-1 in THP-1 Macrophages. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 82, n. 5, p. 1396–1404, 2018.
- ZHAO, X. N. *et al.* Association between apolipoprotein gene polymorphisms and hyperlipidemia: a meta-analysis. **BMC Genomic Data**, v. 22, n. 1, p. 1–19, 1 dez. 2021.
- ZHAO, Y. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: a study of pathophysiology and interpopulation variability. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1213111, 7 jun. 2023.
- ZHENG, D. *et al.* ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1039241, 1 nov. 2022.
- ZHOU, F. *et al.* Variants in the APOB gene was associated with Ischemic Stroke susceptibility in Chinese Han male population. **Oncotarget**, v. 9, n. 2, p. 2249–2254, 18 dez. 2017.
- ZHU, H.; YU, L.; FENG, L. Association of apolipoprotein B XbaI (rs693) polymorphism and gallstone disease risk based on a comprehensive analysis. **Genes and Environment**, v. 43, n. 1, p. 1–11, 1 dez. 2021.

ZHU, Q. *et al.* Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 as an Inflammation-Related Biomarker of Coronary Slow Flow. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 2, 1 jan. 2023.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA




[Esqueceu a senha?](#) [Cadastre-se](#) v3.8.2

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS DE RISCO DA PROGRESSÃO CLÍNICA E A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS CITOCINAS PRO INFLAMATÓRIA NA IMUNOPATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO COVID-19 DOS PACIENTES ASSISTIDOS NAS UNIDADES SENTINELAS DE PRONTO ATENDIMENTO DA PREFEITURA DE FORTALEZA
Pesquisador Responsável: GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA
Contato Público: GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA
Condições de saúde ou problemas estudados: COVID-19
Descritores CID - Gerais: Síndrome do desconforto respiratório do adulto
 Infecção viral não especificada
 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior
Descritores CID - Específicos: COVID-19, vírus não identificado
 COVID-19, vírus identificado
Descritores CID - da Intervenção: COVID-19, vírus não identificado
 COVID-19, vírus identificado
Data de Aprovação Ética do CEPICONEP: 21/01/2021



— DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
Cidade: FORTALEZA

— DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5054 - Universidade Federal do Ceará PROPESQ - UFC
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Telefone: (85)3366-8344
E-mail: comepe@ufc.br

— CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

— CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado pelo pesquisador Glautemberg de Almeida Viana a participar da pesquisa intitulada: “Estudo dos fatores preditivos de risco da progressão clínica e a influência do polimorfismo genético das citocinas pró inflamatória na imunopatogênese da infecção pelo Covid-19 dos pacientes assistidos nas unidades sentinelas de pronto atendimento da Prefeitura de Fortaleza”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Estudo dos fatores preditivos de risco da progressão clínica e a influência do polimorfismo genético das citocinas pró inflamatória na imunopatogênese da infecção pelo Covid-19 dos pacientes assistidos nas unidades sentinelas de pronto atendimento da Prefeitura de Fortaleza” através de parâmetros hematológico, imunológicos, bioquímicos não tradicionais, sorológicos e genéticos, que tem como objetivo principal buscar por meios que indiquem se o novo coronavírus causa alterações hepática, renais e lipídicas, e se ocorre a influência de polimorfismos gênico de citocinas pró-inflamatórias em pacientes infectados. Será coletado do Sr (a) uma quantidade de 2 tubos de sangue com volume de 5 ml cada e um tubo contendo swab para coleta do conteúdo celular nasal e orofaríngeo. Assim, poderemos analisar se existe diferença na presença de alterações clínicas e laboratoriais em pacientes com casos leves, moderados e graves de Covid-19 e se essas alterações podem agravar o estado de saúde de pessoas que tem o diagnóstico de SARS-CoV-2. Realizaremos uma entrevista de aproximadamente 10 minutos através do uso de um questionário pré-estruturado (Apêndice A) contendo 20 questões. O paciente terá o benefício de obter mais informações laboratoriais sobre seu estado de saúde. O participante poderá se recusar a participar da pesquisa a qualquer momento sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. As informações obtidas na pesquisa não permitirão a identificação do participante, exceto pelos envolvidos na pesquisa. O participante terá acesso às informações obtidas na pesquisa a qualquer momento. Em hipótese alguma o participante receberá pagamento para participar da pesquisa. A realização do procedimento de coleta de sangue, nasal e nasofaringe é simples e será realizada por equipe devidamente treinada, porém existem riscos mínimos de formação de hematoma no local da coleta de sangue e perda de sigilo das informações clínicas e laboratoriais. Em caso de dúvida, poderá comunicar-se com o pesquisador Prof. Dr. Tiago Lima

Sampaio, que reside na rua Padre Sá Leitão, 55. Bairro Henrique Jorge, Fortaleza- CE. Fone: (085) 998857-4473. O participante receberá uma via desse termo de consentimento.

Nome: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Padre Sá Leitão, 55. Bairro Henrique Jorge, Fortaleza- CE

Telefones para contato: (085) 98857- 4473 ou (085) 3366-8263 - 3366-8269

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa Data Assinatura

Nome do pesquisador principal Data Assinatura

Nome do Responsável legal/testemunha Data Assinatura (se aplicável)

Nome do profissional Data Assinatura que aplicou o TCLE

ANEXO C – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO APLICADO AOS PACIENTES

FICHA CLÍNICA PRÉ-ESTRUTURADA		
UAPS:		
Participante:		
Sexo:		
Idade (anos):		
Peso (kg):		
Altura (m):		
Comorbidades	SIM	NÃO
Hipertensão		
Diabetes		
Doença cardiovascular		
Vírus Influenza A/B		
Tumor		
HBV		
Dislipidemia		
Sinais e Sintomas	SIM	NÃO
Febre		
Tosse		
Falta de ar		
Mialgia		
Fadiga		
Dor de cabeça		
Dor no peito		
Diarréia		
Tampão nasal		
Expectoração		
Faringalgia		
Hemoptise		
Perca do Olfato		

Perca do paladar		
Vômito		
Complicações		
	SIM	NÃO
Síndrome Respiratória Aguda Grave		
Choque		
Lesão hepática aguda		
Lesão renal aguda		
Tratamento		
	SIM	NÃO
Oseltamivir		
Terapia antiviral (exceto oseltamivir)		
Terapia antibiótica		
Terapia glicocorticóide		
Inalação de oxigênio		
Ventilação não invasiva		
Ventilação invasiva		
Oxigenação por ventilação extracorpórea		
Terapia hemostática		
Cuidados em UTI		