



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E DO
DESENVOLVIMENTO

Gabriel Vaisam Castro

ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS DO GENE *TERT* COM COVID-19

Florianópolis

2024

Gabriel Vaisam Castro

ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS DO GENE *TERT* COM COVID-19

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana Dal-Ri Lindenau

Florianópolis

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Castro, Gabriel Vaisam
Associação de Variantes Genéticas do Gene TERT com Covid
19 / Gabriel Vaisam Castro ; orientadora, Juliana Dal-Ri
Lindenau, 2024.
101 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento,
Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Biologia Celular e do Desenvolvimento. 2.
Coronavírus. 3. Polimorfismos genéticos. 4. envelhecimento.
I. Lindenau, Juliana Dal-Ri. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Biologia
Celular e do Desenvolvimento. III. Título.

Gabriel Vaisam Castro

Associação de variantes genéticas do gene *TERT* com Covid-19

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 05 de fevereiro de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Dr.(a) Yara Costa Netto Muniz
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Ricardo Castilho Garcez
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr.(a) Maria Luiza Guimarães de Oliveira
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr.(a) Lia Kubelka Fernandes de Carlos Back
Biogenetika

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e Desenvolvimento.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof.(a) Dr.(a) Juliana Dal-Ri Lindenau
Orientador(a)

Florianópolis, 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, por ter me recebido desde à graduação ao mestrado, e por todas as inúmeras oportunidades ao longo desses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), pelo financiamento da minha bolsa de estudo de mestrado e pelos financiamentos dos projetos de pesquisa desenvolvidos no LAPOGE.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento e aos docentes deste programa, pela excelente qualidade de ensino e que contribuíram significativamente para ampliar meu conhecimento científico.

À banca avaliadora, Prof^ª. Dr^ª. Yara Costa Netto Muniz; Prof. Dr. Ricardo Castilho Garcez; Dr^ª. Maria Luiza Guimarães de Oliveira; e Dr^ª. Lia Kubelka Fernandes de Carlos Back, que com sua expertise aceitaram engrandecer esse projeto.

Agradeço à minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Juliana Dal-Ri Lindenau, pelos constantes ensinamentos, paciência, confiança e dedicação. Ademais, por compreender minhas limitações e auxiliar em meu crescimento profissional. Admiro sua competência e profissionalismo.

Aos meus pais, Altemar e Eliane, e irmã, Gabriela por todo o amor e apoio incondicional depositados em mim. Que são meu porto seguro e alicerce na minha formação como ser humano. Que compartilharam cada conquista e me fizeram acreditar que sou capaz de realizar meus sonhos.

Aos meus amigos, Anna, Bianca, Bruna, Carla, Carolina, Eduardo, Gustavo, Luiz, Núbia, Manuel, Mariana, Milena, Monique e Vitória que apesar das adversidades da vida, sempre se fizeram presentes e me deram suporte para seguir em frente.

Aos integrantes do Laboratório de Polimorfismos Genéticos (LAPOGE), por todo acolhimento e auxílio durante essa jornada. Em especial, a Manuela, que foi minha parceira durante todos os anos de iniciação científica, até o final deste mestrado. Sou grato por todo carinho e amizade.

Aos laboratórios parceiros LAMEB e LACERT, por contribuírem no desenvolvimento deste projeto. Especialmente à Nathali e Peterson, por todo o tempo disponibilizado.

A todos os participantes que aceitaram fazer parte deste estudo e que o tornaram possível.

"Prefira afrontar o mundo servindo à sua consciência a afrontar sua consciência servindo ao mundo." (Humberto de Campos)

RESUMO

Introdução: A Covid-19 é considerada um problema global de saúde pública com impactos relevantes de morbidade e mortalidade. Diversos fatores podem estar envolvidos na complexidade dessa patologia, justificando os motivos de tantos quadros clínicos distintos. As evidências encontradas até o momento sugerem que esta seja uma doença emergente associada ao envelhecimento, considerando que sua taxa de letalidade cresce exponencialmente com a idade e com a presença de doenças crônicas. Dessa forma, avaliar variantes genéticas em genes que estejam associados às condições moleculares de envelhecimento, como o caso do gene *TERT*, podem auxiliar na compreensão da sua patogênese. **Objetivo:** Investigar a associação dos polimorfismos funcionais rs2853669 e rs2736100, do gene *TERT*, através de um estudo caso-controle no estado de Santa Catarina, buscando compreender o envolvimento deste polimorfismo na patogênese da doença. **Metodologia:** O estudo foi conduzido analisando o DNA de 280 pacientes com Covid-19 do estado de Santa Catarina, sendo 143 hospitalizados e 137 não hospitalizados. Os dados clínicos dos pacientes foram extraídos dos prontuários médicos ou a partir de um questionário pré-estabelecido. O DNA genômico foi extraído a partir das amostras de sangue periférico ou saliva pelo método de *Salting-Out*. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real, através de sondas de hidrólise, utilizando os ensaios TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética com parecer nº 4.164.291. As análises estatísticas foram realizadas por teste-t, qui-quadrado e regressão logística, adotando um valor de $p < 0,05$ como valor de significância no software SPSS. **Resultados:** O grupo de hospitalizados apresentou maior média de idade ($p = 0,0001$) e de IMC ($p = 0,0001$); maior prevalência de hábitos tabagistas ($p = 0,034$); sexo masculino ($p = 0,003$), tosse seca ($p = 0,0001$); febre ($p = 0,0001$); dispneia ($p = 0,0001$); hipertensão ($p = 0,0001$); diabetes ($p = 0,0001$); obesidade ($p = 0,05$) e cardiopatias ($p = 0,016$). Enquanto o grupo de não hospitalizados apresentou uma maior prevalência de etilismo ($p = 0,0001$); cansaço ($p = 0,0001$); dor de garganta ($p = 0,0001$); dor de cabeça ($p = 0,0001$); colesterol alto ($p = 0,038$); parasitoses ($p = 0,014$); gripes ou resfriados ($p = 0,0001$). Por não se encontrarem em haplótipo, foram avaliadas as associações dos polimorfismos de forma isolada. Para o rs2853669*G encontrou-se associação com: aneurisma, derrames e AVC ($p = 0,026$); gripes ou resfriados ($p = 0,021$); alterações hormonais ($p = 0,004$); tromboembolismo ($p = 0,029$); IMC ($p = 0,024$); e álcool ($p = 0,025$), enquanto que o rs2736100*G apresentou associações com sepse ($p = 0,042$); e aumento no risco de óbito ($p = 0,048$); A faixa etária foi avaliada de forma isolada com as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas e foram encontradas associações com: sexo ($p = 0,001$); IMC ($p = 0,031$); tabagismo ($p < 0,001$); etilismo ($p = 0,003$); número de sintomas ($p = 0,024$); e número de comorbidades ($p < 0,001$). **Conclusão:** Os achados neste trabalho sugerem que os SNP rs2853669 e rs2736100 estão associados com particularidades clínicas da Covid-19. Estas variantes têm sido relatadas como alterando a funcionalidade da telomerase e os comprimento dos telômeros, mas poucos estudos foram realizados com doenças multifatoriais como a Covid-19. Até o presente momento, este é o primeiro estudo a avaliar esses polimorfismos em uma amostra da população brasileira com essa patologia. Mais estudos são necessários para entender o papel desta variante na condição, sua relação com o processo de envelhecimento e os diversos quadros e desfechos clínicos relacionados à Covid-19

Palavras-chave: Coronavírus; polimorfismos genéticos; envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction: Covid-19 is recognized as a global public health issue with significant impacts on morbidity and mortality. Various factors may contribute to the complexity of this pathology, justifying the diverse clinical presentations observed. Current evidence suggests that Covid-19 is an emerging disease associated with aging, given its exponentially increasing fatality rate with age and the presence of chronic diseases predominantly linked to its progression. Thus, exploring genetic variants in genes associated with molecular aging conditions, such as the *TERT* gene, may aid in understanding the disease's pathogenesis. **Objective:** To investigate the association of functional polymorphisms rs2853669 and rs2736100 of the *TERT* gene through a case-control study in the state of Santa Catarina, aiming to comprehend the involvement of these polymorphisms in the disease's pathogenesis. **Methodology:** The study analyzed the DNA of 280 patients with Covid-19 from Santa Catarina, including 143 hospitalized and 137 non-hospitalized individuals. Clinical data were extracted from medical records or a pre-established questionnaire. Genomic DNA was extracted from peripheral blood or saliva samples using the Salting-Out method. Genotyping was performed using real-time PCR with hydrolysis probes, employing TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). All patients provided informed consent, and the project was approved by the ethics committee with approval number 4,164,291. Statistical analyses were conducted using t-tests, chi-square tests, and logistic regression, adopting a significance level of $p < 0.05$ in the SPSS software. **Results:** The hospitalized cohort exhibited a higher mean age ($p = 0.0001$) and BMI ($p = 0.0001$), along with a greater prevalence of smoking ($p = 0.034$), male gender ($p = 0.003$), dry cough ($p = 0.0001$), fever ($p = 0.0001$), dyspnea ($p = 0.0001$), hypertension ($p = 0.0001$), diabetes ($p = 0.0001$), obesity ($p = 0.05$), and cardiac comorbidities ($p = 0.016$). Conversely, the non-hospitalized group displayed a higher prevalence of alcohol consumption ($p = 0.0001$), fatigue ($p = 0.0001$), sore throat ($p = 0.0001$), headache ($p = 0.0001$), elevated cholesterol ($p = 0.038$), parasitic infections ($p = 0.014$), and symptoms resembling cold or flu ($p = 0.0001$). As the polymorphisms were not in haplotype, their associations were evaluated individually. The rs2853669*G variant was associated with aneurysms, strokes, and cerebrovascular accidents ($p = 0.026$), symptoms resembling cold or flu ($p = 0.021$), hormonal imbalances ($p = 0.004$), thromboembolism ($p = 0.029$), BMI ($p = 0.024$), and alcohol consumption ($p = 0.025$). Meanwhile, rs2736100*G showed associations with sepsis ($p = 0.042$) and an increased risk of mortality ($p = 0.048$). Age groups were assessed independently alongside sociodemographic and epidemiological variables, revealing associations with gender ($p = 0.001$), BMI ($p = 0.031$), smoking ($p < 0.001$), alcohol consumption ($p = 0.003$), number of symptoms ($p = 0.024$), and comorbidity burden ($p < 0.001$). **Conclusion:** Findings in this study suggest that the SNP rs2853669 and rs2736100 are associated with clinical peculiarities of Covid-19. These variants have been reported to alter telomerase functionality and telomere length, but few studies have been conducted with multifactorial diseases like Covid-19. To date, this is the first study to assess these polymorphisms in a sample of the Brazilian population with this pathology. Further studies are necessary to understand the role of this variant in this condition, its relation to the aging process, and the various clinical presentations and outcomes related to Covid-19.

Keywords: Coronavirus; genetic polymorphisms; aging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do complexo telômero-telomerase.....	20
Figura 2. Representação do modelo de regulação dos telômeros e biogênese da telomerase.	22
Figura 3. Representação esquemática do gene <i>TERT</i> e seu transcrito.	24
Figura 4. Sítios da região promotora do gene <i>TERT</i> ligados aos fatores de transcrição.	25
Figura 5. Representação de possíveis vias de interação com o gene <i>TERT</i>	26
Figura 6. Representação esquemática dos polimorfismos de interesse presentes no gene <i>TERT</i>	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sequências das sondas específicas referentes aos polimorfismos rs2736100 e rs2853669.	35
Tabela 2. Componentes utilizados durante uma reação de qPCR	36
Tabela 3. Programa de ciclagem da qPCR	36
Tabela 4. Distribuição das frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos rs2736100 e rs2853669 em pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.	39
Tabela 5. Caracterização amostral das variáveis sociodemográficas e epidemiológicas entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.	40
Tabela 6. Caracterização clínica entre os pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.	41
Tabela 7. Análise das variantes genéticas do gene TERT entre os grupos de hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.	42
Tabela 8. Relação entre os polimorfismos e as variáveis clínicas.	43
Tabela 9. Relação entre as variantes genéticas e os desfechos clínicos para o grupo de pacientes hospitalizados com Covid-19.	44
Tabela 10. Relação entre as variantes genéticas e as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas.	46
Tabela 11. Relação entre faixa etária e as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas. ...	48
Tabela 12. Associação entre o polimorfismo rs2736100, idade e desfecho clínico através de regressão logística multivariada.	50
Tabela 13. Associação entre o polimorfismo rs2853669, idade e desfecho clínico através de regressão logística multivariada.	53
Tabela 14. Associação entre o polimorfismo rs2736100, idade e comorbidades clínicas através de regressão logística multivariada.	56
Tabela 15. Associação entre o polimorfismo rs2853669, idade e comorbidades clínicas através de regressão logística multivariada.	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CTC1	Componente do Complexo de Replicação Telomérica 1
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EHW	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
GAR1	Ribonucleoproteína GAR1
GWAS	Estudos de Associação do Amplo Genoma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HPV	Vírus do Papiloma Humano
hTR	RNA da Telomerase Humana
IFNRA2	Receptor de Interferon Alfa-Beta
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
mRNA	RNA mensageiro
NAF1	Fator Nuclear de Ligação à Ribonucleoproteína 10
NHP2	Nucleoproteína NHP2
NOP10	Proteína Nucleolar 10
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAPD5	Nucleotidiltransferase Terminal 4B
PARN	Polinuclease Específica Poli-A
POT1	Proteína de Proteção dos Telômeros 1
RNA	Ácido Ribonucleico
RNP	Ribonucleoproteína
RTEL1	Helicase Reguladora do Alongamento de Telômeros 1
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único

TCAB1	Proteína dos Corpos de Cajal da Telomerase 1
TERT	Transcriptase Reversa da Polimerase
TERC	Componente da RNA Telomerase
TIN2	Fator de Interação Nuclear 2
TFR1	Fator de Ligação à Repetição Telomérica 1
TFR2	Fator de Ligação à Repetição Telomérica 2
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina 2
TPP1	Tripeptidil-Peptidase 1
TYK2	Tirosina-Quinase 2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	ASPECTOS DA COVID-19	14
1.2	FATORES RELACIONADOS À COVID-19	15
1.2.1	Fatores ambientais.....	16
1.2.2	Fatores genéticos.....	16
1.2.2.1	Envelhecimento e Covid-19	17
1.3	REGULAÇÃO DE TELÔMEROS E A TELOMERASE	18
1.4	GENE <i>TERT</i> E SEU CONTEXTO GENÔMICO	23
1.4.1	Polimorfismos de nucleotídeo único no gene <i>TERT</i>	26
1.4.2	Polimorfismo de nucleotídeo único – rs2736100.....	27
1.4.3	Polimorfismo de nucleotídeo único – rs2853669.....	28
2	JUSTIFICATIVA	30
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL.....	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	33
4.2	CARACTERIZAÇÃO AMOSTRAL.....	33
4.3	COLETA, EXTRAÇÃO E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS	34
4.3.1	Coleta de Saliva e extração de DNA do grupo 1	34
4.3.2	Coleta de sangue e extração de DNA do grupo 2.....	34
4.4	GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS	35
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5	RESULTADOS	38
5.1	EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG	38
5.2	CARACTERIZAÇÃO AMOSTRAL.....	39
6	DISCUSSÃO	61
6.1	VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E EPIDEMIOLÓGICAS	61
6.2	VARIÁVEIS CLÍNICAS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS	64
6.3	ANÁLISE POR REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA.....	66
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS DA COVID-19

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Covid-19 (do inglês, *Coronavrius Disease* 2019) como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e em março deste mesmo ano foi caracterizada como um evento pandêmico (WHO, 2020).

Os dados globais levantados pela OMS indicam que até dezembro de 2023, mais de 770 milhões de casos foram relatados e pelo menos 6,98 milhões de pessoas vieram a óbito. A população brasileira apresentou mais de 37 milhões de casos e pouco mais de 700 mil mortes, sendo considerado um dos países com mais indivíduos acometidos pela doença (WHO, 2023).

A pandemia da Covid-19 foi causada por um vírus de genoma de RNA, pertencente à família *Coronaviridae* (CoV). Essa família de vírus é conhecida desde meados dos anos 60, sendo considerada uma causa comum de infecções respiratórias brandas e moderadas de curta duração. Entretanto, algumas formas mais raras e graves foram detectadas, entre elas a síndrome respiratória aguda grave ou SARS (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) e a síndrome respiratória do oriente médio ou MERS (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*). Ambas apresentaram alta taxas de mortalidade e foram detectadas pela primeira vez em 2003 e 2012, respectivamente (LIU, J. *et al.*, 2020).

O vírus responsável pela Covid-19 teve sua origem derivada de um ancestral comum, chamado de SARS-CoV e foi nomeado como SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), devido à sua elevada homologia. O SARS-CoV-2 teve sua primeira identificação em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. As análises moleculares e filogenéticas sugerem que a transmissão para os seres humanos tenha ocorrido através de um hospedeiro intermediário que não pôde ser identificado (LU, R. *et al.*, 2020; SHEREEN *et al.*, 2020).

A família *Coronaviridae* apresenta quatro principais gêneros, entre eles: alfa-coronavírus, beta-coronavírus, gama-coronavírus e delta-coronavírus e mais de 40 espécies (WU *et al.*, 2020). No Brasil, as principais variantes encontradas foram advindas das linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33 que tiveram sua prevalência identificada até outubro de 2020. Após esse período, duas outras variantes originadas em território nacional foram descritas como derivadas da B.1.1.28, sendo elas a P.1 e P.2. Essas variantes correspondem a pelo menos 75% das infecções até o primeiro semestre de 2021 (MICHELON, 2021).

A transmissão da Covid-19, entre seres humanos, se dá através das vias aéreas superiores. A partir do momento de infecção das células pulmonares, o SARS-CoV-2 induz uma resposta imunológica que resulta na inflamação dos alvéolos pulmonares. Essa resposta inflamatória é atribuída à linfopenia devido à infecção dos linfócitos-T e da apoptose linfocítica. Por consequência, ocorre a obstrução dos alvéolos afetados, que pode acarretar quadros de pneumonia e em casos mais graves, o paciente desenvolve o quadro de SARS. Esta condição está associada a diversos fatores de infecção, como: sistema imune e fisiologia do hospedeiro; e o número e grau de alvéolos pulmonares obstruídos (ARCANJO *et al.*, 2021).

Com relação a disseminação do vírus da Covid-19, tem-se que seu período de incubação pode variar de 4 a 14 dias, mas na grande maioria dos casos ocorre entre os primeiro 5 dias após a exposição. Após a infecção, o vírus pode ser detectado em períodos superiores a 10 dias nas formas mais graves da doença. Dessa forma, justifica-se o isolamento dos indivíduos que apresentavam resultados positivos nos testes de diagnóstico (CASTRO-DE-ARAÚJO *et al.*, 2020).

Apesar dos principais quadros de infecção pelo SARS-CoV-2 estarem associados precocemente ao sistema respiratório, outros sistemas também podem ser acometidos como: gastrointestinal, renal, cardiovascular e tegumentar. A Covid-19 apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que pode abranger desde sintomas leves como febre, dores musculares, fadiga, tosse seca, à sintomas graves como choque séptico e falência múltipla de órgãos. A maioria dos indivíduos infectados desenvolve a doença em suas formas mais brandas, entretanto em casos mais raros, os indivíduos desenvolvem as condições mais críticas da doença, necessitando de atenção médica especializada e até mesmo intubação (ALIMOHAMADI *et al.*, 2020; BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020).

1.2 FATORES RELACIONADOS À COVID-19

Apesar da etiologia da Covid-19 estar elucidada na literatura, ainda são necessários estudos para esclarecer totalmente os mecanismos envolvidos na patogênese e na fisiopatologia da doença. As evidências sugerem que diversos fatores podem estar envolvidos na complexidade das gravidades dessa doença, que justificam os motivos pelas quais pessoas dentro de um mesmo grupo apresentam sintomas clínicos distintos. Dessa forma, acredita-se que os sintomas mais severos da doença estejam associadas a indivíduos geneticamente suscetíveis, e expostos a determinados fatores ambientais (ABDELZAHER *et al.*, 2020; NIEMI; DALY; GANNA, 2022).

1.2.1 Fatores ambientais

Diversos fatores estão relacionados com as diferentes gravidades da Covid-19. Dados de estudos envolvendo coortes clínicas com pacientes hospitalizados apontam que entre os principais fatores de risco para as condições mais graves da doença, estão: ser do sexo masculino; possuir alguma comorbidade clínica, e apresentar idade avançada (acima de 60 anos). Além disso, hábitos de vida, cepas virais e uma maior exposição ao vírus também impactam na susceptibilidade à infecção e progressão clínica doença (GUPTA *et al.*, 2022).

As evidências encontradas, sugerem que a Covid-19 é uma doença emergente associada ao envelhecimento. Esta questão é atribuída às taxas de letalidade crescerem exponencialmente com a idade e estarem associadas à doenças crônicas majoritariamente relacionadas ao aumento da faixa etária, sendo considerados fatores de pior prognóstico nesses pacientes (CHEN *et al.*, 2021b; FILHO *et al.*, 2021).

1.2.2 Fatores genéticos

É de conhecimento que as doenças infecciosas evoluíram em paralelo com a história da humanidade a partir de uma complexa interação entre os mecanismos inerentes ao hospedeiro e aos agentes infecciosos. Estudos envolvendo herdabilidade, forneceram as primeiras linhas de evidências demonstrando que partes dessas diferenças interindividuais têm raiz no perfil genético do hospedeiro (ALBRIGHT *et al.*, 2008; FAUCI; MORENS, 2012).

A Covid-19 como uma enfermidade recente de alcance global abre portas inéditas para explorar determinantes genéticos subjacentes a essa infecção. Dessa forma, é oportuno conduzir uma análise da influência dos fatores genéticos sobre a suscetibilidade e os desdobramentos clínicos dessa condição (DI MARIA *et al.*, 2020).

Diferentes análises vêm demonstrando que determinados genes podem apresentar um papel fundamental no desenvolvimento da Covid-19. Dentre eles, destaca-se o *ACE2*, essencial para a entrada do vírus na célula dos hospedeiros; *TMPRSS2* participando na ativação viral após entrada nas células; *HLA* tendo influência na resposta imunológica; e genes que atuam na resposta inflamatória como *IFNRA2* e *TYK2*. Entretanto, somente estes genes, não explicam os complexos fenótipos resultantes da infecção pelo SARS-CoV-2 (VELAVAN *et al.*, 2021). Dessa forma, estudos de variantes genéticas vêm sendo amplamente realizados com o objetivo

de esclarecer mecanismos relacionados a susceptibilidade à infecção, progressão e severidade da doença, aos sintomas relacionados à patologia e na manifestação fenotípica apresentados após a infecção viral (NIEMI; DALY; GANNA, 2022).

Polimorfismos genéticos, são variações na sequência de DNA que ocorrem com uma frequência superior a 1% na população. Os polimorfismos de nucleotídeo único ou SNP (do inglês *single nucleotide polymorphism*), consistem em uma substituição pontual de um único nucleotídeo e são o tipo mais comum de polimorfismo (BHARATI, 2022).

O papel funcional dos SNP em regiões codificadoras pode ser avaliado pela investigação dos produtos gênicos formados. Entretanto, a maioria dos SNP estão localizadas nas regiões não codificadoras e analisar suas implicações ainda é um desafio. Sabe-se que os SNP podem influenciar na regulação gênica; na estrutura, estabilidade e expressão do RNA; na modulação de proteínas; *splicing* alternativo; e em sequências alvo de microRNA. Assim, a identificação de SNP e a análise de seus efeitos podem acarretar em uma melhor compreensão da função de diferentes genes e de seu impacto na saúde humana, como pode ser visto na contribuição à susceptibilidade e resistência às doenças infecciosas (ELLEGREN; GALTIER, 2016; NOGALES; L. DEDIEGO, 2019).

As evidências demonstram que diversos polimorfismos genéticos estão associados às gravidades mais críticas da Covid-19, assim como a diferentes desfechos clínicos e condições clínicas específicas. Entretanto, apesar da idade biológica ser o principal fator de risco para a doença, há poucos marcadores avaliados em genes que possam apresentar uma relação com o envelhecimento celular. (CHEN *et al.*, 2021b; NIEMI *et al.*, 2021; PAIRO-CASTINEIRA *et al.*, 2023).

1.2.2.1 Envelhecimento e Covid-19

Por todo o globo, foram visíveis os impactos causados na população decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2. Os indivíduos que apresentaram piores prognósticos foram identificados como aqueles que apresentavam uma faixa etária mais elevada. A presença de comorbidades crônicas associadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares, também são consideradas fatores de risco para quadros clínicos mais graves nos indivíduos acometidos pela doença. Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 causa danos ao endotélio e promove uma aceleração no desgaste vascular, além disso, estudos fisiológicos demonstram que a vasculatura sofre modificações bioquímicas e remodelação estrutural com o avanço da idade biológica. Dessa forma, pacientes com condições cardiovasculares previamente existentes, podem

apresentar piores desfechos clínicos para a doença. Dentro desse contexto, diferentes comorbidades podem contribuir de forma aditiva para um pior prognóstico dos pacientes (BADARAS; LAUČYTĖ-CIBULSKIENĖ, 2023; CHEN *et al.*, 2021a).

Algumas hipóteses relacionam o comprometimento da resposta imunológica e a susceptibilidade a infecção pelo vírus à idade do indivíduo. Além disso, a diminuição da reserva fisiológica pode estar associada com a idade nos diferentes sistemas orgânicos, que pode contribuir para uma maior vulnerabilidade. Essas condições, em conjunto, podem levar à quadros de Covid-19 desproporcionalmente mais graves e a uma maior taxa de letalidade em idosos (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

Sabe-se que o envelhecimento em todos os tecidos está ligado a senescência celular, que pode ser desencadeada por diversos fatores extrínsecos e intrínsecos. Além disso, as células senescentes afetam diretamente a homeostase dos tecidos, interferem diretamente na função dos órgãos e afetam diretamente o ambiente celular. Estudos recentes relacionaram o comprimento telomérico a riscos mais elevados no desenvolvimento de patologias mais graves associados à Covid-19, além de terem associado um menor comprimento às diferentes gravidades da doença (MAHMOODPOOR *et al.*, 2023).

Apesar do envelhecimento ser um importante fator de risco para a Covid-19, o papel exato da senescência na doença ainda não está totalmente esclarecido. Dessa forma, mais estudos são necessários para explorar os mecanismos envolvidos e elucidar os possíveis fatores biológicos que possam contribuir para a imunossenescência particularmente no contexto da idade avançada. Além disso, até o presente momento, não existem biomarcadores efetivos relacionados ao envelhecimento que foram utilizados para fins de estratificação de risco de gravidade para os pacientes com Covid-19 (LYNCH *et al.*, 2021; SCHMITT *et al.*, 2023)

Por esse motivo, se faz necessário maiores investigações acerca do envolvimento de marcadores de envelhecimento, como os telômeros, e seu papel no contexto do relógio biológico, além de polimorfismos que possam estar relacionadas com a sua regulação.

1.3 REGULAÇÃO DE TELÔMEROS E A TELOMERASE

Os telômeros são complexos nucleoproteicos constituídos de DNA repetitivos não codificantes, e estão localizados nas extremidades dos cromossomos. Em vertebrados, são formados por uma estrutura hexamérica altamente conservada em *tandem* (TTAGGG). Sua conformação apresenta uma porção terminal 3' rica em repetições G e é mais alongada do que

a fita antiparalela 5', por consequência de uma formação em *loop* em sua porção terminal (LU, W. *et al.*, 2013; TURNER; VASU; GRIFFIN, 2019).

As regiões teloméricas estão estruturadas em uma conformação tridimensional de alça, chamada de *T-loop*, que é formada a partir de um complexo de proteínas especializadas chamadas de *Shelterin* que se ligam ao DNA telomérico. Essa configuração em *loop* nos terminais extremos do DNA telomérico produz uma saliência de fita simples rica em guanina. A saliência invade a fita dupla do DNA, garantindo que as extremidades dos telômeros sejam alocadas internamente dentro dessa estrutura e atuam como bloqueadores de ligações de fatores de reparo (BLASCO, 2005; GIARDINI *et al.*, 2014). A representação do *loop* e dos componentes envolvidos estão apresentados na Figura 1.

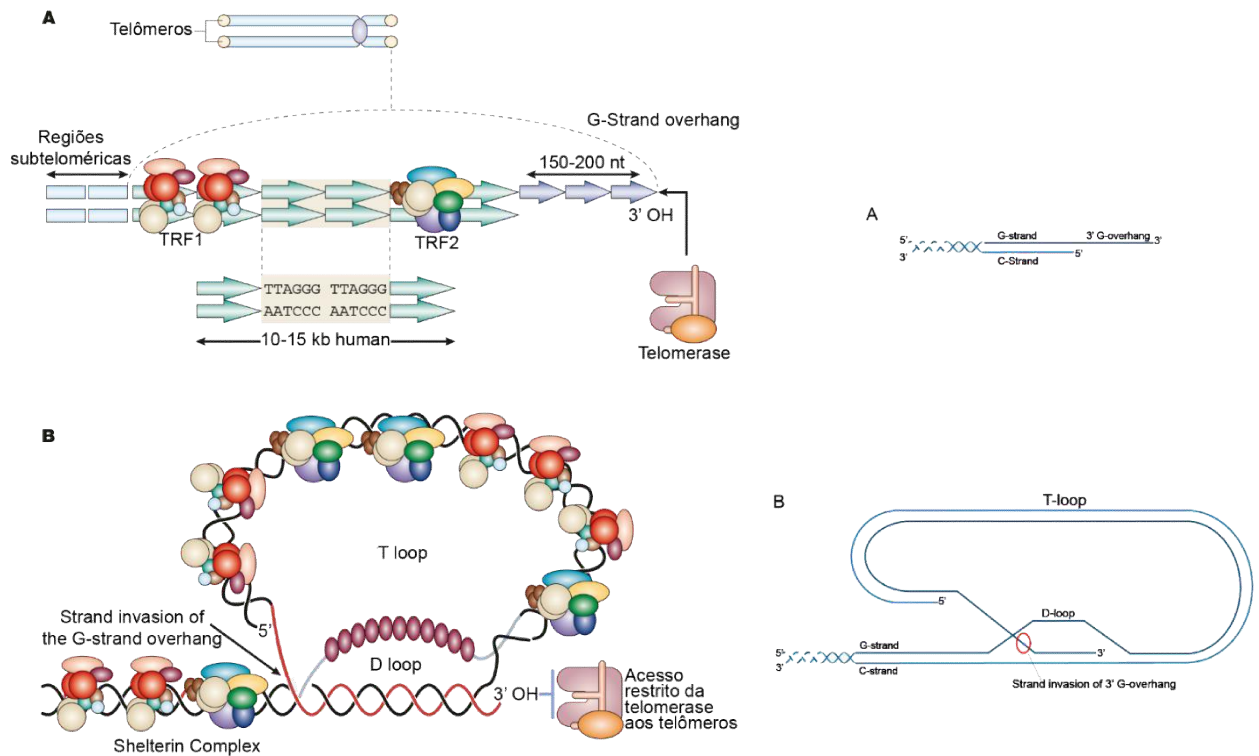
Os telômeros têm como principais funções proteger as terminações dos cromossomos da maquinaria de resposta a danos no DNA a cada vez que este é replicado, sendo essencial para manter intacta a parte codificante e prevenir a instabilidade genômica. Além disso, também previnem a fusão entre cromossomos vizinhos, atuam na regulação da expressão gênica e servem como relógio molecular que controla a capacidade replicativa das células e sua entrada no estado de senescência (BLACKBURN, 2000; BLACKBURN; EPEL; LIN, 2015; GASPAR *et al.*, 2018)

As sucessivas divisões celulares ocasionam um sutil encurtamento dos telômeros a cada ciclo, pois a principal enzima que atua na replicação semiconservativa do DNA, chamada de DNA polimerase, liga-se a uma sequência específica da molécula de DNA e replica o material genético da região ancorada em diante. A DNA polimerase que sintetiza o DNA na direção 5'-3' replica de forma incompleta a fita descontínua causando a redução gradual dos telômeros (LEVY *et al.*, 1992; ROAKE; ARTANDI, 2020).

As questões envolvidas com a replicação incompleta da fita descontínua de DNA foram parcialmente solucionadas com a descoberta da telomerase. Esta, por sua vez, é um complexo de ribonucleoproteína (RNP), formado por um núcleo catalítico composto pela transcriptase reversa da telomerase (TERT) e um RNA não-codificador, chamado de componente de RNA telomerase (TERC) ou RNA da telomerase humana (hTR). O TERC é uma parte integral e essencial da enzima, que contém uma sequência curta que é copiada pela telomerase durante a replicação dos telômeros. A telomerase tem atividade de transcriptase reversa e atua como modelo para a adição de repetições teloméricas nas extremidades cromossômicas impedindo seu encurtamento. Apesar destas duas estruturas serem primordiais para a telomerase, estima-se que pelo menos 32 outras proteínas estejam envolvidas na sua

regulação (CONG; WRIGHT; SHAY, 2002; ZVEREVA; SHCHERBAKOVA; DONTSOVA, 2010).

Figura 1. Representação do complexo telômero-telomerase



Legenda: A') Os telômeros humanos contém uma fita dupla de DNA composta por sequências de DNA repetitivos em *tandem* (TTAGGG). Apresentam uma saliência de fita simples rica em G que compreendem entre 150 e 200 nucleotídeos (representadas pelas setas azuis). A telomerase reconhece a região 3' pela presença do OH no final da cadeia G, levando ao alongamento da região telomérica. Em conjunto, os fatores de repetição de telômeros (*TRF1* e *TRF2*) formam o *Shelterin complex*. A'') Representação linear da cadeia G e cadeia C. B') Representação do telômero na conformação de T-Loop. A invasão da fita pela vertente da cadeia G está destacada em vermelho. Essa conformação impede o acesso direto da telomerase à região OH na região 3' na extremidade do cromossomo. B'') Representação linear da conformação em T-Loop. **Fonte:** Imagem adaptada de (BLASCO, 2005; GIARDINI *et al.*, 2014).

Em eucariotos unicelulares a presença da telomerase é expressa continuamente para garantir a viabilidade e divisão celular a longo prazo. Em seres humanos, a expressão da telomerase é restrita a alguns tipos celulares, sendo ativa em células de linhagem germinativa e células progenitoras e limitada em quase todas as demais células somáticas diferenciadas (ROAKE; ARTANDI, 2020).

Na maioria das células somáticas não há regeneração da sequência telomérica perdida a cada replicação. Desta forma, com a redução progressiva dos telômeros, chegará o momento

em que não ocorrerá mais a replicação dos cromossomos, resultando na parada permanente do ciclo celular, também chamada de senescência replicativa. Nesse estágio, a célula senescente ativa uma resposta de lesões ao DNA, levando à morte celular por apoptose (MAICHER; KASTNER; LUKE, 2012; WANG; ZHAO; LU, 2015). O principal grupo de células somáticas em que a atividade da telomerase ocorre são nos linfócitos, entretanto também estão ativas em células que fazem mitose periodicamente, como em células da camada basal proliferativa da pele, no tecido endometrial, em zonas de criptas intersticiais e em folículos pilosos (LEÃO *et al.*, 2018; PESTANA *et al.*, 2017).

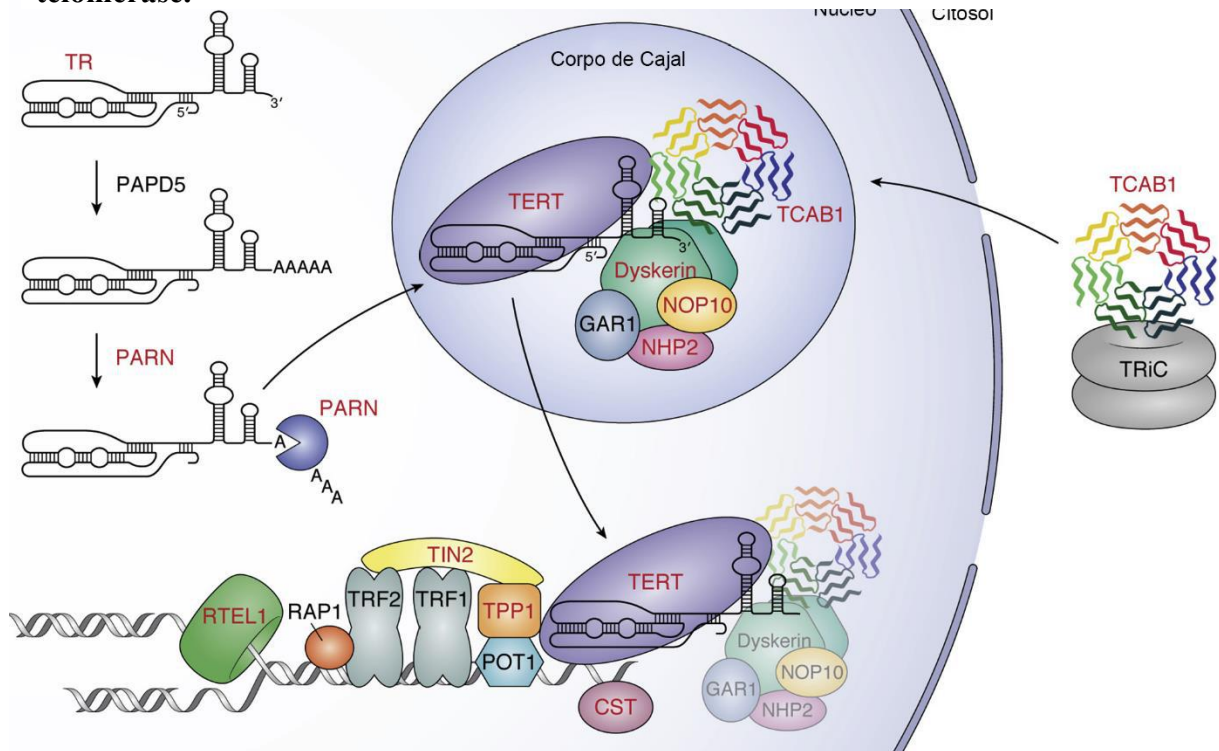
A telomerase está relacionada diretamente com o processo de envelhecimento celular e consequentemente com o relógio biológico. Evidências demonstram que a expressão da telomerase é extremamente baixa na maioria das células somáticas humanas normais, entretanto vem sendo associada a diversos tipos de cânceres e outras doenças (BLASCO, 2005; GUTERRES; VILLANUEVA, 2021).

Além da telomerase, o encurtamento gradual dos telômeros também está associado ao processo de envelhecimento biológico e a diferentes patologias, como por exemplo: foi demonstrado ser um fator de risco para o desenvolvimento de câncer (BLASCO, 2005; SHAY, 2017); apresenta maior incidência em doença arterial coronariana (BHATTACHARYYA *et al.*, 2017; OGAMI *et al.*, 2004); está relacionado com maiores riscos de mortalidade em indivíduos com hipertensão (MA, L.; LI; WANG, 2015; TELLECHEA; PIROLA, 2016) e doenças infecciosas virais, como o HIV (GONZALEZ-SERNA *et al.*, 2017; ZANET *et al.*, 2014).

A relação entre infecções virais e o comprimento telomérico não é propriamente recente. Um estudo proposto por COHEN *et al.*, 2013, demonstrou que uma população adulta exposta ao Rhinovírus-39, apresentou uma redução do comprimento dos telômeros em células mononucleares do sangue periférico e de outros subconjuntos de linfócitos, além de estarem associados a um aumento da probabilidade de infecções respiratórias superiores.

Diversos genes foram descritos na regulação dos telômeros e na biogênese da telomerase. Entre eles pode-se citar os que atuam no processamento e montagem da telomerase (*TERT*, *NOPI0*, *NAF1* e *TCAB1*); que fazem parte do *Shelterin complex*, ligando diretamente ao DNA telomérico (*TRF1*, *TRF2*, *POT1*, *TIN2*, e *TPP1*); e que atuam na replicação dos telômeros (*RTEL1* e *CTC1*) (GRILL; NANDAKUMAR, 2021). A interação entre esses genes e seus locais de regulação estão demonstrados na figura 2.

Figura 2. Representação do modelo de regulação dos telômeros e biogênese da telomerase.



Legenda: A proteína *TCAB1* está ligada ao TRiC no citosol, antes de migrar para dentro do núcleo e localizar os corpos de Cajal, estes, por sua vez, apresentam diversos fatores envolvidos no *splicing* do pré-mRNA; processamento do pré-rRNA e maturação de pré-mRNA para histonas, assim como fatores de transcrição para RNA polimerases I, II e III; e RNA telomerase. A subunidade de *TR* é processada através de *PAPD5* e *PARN*, antes de encontrar os corpos de Cajal. A holoenzima da telomerase (*TERT*, *TR*, *Dyskerin*, *NHP2*, *NOP10*, *GAR1*, e *TCAB1*) é montada dentro dos corpos de Cajal antes de ser recrutada para os telômeros através de uma proteína (*TPP1*) que forma o *Shelterin complex*. A proteína (*TIN2*) liga-se à *TPP1*, *TRF1* e *TRF2*. O complexo *CST*, que atua na manutenção do genoma, está representado no DNA telomérico de fita simples recém-sintetizado e a proteína *RTEL1* é uma helicase responsável por desenrolar o DNA durante a forquilha de replicação. **Fonte:** Imagem adaptada de (GRILL; NANDAKUMAR, 2021)

Alterações em genes que regulam o comprimento dos telômeros e sua homeostasia podem levar ao desenvolvimento de diversas doenças, chamadas de telomeropatias. Estudos mostram que alterações nesses genes estão associados ao envelhecimento precoce e ao aumento do risco de câncer, além de que podem contribuir em alterações de vias metabólicas presentes em algumas infecções virais como HPV, Hepatite B, HIV e Epstein-Barr. Além disso, mutações nos genes de regulação das estruturas dos telômeros ou da telomerase vêm sendo identificados e relacionados com a redução da atividade da telomerase e o aceleração do encurtamento telomérico. (CELEGHIN *et al.*, 2016; HORIKAWA; MICHISHITA; BARRETT, 2004; NAVASHENQA *et al.*, 2019; SALIMI-JEDA *et al.*, 2021).

No contexto da Covid-19, uma relação entre o comprimento dos telômeros e a gravidade da doença vêm sendo estabelecida. Estudos demonstraram que indivíduos com as gravidades mais severas podem estar relacionados com a presença de menores comprimentos teloméricos, entretanto, ainda há uma divergência quanto a essas informações na literatura (AVIV, 2020; JIANG *et al.*, 2022). Sabe-se que a Covid-19 é influenciada por uma série de fatores que incluem, idade, estado de saúde prévio, comorbidades clínicas e resposta imunológica do paciente. Essas diferentes condições biológicas dificultam no diagnóstico através de um único marcador, sendo necessárias mais investigações a respeito de sua regulação (FROIDURE *et al.*, 2020; MAHMOODPOOR *et al.*, 2023).

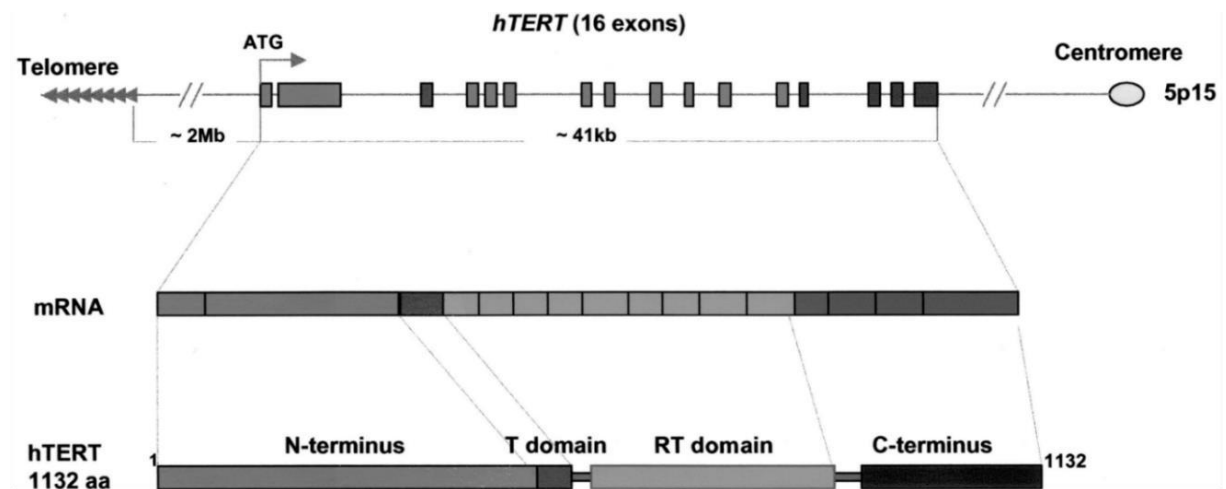
Por esse motivo, estudos de associação do amplo genoma ou GWAS (do inglês *genome-wide association studies*) vêm buscando polimorfismos de interesse em genes que possam contribuir para a gravidade ou suscetibilidade da Covid-19 (NIEMI *et al.*, 2021). Dentro desse contexto, como a idade avançada pode ser um dos principais fatores para a gravidade da doença, é de interesse investigar marcadores relacionados ao envelhecimento, como no caso dos telômeros. Dessa forma, polimorfismos em genes que atuam na regulação dos telômeros e da funcionabilidade da telomerase podem alterar sua expressão ou modulação, causando uma perda ou ganho da função destas e de genes alvos (WAN *et al.*, 2021).

1.4 GENE *TERT* E SEU CONTEXTO GENÔMICO

Em humanos, o gene *TERT* ou *hTERT* está localizado no braço curto do cromossomo 5, na posição 15.33 (5p15.33). Esse gene apresenta 16 éxons e 15 íntrons, totalizando 42kb de comprimento e conta com um núcleo promotor de 260 pares de base. Até o momento, foram descritos pelo menos 4 isoformas possíveis para seu transcrito e 2 proteicas (DRATWA *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2019).

O produto do gene *TERT* resulta na formação de um dímero, que atua dentro da holoenzima da telomerase e consiste em três regiões principais: a extensão N-terminal que é constituída pelos domínios N-terminal e ligação da telomerase ao RNA; região de domínio central da atividade catalítica da transcriptase reversa; e a extensão C-Terminal. (COLEBATCH; DOBROVIC; COOPER, 2019; HAFEZI; BERCOFF, 2020). O gene e suas regiões principais estão demonstradas na figura 3.

Figura 3. Representação esquemática do gene *TERT* e seu transcrito.



Legenda: Representação do gene *TERT* apresentando as regiões de éxon e íntron, seu mRNA funcional e os domínios principais do gene. **Fonte:** Adaptado de (CONG; WRIGHT; SHAY, 2002).

Apesar da atividade deste gene ser regulada em níveis transcricionais, sua regulação também pode ocorrer por meio de splicing, modificações pós-traducionais ou tráfego intracelular (HUKEZALIE; WONG, 2013). A regulação deste gene é um processo multifatorial que ainda não está totalmente esclarecido. Diversos mecanismos vêm sendo investigados com o objetivo de elucidar essas questões, entre eles: mutações na região promotora; alterações na metilação da região promotora do DNA; remodelação da cromatina; alteração do número de cópias; e splicing alternativo (GASPAR *et al.*, 2018).

Uma das principais funções desta proteína é a manutenção do comprimento dos telômeros, mantendo a integridade da informação genética de sequências conservadas nas extremidades teloméricas (YIK *et al.*, 2021). Além disso, a expressão do mRNA desse gene é altamente controlada e está diretamente associada à atividade da telomerase, sendo um dos principais determinantes de sua funcionabilidade (LEÃO *et al.*, 2018).

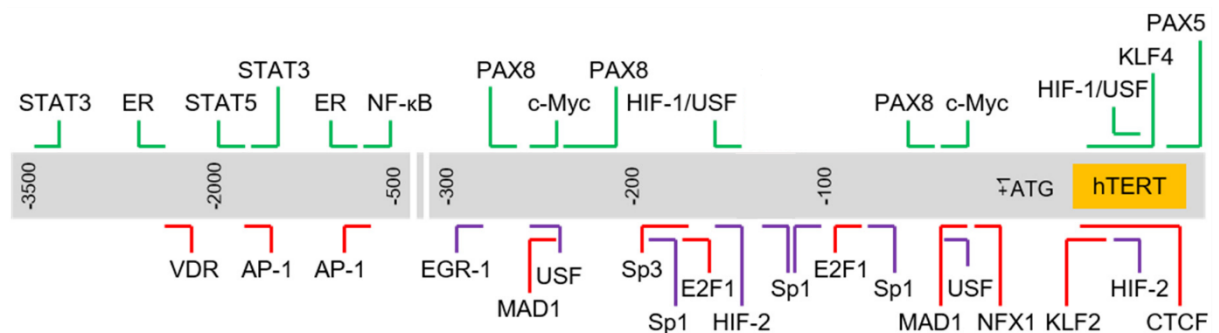
Apesar das funções estarem intimamente relacionadas com os telômeros, outras contribuições também foram descritas, entre elas: regulação de mecanismos-chave para sobrevivência das células, como expressão gênica, vias de transdução de sinais, metabolismo mitocondrial e resposta ao estresse. Além disso, nem sempre a atividade catalítica pela telomerase é necessária para a execução dessas funções. Embora o local de atuação do gene *TERT* seja primordialmente nuclear, também pode atuar em regiões citoplasmáticas e mitocondriais (HEIDENREICH; KUMAR, 2017; ROMANIUK *et al.*, 2019).

A regulação do gene *hTERT* é modulada por diversos fatores. A região promotora desse gene é altamente dinâmica, pois apresenta uma sequência rica de CG e E-boxes

(DANIEL; PEEK; TOLLEFSBOL, 2012). A presença dessas sequências, torna a região promotora desse gene um excelente alvo para diversos fatores de transcrição que podem atuar de forma ativadora ou repressora do gene. Entretanto, por ser um gene fundamental, sua transcrição é modulada de maneira dependente do contexto através de uma rede regulatória que envolve fatores de controles genéticos e epigenéticos (RAMLEE *et al.*, 2016). A figura 4 representa alguns fatores de transcrição relacionados a região promotora do gene.

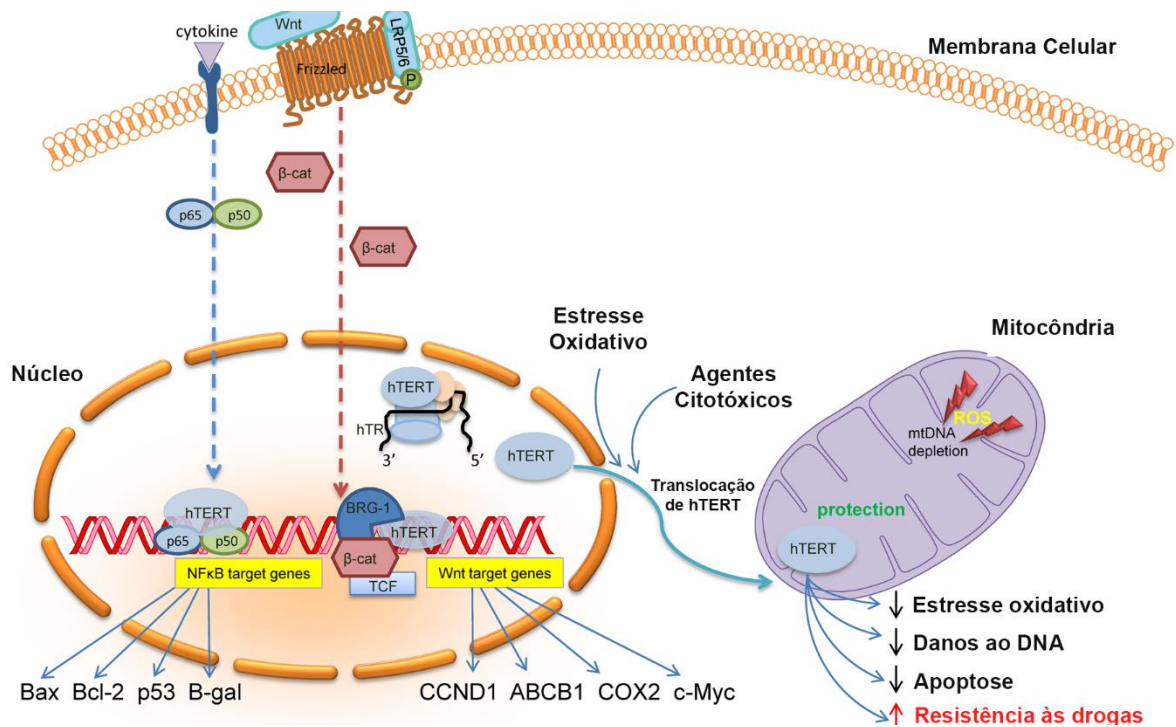
Esse gene atua em conjunto com outros genes na regulação de diversas vias metabólicas e modulando sua expressão. Entre as identificadas, pode-se citar vias de eliminação de estresse oxidativo nas mitocôndrias; vias de Wnt/ β -catenina modulando a proliferação, renovação de células-tronco, regulação da sobrevivência celular, adesão e migração; vias de NF- κ B e p53 na regulação da inflamação, resistência a apoptose e proliferação celular; e em vias de resistência à radiação ionizante através da configuração da cromatina e do reparo de DNA (ROMANIUK *et al.*, 2019). A disposição dessas vias está representada na figura 5.

Figura 4. Sítios da região promotora do gene *TERT* ligados aos fatores de transcrição.



Legenda: A região promotora está sendo representada na cor cinza, e vai de 3.5kb à montante até 100bp à jusante. O local de início da transcrição tem como referência o “+1ATG”. As linhas localizadas acima e abaixo da barra cinza representam os fatores de transcrição no local aproximado do seu sítio de ligação. As linhas verdes representam fatores de ativação, em vermelho os fatores de repressão e em roxo com funções duplas. **Fonte:** Imagem adaptada de (RAMLEE *et al.*, 2016).

Figura 5. Representação de possíveis vias de interação com o gene *TERT*.



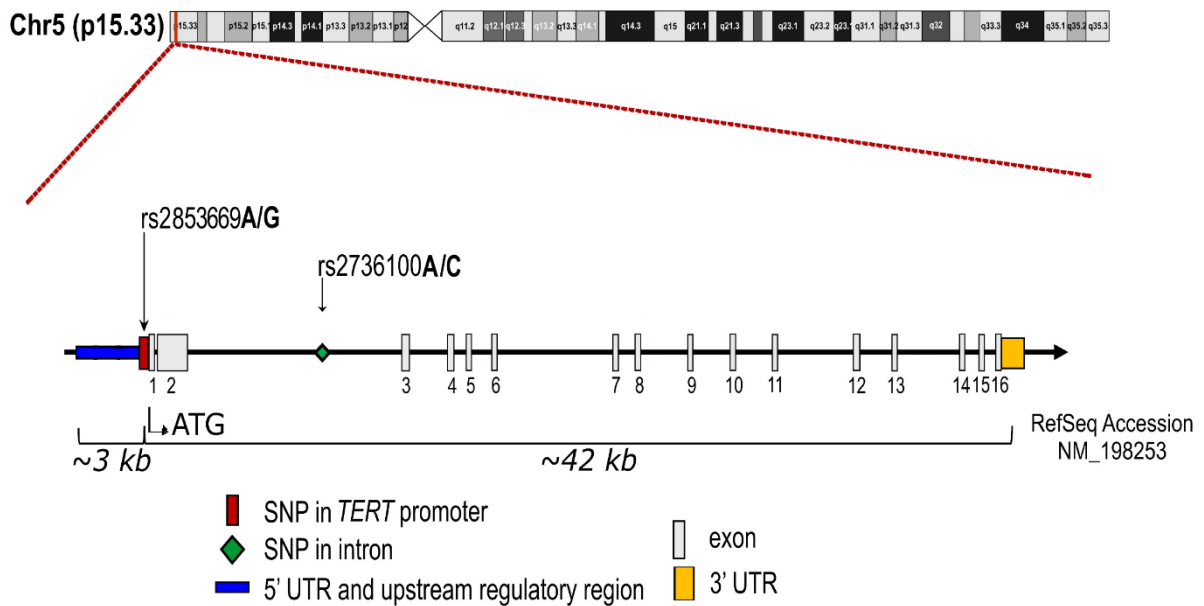
Legenda: A subunidade catalítica da telomerase, produzida pelo gene *TERT*, pode interagir com sinais intra ou extracelulares e modular a expressão de diversos genes alvo, que atuam em respostas de proteção ao metabolismo, como vias de inflamação, reparo ao DNA, apoptose e estresse oxidativo. **Fonte:** Imagem adaptada de (ROMANIUK *et al.*, 2019).

Mutações envolvidas em regiões codificadoras e não codificadoras deste gene, como os SNP, podem ocasionar em alterações na atividade da telomerase, no comprimento dos telômeros ou alterando sua atividade em vias metabólicas específicas através da interação com seus genes alvo. Essas alterações podem levar ao desenvolvimento de fenótipos clínicos variáveis em diferentes patologias (HE *et al.*, 2019).

1.4.1 Polimorfismos de nucleotídeo único no gene *TERT*

Diversos SNP foram descritos para o gene *TERT* e dentre eles dois (rs2736100 e rs2853669) vêm sendo amplamente estudados, devido suas associações com diferentes tipos de câncer e outras patologias. O polimorfismo rs2736100 está localizado no segundo íntron do gene e consiste na substituição de uma guanina por uma timina (A<C), enquanto o polimorfismo rs2853669 está localizado na região promotora e apresenta uma substituição de uma adenina por uma guanina (A>G) (RAMPAZZO *et al.*, 2020). A representação desses polimorfismos no gene está demonstrada na figura 6.

Figura 6. Representação esquemática dos polimorfismos de interesse presentes no gene *TERT*.



Legenda: Amplificação do gene *TERT* no cromossomo 5. Retângulo vermelho: região promotora; Losango verde: SNP na região intrônica; Retângulo azul: Região regulatória 5'; Retângulo amarelo: Região regulatória 3'; Retângulos brancos: Regiões exônicas. **Fonte:** Imagem adaptada de (RAMPAZZO *et al.*, 2020).

1.4.2 Polimorfismo de nucleotídeo único – rs2736100

Um estudo de meta-análise de GWAS para a suscetibilidade ao câncer de pulmão identificou que o SNP rs2736100 no gene *TERT* está associado com o desenvolvimento da doença. Neste caso, o alelo rs2736100**C* foi associado com o risco de desenvolver a patologia (HU *et al.*, 2011).

Em um estudo caso-controle multicêntrico, realizado na população Japonesa, a variante rs2736100**A* foi associada como fator de risco para fibrose pulmonar idiopática (FPI) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (ARIMURA-OMORI *et al.*, 2020).

Um estudo de caso-controle na população americana demonstrou que a variante rs2736100**A* não foi associada ao risco de desenvolver fibrose pulmonar idiopática, entretanto essa mesma variante foi associada à doença pulmonar intersticial (DPI) (WEI *et al.*, 2014).

Outro estudo de meta-análise de GWAS na população japonesa, investigou a associação do polimorfismo rs2736100**C* com características dos eritrócitos e foi identificado que esse polimorfismo está associado a valores mais altos de hemácias e hemoglobina em homens (SEIKI *et al.*, 2018). Além disso, uma população chinesa para esse mesmo

polimorfismo também encontrou uma associação para o risco aumentado de aterosclerose (FENG; NIAN; ZHANG, 2014).

Apesar da função biológica deste polimorfismo não estar totalmente elucidada, encontra-se localizado em uma região descrita como regulatória do gene *TERT* (TAYLOR *et al.*, 2006). Além disso, rs2736100*C foi relatado como um fator crítico para ativação e síntese do gene (MELIN *et al.*, 2012). Ademais, esse mesmo polimorfismo foi associado com uma redução do comprimento telomérico no câncer de pulmão (MCKAY *et al.*, 2008) e em FPI (MUSHIRODA *et al.*, 2008).

Esses resultados demonstram que a associação genética desta variante pode depender da população e doença analisada. Além disso, está associado a diversas doenças pulmonares, e a sintomas que estão presentes nos indivíduos com gravidade avançada da Covid-19 (WHITAKER *et al.*, 2022). Desta forma, o rs2736100 pode ser um potencial polimorfismo envolvido na patogênese da doença.

1.4.3 Polimorfismo de nucleotídeo único – rs2853669

Um estudo de meta-análise para a susceptibilidade ao câncer de pulmão identificou que o polimorfismo rs2853669 do gene *TERT* está associado à doença. Neste caso, o alelo rs2853669*G foi avaliado como um fator de risco para o aumento da incidência de câncer de pulmão em uma população asiática (LIU, Z. *et al.*, 2018). Esse mesmo resultado para a doença foi encontrado em um estudo feito com uma amostra da população chinesa (ZHONG, Rong *et al.*, 2013), africana (MIMOUNI *et al.*, 2020) e coreana (YOO *et al.*, 2015).

Um estudo de caso-controle avaliou uma amostra da população polonesa com a presença de diabetes e o polimorfismo rs2853669. Os resultados sugerem que o alelo rs2853669*G está associado a quadros mais graves de diabetes e pacientes idosos que têm esse alelo apresentam uma maior redução no comprimento telomérico (GUTMAJSTER *et al.*, 2018).

Estudos funcionais demonstraram que o polimorfismo rs2853669, pode estar relacionado com a regulação da expressão de *TERT* no câncer de próstata, através da modulação de dois genes (*MYC* e *E2F1*) que atuam como elementos regulatórios. A troca com o alelo A ou G desempenham papéis na regulação do gene *TERT* e foram determinadas através da sinalização de receptores androgênicos, embora outros fatores que ainda são desconhecidos também podem atuar nessa regulação. Dessa forma, os resultados sugerem que o alelo A ou G do polimorfismo rs2853669 podem atuar como risco quando as células estão sob determinadas

condições moleculares (DONG *et al.*, 2021; KO *et al.*, 2016). Além disso, o fator de transcrição E2F1 foi relacionado com a expressão de genes virais, como no caso da família dos herpesvírus (SHARON; VOLCHEK; FRENKEL, 2014). Interessantemente, estudos *in silico* indicam que o fator de transcrição E2F1 pode estar relacionado com o ciclo de vida do SARS-CoV-2 (DI BARI *et al.*, 2021).

Diante desse contexto, os trabalhos avaliados demonstraram que há uma associação genética desta variante com doenças pulmonares, além de estar relacionada a comorbidades clínicas que agravam o quadro da Covid-19, podendo esta variante estar relacionada com fatores de transcrição que regulam seu ciclo (RUSSELL; LONE; BAILLIE, 2023). Desta forma, o polimorfismo rs2853669 do gene *TERT* pode ser um potencial marcador envolvido na patogênese da doença.

2 JUSTIFICATIVA

Em 2020, a Covid-19 foi classificada como um evento pandêmico, sendo uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2. Foi considerada um problema global de saúde pública com impactos relevantes nas taxas de morbidade e mortalidade. Desde então, estudos vêm buscando compreender os fatores associados à suscetibilidade e aos prognósticos clínicos da doença.

Diversos fatores podem estar envolvidos na complexidade dessa doença, justificando os motivos de tantos quadros clínicos distintos. Entretanto, apesar de inúmeras pesquisas, os mecanismos envolvidos na fisiopatologia e a contribuição genética ainda não estão totalmente esclarecidos na patogênese da doença.

As evidências encontradas até o momento sugerem que a Covid-19 é uma doença emergente associada ao envelhecimento, considerando que sua taxa de letalidade cresce exponencialmente com a idade e com a presença de comorbidades crônicas majoritariamente relacionadas ao envelhecimento.

Foi demonstrado que marcadores associados ao envelhecimento, como é o caso dos telômeros, assim como mutações em genes que possam atuar na sua regulação, como o gene *TERT*, estão associados a diversas patologias, entre elas distintos tipos de câncer, hipertensão, diabetes e a prognósticos mais severos em infecções virais.

Apesar do envelhecimento ser o principal fator de risco para a Covid-19 e os telômeros estarem diretamente relacionados à senescência celular, até o momento, poucos estudos abordam a influência dos telômeros e da telomerase na patogênese da doença e não há estudos que investigaram possíveis contribuições de polimorfismos do gene *TERT* relacionados à Covid-19.

Além disso, no contexto da população brasileira, houve apenas um estudo avaliando os telômeros com a patologia (SANTOS *et al.*, 2021), com foco na região sudeste e com poder amostral relativamente baixo. Dessa forma, se faz relevante que mais estudos sejam realizados em diferentes amostras dentro desse grupo populacional, como neste caso a população catarinense, para que seja possível compreender uma possível relação entre fatores genéticos e condições clínicas nesse grupo alvo.

Dessa forma, um estudo com um grupo amostral mais significativo pode colaborar para um melhor esclarecimento das causas genéticas associadas à fisiopatologia, assim como estabelecer dados para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na doença, podendo ser utilizado em conjunto com outros fatores como um marcador genético de suscetibilidade.

Devido ao prévio conhecimento da associação de polimorfismos genéticos do gene *TERT* estarem envolvidos em outras patologias, a hipótese científica deste trabalho é de que os polimorfismos abordados estarão associados com diferentes gravidades e condições clínicas específicas encontradas em grupos que apresentam características semelhantes como a faixa etária, e que foram infectados pela Covid-19.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação dos polimorfismos rs2853669 e rs2736100, do gene *TERT* com Covid-19, através de um estudo caso-controle no estado de Santa Catarina, buscando compreender o envolvimento destes polimorfismos no agravamento e desenvolvimento da doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a amostra populacional a partir dos dados clínicos obtidos pelos prontuários médicos.
- Determinar as frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos genéticos rs2853669 e rs2736100 do gene *TERT* em pacientes com Covid-19.
- Verificar se há associação entre alelos e genótipos dos polimorfismos rs2853669 e 2736100 com as manifestações clínicas da Covid-19.
- Verificar a aderência ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg.
- Calcular o desequilíbrio de ligação e derivar os haplótipos, caso necessário.
- Relacionar os resultados deste estudo com a patogênese da doença.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho fez parte de um macroprojeto intitulado “Busca de marcadores genéticos e epigenéticos em pacientes com Covid-19: formação de um biorrepositório”, proposto pelo Laboratório de Polimorfismos Genéticos vinculado ao Centro de Ciências Biológicas e com projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) sob parecer de número 4.164.291, disponível no **Anexo A**.

4.2 CARACTERIZAÇÃO AMOSTRAL

A amostra foi constituída de 280 pacientes diagnosticados com Covid-19, sendo 137 não-hospitalizados e 143 hospitalizados. Todos os participantes desse estudo apresentaram testes laboratoriais com resultados positivos para a doença e não apresentaram ciclo vacinal completo para a Covid-19.

Os participantes foram classificados em dois grupos de acordo com a gravidade do caso clínico levando em consideração a sintomatologia clínica dos pacientes. O grupo 1, engloba os pacientes que não necessitaram de hospitalização, e que foram considerados assintomáticos, ou apresentaram sintomas brandos ou moderados para a Covid-19. O grupo 2, por sua vez, é composto pelos pacientes que necessitaram de hospitalização, podendo esta ser referente à intubação ou atenção médica especializada, tendo sua gravidade classificada entre grave e crítica. A classificação dos sintomas foi definida a partir das diretrizes propostas pela OMS.

Todos os participantes e seus devidos responsáveis, em caso de pacientes entubados, foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, o sigilo das suas informações e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos a partir do preenchimento de um formulário online, disponível no **Anexo B**, para os participantes leves e moderados e através de prontuário médico disponibilizado pelo Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, vinculado à UFSC, e autorizado pelos responsáveis dos pacientes inconscientes nos casos severos. Todas as amostras biológicas e os questionários obtidos foram catalogadas e fazem parte do Banco de Dados e Amostras do

LAPOGE-UFSC e foram coletadas entre os anos de 2020 e 2021, antes do período de vacinação no Brasil.

4.3 COLETA, EXTRAÇÃO E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS

4.3.1 Coleta de Saliva e extração de DNA do grupo 1

Para realizar a coleta de saliva dos voluntários foi utilizado um tubo Salivette® com fundo em V e swab em algodão. A utilização consiste na inserção do swab em algodão na cavidade oral, em seguida foi solicitado ao paciente a estimulação da saliva e a raspagem do algodão na região das bochechas. Todos os participantes receberam manual de instruções contendo as informações de uso adequado do produto, além de serem acompanhados pelos responsáveis legais do projeto. Após a coleta as amostras foram mantidas em refrigeração no freezer a uma temperatura de -20°C.

A extração de DNA genômico da saliva foi realizada através de um protocolo padrão de extração de DNA – *Salting out* modificado baseado em (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988). Todas as amostras foram extraídas, nomeadas e armazenadas no freezer em microtubos a uma temperatura de -20°C.

4.3.2 Coleta de sangue e extração de DNA do grupo 2

Para a coleta, foram utilizados tubos Vacutainer® (em cor roxa, contendo anticoagulante EDTA) e centrifugadas a 3000 g por 20 minutos (*Centrifuge 206 BL Excelsa II*®) à temperatura ambiente para separação dos componentes sanguíneos. Após a centrifugação foram separadas as hemácias, o plasma e o *buffy coat*, sendo este último utilizado para a extração do DNA genômico.

A extração de DNA genômico do sangue foi realizada através de um protocolo padrão de extração de DNA – *Salting out* modificado baseado (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988). Q1Todas as amostras foram extraídas, nomeadas e armazenadas no freezer em microtubos a uma temperatura de -20°C.

4.4 GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS

A genotipagem dos Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP) rs2736100 e rs2853669 foi realizada com sondas de hidrólise, utilizando o ensaio TaqMan® *SNP Genotyping Assays* (cat nr 4351379; C_1844009_10) e (cat nr 4351379; C_8773290_20) respectivamente (Thermo Fisher Scientific®), através da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (Real-time PCR, do inglês *Real-Time Polymerase Chain Reaction*), também conhecida como Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (*qPCR*). As sequências das sondas utilizadas neste ensaio e seus respectivos polimorfismos no local de interesse estão descritas na **Tabela 1**.

O ensaio TaqMan® emprega a atividade da exonuclease 5'-3' da enzima DNA polimerase para determinar a discriminação alélica. Para esse propósito, são utilizados primers de PCR complementares, senso e antissenso, em conjunto com duas sondas de hidrólise distintas. Cada sonda se ligará a um alelo específico, sendo diferenciadas a partir de um repórter fluorescente (FAM® ou VIC®) na extremidade 5'. Dessa forma, uma sonda corresponderá ao alelo de referência, enquanto a outra ao alelo alterado. A molécula *quencher*, localizada na extremidade 3' da sonda, desempenhará o papel de suprimir a emissão de fluorescência pelo *reporter*. Quando ocorre a hibridização da sonda específica com a região de interesse do DNA, a DNA Polimerase cliva a molécula repórter da sonda, durante a etapa de extensão da fita complementar. Essa clivagem, resulta na separação do seu inibidor, ocorrendo a emissão da fluorescência.

Tabela 1. Sequências das sondas específicas referentes aos polimorfismos rs2736100 e rs2853669.

SNP	Sequência
TERT rs2736100 A > C	GAAAAGCAGGGCGGGGGCAAAGCTA[A/C]AGAAACACTCAACACG GAAAACAAT
TERT rs2853669 A > G	GTCCCCAGTCCCTCCGCCACGTGGG[A/G]AGCGCGGTCCTGGGCGTC TGTGCC

Legenda: Demonstrado em colchetes, o local onde ocorre a troca de um único nucleotídeo.

Fonte: Thermo Fisher Scientific®

Para realizar a reação de amplificação foram adicionadas aos microtubos do tipo *epENDORF*: 2,375µL de água Milli-Q; 2,50µL de TaqMan® *Genotyping Master Mix*,

0,125µLTaqMan® SNP *Genotyping Assays*. Todos os reagentes com seus respectivos volumes e concentrações estão descritos na **Tabela 2**. Foram utilizadas placas *MicroAmp™ Optical* de 96 poços para inserção das amostras no equipamento, sendo adicionados 5µL de reagentes e 1µL de DNA, totalizando 6µL de volume final por poço amostral.

Tabela 2. Componentes utilizados durante uma reação de qPCR

	Reagentes	[]	Volume
	AmpliTaq Gold® DNA <i>Polymerase, Ultra Pure</i> (UP)	1 U	
TaqMan® <i>Genotyping Master Mix</i> (2X)	Desoxirribonucleotídeos trifosfatos (dNTPs)	200nM	2,50µL
	ROX™ <i>Passive Reference Dye</i>	500nM	
	Tampão para enzimas	10nM	
	Iniciador senso	900nM	
TaqMan® SNP <i>Genotyping Assays</i> (40X)	Iniciador antissenso	900nM	0,125µL
	Sonda VIC®	200nM	
	Sonda FAM™	200nM	
Água Milli-Q			2,375µL
DNA		20ng	1µL
Vol. Total			6µL

[]: Concentração dos reagentes; U: unidade; nM: nanomolar; ng: nanograma; µL: microlitro.

Fonte: Thermo Fisher Scientific®

A reação de amplificação foi realizada através do equipamento *StepOnePlus™ Real-Time PCR system* (Thermo Fisher Scientific®). A ciclagem utilizada está descrita na **Tabela 3**. Além disso, este equipamento também detecta as diferentes fluorescências emitidas pelas sondas de hidrólise, tornando possível a discriminação alélica.

Tabela 3. Programa de ciclagem da qPCR

Etapa	T(°C)	Duração	Ciclos
Ativação da Enzima AmpliTaq Gold®	95	10 min	HOLD
Desnaturação	92	15 seg	50
Anelamento/Alongamento	60	1:30 min	

Fonte: Thermo Fisher Scientific®

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A determinação da frequência alélica ocorreu por meio de contagem direta. As frequências genotípicas foram calculadas para avaliar se os polimorfismos estavam em Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) utilizando o software *Arlequin* (versão 3.5.2.2).

Foi conduzida uma avaliação de distribuição normal para as variáveis, e a escolha dos testes a serem empregados basearam-se no resultado da estatística de Shapiro-Wilk. Variáveis que apresentaram distribuição normal foram submetidas ao teste t para amostras independentes, enquanto aquelas com distribuição assimétrica foram analisadas por meio do teste de Mann-Whitney. A análise das variáveis categóricas foi realizada por meio do teste de qui-quadrado de homogeneidade. Para as variáveis contínuas com distribuição normal, foram apresentadas a média e o desvio padrão, enquanto as variáveis com distribuição assimétrica foram descritas pela mediana e intervalo interquartil. Por fim, as variáveis categóricas foram apresentadas em termos de proporção.

Além disso, realizaram-se análises de regressão logística univariada e multivariada com o propósito de identificar as associações entre os polimorfismos selecionados e a predisposição à doença. Adotou-se um nível de significância com $p < 0,05$ como critério. As análises foram executadas por meio do software SPSS versão (25 IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp).

5 RESULTADOS

5.1 EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG

As frequências do polimorfismo rs2853669 para o grupo de não-hospitalizados, não estava de acordo com o Equilíbrio de Hardy-Weinberg (valor de $p < 0,05$) (**Tabela 4**). Considerando que as amostras deste grupo, em sua maioria, são provenientes de uma coleta regional da Grande Florianópolis, existe a possibilidade de viés de seleção. Dessa forma, pode-se existir a possibilidade de que a premissa da aleatoriedade proposta pelo EHW não tenha sido cumprida no grupo analisado em específico, o que poderia aumentar a probabilidade da população não se enquadrar nas condições exigidas.

Além disso, outra premissa importante estabelecida para o EHW seria o tamanho da amostra analisada frente à população total. Entretanto, a amostra de estudo quando comparada à população total do estado de Santa Catarina, pode ser considerado pequena, apesar de clinicamente relevante e capaz de apresentar dados estatísticos para a doença em si.

Ressalta-se que os outros grupos analisados aderiram ao EHW sendo que constituem o mesmo grupo amostral alterando somente o polimorfismo avaliado.

Os polimorfismos avaliados não se encontravam em desequilíbrio de ligação e, portanto, não foram avaliadas em haplótipo. O coeficiente normalizado de Lewontin foi de 0,623 com R^2 de 0,176. Diante deste resultado, todas as demais análises foram conduzidas com cada variante isoladamente.

Tabela 4. Distribuição das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos rs2736100 e rs28533669 em pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.

	<i>TERT</i>	Hospitalizados n (%)	Não hospitalizados n (%)
rs2736100	A/C		
	AA	43 (31,4)	47 (38,6)
	AC	65 (47,4)	37 (30,3)
	CC	29 (21,2)	38 (31,1)
	A	151 (0,55)	131 (0,54)
	C	123 (0,45)	113 (0,46)
<i>p</i>-valor		0,63	1,6x10⁻⁵
rs2853669	A/G		
	AA	87 (61,3)	71 (52,2)
	AG	44 (31,0)	48 (35,3)
	GG	11 (7,7)	17 (12,5)
	A	218 (0,77)	190 (0,70)
	G	66 (0,23)	82 (0,30)
<i>p</i>-valor		0,11	0,06

%; Frequência percentual; **Valor *p***: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

5.2 CARACTERIZAÇÃO AMOSTRAL

As informações sociodemográficas e epidemiológicas da amostra investigada estão detalhadas na **Tabela 5**. Observa-se que determinadas características, como idade, IMC, sexo, hábitos tabagistas e etilismo, têm relevância clínica no contexto da gravidade da infecção. Pacientes hospitalizados apresentaram valores de idade e IMC, em média, superiores quando comparados com os pacientes não hospitalizados ($p=0,0001$). Além disso, o sexo feminino apresentou uma menor taxa de hospitalização quando comparado com o sexo masculino. Foram considerados pacientes tabagistas aqueles que fizeram uso indiscriminado em algum momento da vida e pacientes etilistas como aqueles que apresentam hábitos regulares (sejam diários, semanais ou mensais) de consumo de substâncias alcóolicas em quaisquer doses. Pacientes com hábitos tabagistas apresentaram maiores taxa de hospitalização, enquanto os pacientes

etilistas apresentaram menores taxa de hospitalização. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com relação a etnia, prática de atividade física e hábitos alimentares.

Tabela 5. Caracterização amostral das variáveis sociodemográficas e epidemiológicas entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.

	Não hospitalizados n (%)	Hospitalizados n (%)	p-valor
Idade (média ± SD)	37,5 (11,8)	53,2 (15,5)	0,0001
IMC (média ± SD)	26,9 (4,9)	30,4 (6,3)	0,0001
Sexo (Feminino)	109 (58,6)	60 (41,4)	0,003
Etnia (Branca)	155 (89,6)	119 (88,8)	0,972
Fumo (Sim)	43 (26,7)	48 (39,3)	0,034
Álcool (Sim)	83 (78,3)	38 (40,9)	0,0001
Atividade Física (Sim)	61 (38,1)	26 (40,6)	0,845
Alimentação (saudável)	48 (45,3)	23 (42,6)	0,876

(%): frequência percentual; **SD**: Desvio padrão da média; **p-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A **Tabela 6** representa, comparativamente, os grupos em relação aos sintomas e fatores de risco mais prevalentes em pacientes positivos hospitalizados e não hospitalizados, associados ao surgimento da doença.

Com relação a sintomatologia dos pacientes durante o período de infecção pela Covid-19, notou-se que os pacientes hospitalizados apresentaram uma maior prevalência de tosse seca, febre e dispnéia ($p = 0,0001$), enquanto os pacientes não hospitalizados apresentaram com mais frequência cansaço, perda de paladar ou olfato, dores de cabeça ($p = 0,0001$) e dores de garganta ($p = 0,001$). O sintoma de diarreia não foi associado estatisticamente a nenhum dos grupos avaliados.

Considerando as comorbidades clínicas, observou-se que o grupo de pacientes não hospitalizados apresentaram uma maior prevalência de valores mais altos de colesterol ou triglicérides ($p = 0,038$), de infecções prévias por parasitoses ($p = 0,014$) e gripes ou resfriados ($p = 0,0001$). Em contrapartida, os pacientes hospitalizados apresentaram uma maior prevalência de hipertensão ($p = 0,0001$), diabetes ($p = 0,0001$), obesidade ($p = 0,05$), e cardiopatias ($p = 0,016$). Para os grupos analisados, não houve diferenças estatísticas entre as seguintes comorbidades: coagulopatias, doenças pulmonares, infecções sexualmente transmissíveis, problemas hormonais e doenças autoimunes.

Tabela 6. Caracterização clínica entre os pacientes hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.

	Não hospitalizados n (%)	Hospitalizados n (%)	<i>p</i> -valor
Sintomatologia			
Tosse seca	82 (46,6)	95 (68,8)	0,0001
Febre	81 (46,0)	95 (68,8)	0,0001
Cansaço	120 (68,2)	66 (47,8)	0,0001
Perda de olfato ou paladar	98 (55,7)	30 (21,7)	0,0001
Dor de Garganta	61 (34,7)	24 (17,4)	0,001
Dor de cabeça	102 (58,0)	36 (26,1)	0,0001
Diarreia	50 (28,4)	43 (31,2)	0,685
Dispneia	48 (27,3)	113 (81,9)	0,0001
Comorbidades			
Colesterol ou Triglicerídeos alto	31 (17,6)	13 (9,0)	0,038
Coagulopatias	6 (4,3)	3 (2,2)	0,397
Hipertensão	28 (15,9)	67 (46,2)	0,0001
Diabetes	4 (2,3)	38 (26,2)	0,0001
Obesidade	45 (24,1)	50 (34,5)	0,05
Doenças Pulmonares	12 (6,8)	12 (8,3)	0,779
ISTs	7 (5,8)	2 (1,5)	0,127
Parasitoses	8 (7,5)	0 (0)	0,014
Gripe ou Resfriado	86 (81,1)	8 (7,8)	0,0001
Problemas Hormonais	15 (12,4)	12 (8,9)	0,479
Doenças Autoimunes	4 (3,3)	9 (6,7)	0,348
Cardiopatias	22 (29,7)	66 (47,8)	0,016

(%): frequência percentual; *p*-valor: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Foram avaliados se os polimorfismos estariam associados diretamente aos grupos de pacientes hospitalizados e não hospitalizados. A **Tabela 7** representa os valores identificados para essa análise, de forma que não foram identificadas associações significantes para os polimorfismos analisados.

Tabela 7. Análise dos polimorfismos genéticos do gene TERT entre os grupos de hospitalizados e não hospitalizados com Covid-19.

	Não hospitalizados n (%)	Hospitalizados n (%)	<i>p</i>-valor
rs2736100 (C)	106 (46,1)	121 (44,5)	0,788
rs2853669 (G)	76 (29,9)	69 (24,3)	0,170

(%): frequência percentual; ***p*-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Ao examinarmos as variáveis clínicas mencionadas anteriormente, procedemos à análise individual de cada grupo com base nos alelos de cada polimorfismo. Esse aprofundamento objetivava avaliar se algum alelo apresentaria associação com a presença de comorbidades. Os resultados encontrados estão apresentados na **Tabela 8**.

A **Tabela 8** demonstra os resultados de associação alélica dos polimorfismos de interesse para as comorbidades avaliadas. Foi observado que o histórico prévio de aneurisma, derrames ou acidentes vasculares cerebrais (AVC) ($p = 0,026$); gripes ou resfriados ($p = 0,021$); e problemas hormonais ($p = 0,004$) apresentaram significância clínica para o polimorfismo rs2853669 (A/G). A partir dos dados obtidos foi possível estabelecer que o alelo *G desse polimorfismo estava associado a uma maior prevalência nas condições avaliadas.

Para as demais variáveis investigadas do polimorfismo rs2853669 (A/G) e para todas as variáveis do polimorfismo rs2736100 (A/C) os valores de $p > 0,05$, não apresentaram significância.

Os polimorfismos de interesse foram associados com os desfechos de importância clínica para a Covid-19 no grupo de pacientes hospitalizados, a fim de estabelecer possíveis relações entre a doença e os alelos avaliados. Os resultados dessa interação estão apresentados na **Tabela 9** a partir da análise de regressão logística univariada.

Com relação ao polimorfismo rs2736100 (A/C), foi possível identificar que pacientes que possuem o alelo C apresentaram mais chances de virem a óbito devido à Covid-19 do que os pacientes que apresentaram o alelo A ($p = 0,048$; OR= 1,674). Esse mesmo alelo foi associado a maiores chances do quadro clínico de sepse ($p = 0,042$; OR= 1,625). Para o polimorfismo rs2853669 (A/G), os pacientes que possuem o alelo G, apresentaram quase o triplo de chances de desenvolverem quadros de tromboembolismo quando comparados com os pacientes que possuem o alelo A ($p = 0,029$; OR= 2,657). Os demais desfechos clínicos não apresentaram valores significativos para ambos os polimorfismos analisados.

Tabela 8. Relação entre os polimorfismos genéticos e variáveis de interesse clínico.

rs2736100	A	C	P-valor	rs2853669	A	G	p-valor
IMC (média ± SD)	28,7 (6,1)	28,5 (5,3)	0,729	IMC (média ± SD)	28,8 (5,7)	28,1 (5,5)	0,203
Colesterol ou Triglicerídeos alto	30 (11,2)	30 (13,8)	0,473	Colesterol ou Triglicerídeos alto	48 (12,6)	18 (12,9)	0,999
Aneurisma, Derrame ou AVC	4 (1,7)	6 (3,3)	0,496	Aneurisma, Derrame ou AVC	5 (1,6)	7 (6,3)	0,026
Coagulopatias	8 (3,5)	6 (3,3)	0,999	Coagulopatias	11 (3,5)	7 (6,3)	0,334
Hipertensão	87 (32,5)	73 (33,5)	0,887	Hipertensão	124 (32,5)	44 (31,7)	0,931
Diabetes	44 (16,4)	30 (13,8)	0,494	Diabetes	58 (15,2)	20 (14,4)	0,923
Doença Pulmonar	17 (6,3)	23 (10,6)	0,130	Doença Pulmonar	24 (6,3)	16 (11,5)	0,074
ISTs	13 (5,7)	3 (1,6)	0,064	ISTs	13 (4,1)	5 (4,5)	0,999
Parasitose	3 (1,5)	13 (8,6)	0,004	Parasitose	10 (3,8)	4 (4,3)	0,999
Câncer	4 (1,7)	6 (3,3)	0,496	Câncer	7 (2,2)	5 (4,5)	0,371
Gripe ou Resfriado	69 (35,2)	65 (42,8)	0,185	Gripe ou Resfriado	94 (35,6)	46 (50,0)	0,021
Obesidade	84 (30,5)	64 (28,2)	0,634	Obesidade	120 (30,5)	44 (30,3)	0,999
Problemas Hormonais	15 (6,5)	23 (12,5)	0,055	Problemas Hormonais	24 (7,6)	20 (17,9)	0,004
Doença Autoimune	13 (5,7)	9 (4,9)	0,903	Doença Autoimune	20 (6,4)	4 (3,6)	0,388
Cardiopatia	87 (45,8)	65 (42,8)	0,653	Cardiopatia	124 (44,3)	36 (40,0)	0,554

(%): frequência percentual; **SD**: Desvio padrão da média; **p-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Tabela 9. Relação entre os polimorfismos genéticos e os desfechos clínicos para o grupo de pacientes hospitalizados com Covid-19.

Óbito por COVID	Sim	Não	OR (95% CI)	p-valor
rs2736100_A	21 (15,2)	117 (84,8)	1	0,048
rs2736100_C	27 (25,5)	79 (74,5)	1,674 (1,004 – 2,790)	
rs2853669_A	36 (18,6)	158 (81,4)	1	0,128
rs2853669_G	16 (27,6)	42 (72,4)	1,487 (0,892 – 2,477)	
Ventilação Mecânica				
rs2736100_A	85 (65,9)	44 (34,1)	1	0,970
rs2736100_C	65 (65,7)	34 (34,3)	0,996 (0,825 – 1,204)	
rs2853669_A	128 (70,3)	54 (29,7)	1	0,072
rs2853669_G	30 (55,6)	24 (44,4)	0,790 (0,611 – 1,021)	
Sepse				
rs2736100_A	22 (25,0)	66 (75,0)	1	0,042
rs2736100_C	26 (40,6)	38 (59,4)	1,625 (1,018 – 2,594)	
rs2853669_A	38 (31,4)	83 (68,6)	1	0,456
rs2853669_G	14 (37,8)	23 (62,2)	1,205 (0,738 – 1,966)	
Alterações Neurológicas				
rs2736100_A	42 (34,4)	80 (65,6)	1	0,779
rs2736100_C	28 (32,6)	58 (67,4)	0,946 (0,640 – 1,398)	
rs2853669_A	61 (36,5)	106 (63,5)	1	0,216
rs2853669_G	13 (26,5)	36 (73,5)	0,726 (0,437 – 1,206)	
Tromboembolismo				
rs2736100_A	8 (12,9)	54 (87,1)	1	0,455
rs2736100_C	8 (18,2)	36 (81,8)	1,409 (0,573 – 3,468)	
rs2853669_A	9 (11,0)	73 (89,0)	1	0,029
rs2853669_G	7 (29,2)	17 (70,8)	2,657 (1,106 – 6,386)	
Acometimento Pulmonar				
rs2736100_A	81 (82,7)	17 (17,3)	1	0,605
rs2736100_C	65 (85,5)	11 (14,5)	1,035 (0,909 – 1,178)	
rs2853669_A	116 (82,9)	24 (17,1)	1	0,739
rs2853669_G	34 (85,0)	6 (15,0)	1,026 (0,883 – 1,192)	
UTI				
rs2736100_A	82 (63,6)	47 (36,4)	1	0,625
rs2736100_C	66 (66,7)	33 (33,3)	1,049 (0,866 – 1,269)	
rs2853669_A	124 (68,1)	58 (31,9)	1	0,259
rs2853669_G	32 (59,3)	22 (40,7)	0,870 (0,683 – 1,108)	

OR: odds ratio (razão de chances); **IC95%:** intervalo de 95% de confiança; **p-valor:** destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Foram avaliados se os polimorfismos genéticos poderiam estar associados às variáveis sociodemográficas e epidemiológicas da amostra investigada através de regressão logística univariada. Os resultados encontrados estão disponíveis na **Tabela 10**.

O polimorfismo rs2853669 (A/G) foi associado ao índice de massa corporal ($p= 0,024$) de forma que os indivíduos homocigotos para o alelo G, apresentaram maior prevalência da condição eutrófica quando comparados com os outros genótipos, ao passo que indivíduos homocigotos para o alelo A, apresentaram uma maior prevalência das condições de sobrepeso e obesidade.

Esse mesmo polimorfismo foi associado ao consumo de bebidas alcoólicas ($p= 0,025$), de forma que os indivíduos homocigotos para o alelo G apresentaram uma maior prevalência para o consumo da substância quando comparados com os outros genótipos avaliados. Para as demais variáveis clínicas não houve associações significativas para o polimorfismo rs2853669, assim como para o rs2736100.

Tabela 10. Relação entre os polimorfismos genéticos e as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas.

Variáveis	Total n (%)	rs2736100			rs2853669		
		AA n (%)	AC n (%)	TT n (%)	AA n (%)	AG n (%)	GG n (%)
Sexo							
Feminino	125 (48,3)	38 (40,4)	32 (34)	24 (25,5)	53 (57)	29 (31,2)	11 (11,8)
Masculino	134 (51,7)	37 (33,9)	47 (43,1)	25 (22,9)	70 (60,9)	31 (27)	14 (12,2)
<i>p</i> -valor		0,410			0,797		
Etnia							
Branco	209 (86,4)	65 (38,9)	63 (37,7)	39 (23,4)	97 (56,4)	53 (30,8)	22 (12,8)
Outros	33 (13,6)	8 (36,4)	10 (45,5)	4 (18,2)	18 (75)	4 (16,7)	2 (8,3)
<i>p</i> -valor		0,755			0,219		
IMC							
Eutrófico	62 (28,8)	18 (42,9)	11 (26,2)	13 (31)	22 (22,7)	10 (19,2)	12 (52,2)
Sobrepeso	75 (34,9)	19 (31,1)	29 (47,5)	13 (21,3)	38 (39,2)	17 (32,7)	5 (21,7)
Obeso	78 (36,3)	26 (39,4)	24 (36,4)	16 (24,2)	37 (38,1)	25 (48,1)	6 (26,1)
<i>p</i> -valor		0,282			0,024		
Atividade Física							
0	104 (68,4)	34 (43)	23 (29,1)	22 (27,8)	48 (60)	18 (22,5)	14 (17,5)
1	48 (31,6)	16 (42,1)	13 (34,2)	9 (23,7)	18 (50)	13 (36,1)	5 (13,9)
<i>p</i> -valor		0,823			0,308		
Fumo							
0	140 (66,4)	45 (40,2)	40 (35,7)	27 (24,1)	65 (58)	30 (26,8)	17 (15,2)
1	71 (33,6)	21 (35)	25 (41,7)	14 (23,3)	36 (59)	19 (31,1)	6 (9,8)
<i>p</i> -valor		0,723			0,571		
Alcool							
0	77 (40,1)	24 (39,3)	27 (44,3)	10 (16,4)	42 (46,7)	18 (41,9)	3 (14,3)
1	115 (59,9)	36 (39,1)	28 (30,4)	28 (30,4)	48 (53,3)	25 (58,1)	18 (85,7)
<i>p</i> -valor		0,088			0,025		
Nº de Sintomas							
,00	37 (14,2)	11 (42,3)	6 (23,1)	9 (34,6)	14 (56)	8 (32)	3 (12)
1,00	15 (5,8)	7 (63,6)	4 (36,4)	0 (0)	9 (75)	1 (8,3)	2 (16,7)
2,00	30 (11,5)	10 (43,5)	7 (30,4)	6 (26,1)	21 (80,8)	3 (11,5)	2 (7,7)
3,00	33 (12,7)	12 (40)	10 (33,3)	8 (26,7)	18 (62,1)	7 (24,1)	4 (13,8)
4,00	32 (12,3)	7 (28)	10 (40)	8 (32)	13 (54,2)	8 (33,3)	3 (12,5)
5,00	45 (17,3)	8 (23,5)	18 (52,9)	8 (23,5)	15 (39,5)	18 (47,4)	5 (13,2)
6,00	43 (16,5)	13 (37,1)	17 (48,6)	5 (14,3)	26 (74,3)	6 (17,1)	3 (8,6)
7 ou mais	25 (9,6)	7 (36,8)	7 (36,8)	5 (26,3)	8 (40)	9 (45)	3 (15)
<i>p</i> -valor		0,322			0,060		
Nº de comorbidades							
,00	54 (20,8)	17 (39,5)	18 (41,9)	8 (18,6)	29 (65,9)	13 (29,5)	2 (4,5)
1,00	72 (27,7)	23 (42,6)	18 (33,3)	13 (24,1)	30 (54,5)	17 (30,9)	8 (14,5)
2,00	46 (17,7)	13 (40,6)	9 (28,1)	10 (31,3)	19 (57,6)	6 (18,2)	8 (24,2)
3,00	44 (16,9)	11 (30,6)	15 (41,7)	10 (27,8)	26 (66,7)	12 (30,8)	1 (2,6)
4,00	24 (9,2)	5 (23,8)	12 (57,1)	4 (19)	11 (52,4)	8 (38,1)	2 (9,5)
5 ou mais	20 (7,7)	6 (35,3)	7 (41,2)	4 (23,5)	9 (52,9)	4 (23,5)	4 (23,5)
<i>p</i> -valor		0,719			0,126		

(%): frequência percentual; *p*-valor: destacados em negrito valores estatisticamente significantes em que $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Com relação aos resultados na **Tabela 11**, observa-se que para a variável sexo ($p=0,001$), conforme ocorre o aumento da faixa etária o número de indivíduos do sexo masculino cresce e as do sexo feminino decresce, além disso, na menor faixa etária é possível observar que o número de mulheres é maior quando comparado aos homens. Quando comparados para a variável de IMC ($p=0,031$), identificou-se que os indivíduos eutróficos vão decrescendo conforme o aumento da faixa etária, enquanto sobrepeso e obesidade são crescentes conforme o aumento da faixa etária.

Ao analisar a variável de hábitos tabagistas, nota-se que dentro do grupo de não fumantes, a prevalência de indivíduos mais jovens é superior aos indivíduos da faixa etária intermediária e o triplo da maior faixa etária ($p>0,001$). Além disso, no grupo de fumantes, os idosos apresentam maior prevalência quando comparados com os outros dois grupos analisados. Com relação ao etilismo ($p=0,003$), os indivíduos pertencentes ao grupo mais jovem apresentaram uma maior incidência no consumo de álcool, quando comparados com os demais grupos avaliados. As demais faixas etárias avaliadas de etilismo não apresentaram diferenças relevantes para comparação.

Avaliou-se a sintomatologia apresentada pelos pacientes. Observou-se que o grupo de faixa etária mais elevada apresentou um menor número total de sintomas quando comparado com os demais grupos, assim como, obtiveram uma maior prevalência nas faixas de 2 a 5 sintomas, quando comparados com os demais grupos. Ademais, o grupo de faixa etária mais baixa apresentou um maior número de assintomáticos ($p=0,024$).

Quantificou-se o número de comorbidades presentes nos indivíduos, os quais foram classificados entre valores de 0 a 5 ou mais. Identificou-se que o grupo de maior faixa etária apresentou maior número de múltiplas comorbidades quando comparados aos demais grupos. Além disso, o grupo de menor faixa etária apresentou uma maior prevalência de indivíduos sem comorbidades, e de números mais baixos de comorbidades entre os grupos avaliados ($p<0,001$). Para as variáveis de etnia e prática de atividades físicas, não foram encontrados valores significantes.

Tabela 11. Relação entre faixa etária e as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas.

Variáveis	Total n (%)	20 -- 39 n (%)	Idade 40 -- 59 n (%)	60 -- 90 n (%)
Sexo				
Feminino	125 (48,3)	64 (55,2)	31 (26,7)	21 (18,1)
Masculino	134 (51,7)	42 (32,3)	54 (41,5)	34 (26,2)
<i>P</i>			0,001	
Etnia				
Branco	209 (86,4)	88 (42,7)	68 (33)	50 (24,3)
Outros	33 (13,6)	18 (54,5)	10 (30,3)	5 (15,2)
<i>P</i>			0,37	
IMC				
Eutrófico	62 (28,8)	39 (38,6)	12 (17,2)	9 (21,4)
Sobrepeso	75 (34,9)	30 (29,7)	29 (41,4)	16 (38,1)
Obeso	78 (36,3)	32 (31,7)	29 (41,4)	17 (40,5)
<i>P</i>			0,031	
Atividade Física				
0	104 (68,4)	60 (58,3)	29 (28,2)	14 (13,6)
1	48 (31,6)	19 (40,4)	20 (42,6)	8 (17)
<i>P</i>			0,119	
Fumo				
0	140 (66,4)	70 (50,7)	46 (33,3)	22 (15,9)
1	71 (33,6)	18 (25,7)	24 (34,3)	28 (40)
<i>P</i>			<0,001	
Álcool				
0	77 (40,1)	24 (27,3)	32 (51,6)	21 (52,5)
1	115 (59,9)	64 (72,7)	30 (48,4)	19 (47,5)
<i>P</i>			0,003	
Nº de Sintomas				
0	37 (14,2)	17 (16)	9 (10,6)	1 (1,8)
1	15 (5,8)	4 (3,8)	7 (8,2)	3 (5,5)
2	30 (11,5)	9 (8,5)	8 (9,4)	12 (21,8)
3	33 (12,7)	10 (9,4)	14 (16,5)	9 (16,4)
4	32 (12,3)	12 (11,3)	9 (10,6)	10 (18,2)
5	45 (17,3)	16 (15,1)	17 (20)	12 (21,8)
6	43 (16,5)	24 (22,7)	14 (16,5)	5 (9)
7 ou mais	25 (9,6)	14 (13,2)	7 (8,2)	3 (5,5)
<i>P</i>			0,024	
Nº de Comorbidades				
0	54 (20,8)	22 (20,8)	15 (17,7)	8 (14,6)
1	72 (27,7)	39 (36,7)	27 (31,8)	3 (5,4)
2	46 (17,7)	21 (19,8)	18 (21,2)	6 (10,9)
3	44 (16,9)	13 (12,3)	11 (12,8)	19 (34,6)
4	24 (9,2)	4 (3,8)	8 (9,4)	12 (21,8)
5 ou mais	20 (7,7)	7 (6,6)	6 (7,1)	7 (12,7)
<i>P</i>			<0,001	

(%): frequência percentual; *p-valor*: destacados em negrito valores estatisticamente significantes em que $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Com o objetivo de avaliar a interação entre a idade, os polimorfismos e os desfechos clínicos de interesse, realizou-se a análise de regressão logística multivariada. Os resultados obtidos estão descritos nas **Tabelas 12, 13, 14 e 15**.

A **Tabela 12** representa a análise entre a interação do polimorfismo rs2736100, a idade e a sintomatologia apresentada pelos pacientes durante o período de infecção pela Covid-19. Com relação à tosse seca, o polimorfismo apresentou associação ($p_{\text{polimorfismo}} = 0,036$) com o desfecho clínico em destaque, em que os pacientes heterozigotos apresentaram uma maior incidência desse sintoma quando comparados com os outros genótipos.

A análise do desfecho clínico de cansaço ($p_{\text{idade}} = 0,013$), apresentou associação com a idade dos pacientes, onde o grupo de menor faixa etária apresentou uma maior incidência de cansaço quando comparados com o grupo intermediário. Ao mesmo tempo, o grupo de maior faixa etária não apresentou diferenças estatísticas entre os dois grupos.

A condição clínica de dores e desconfortos apresentou uma associação com a idade e o polimorfismo ($p_{\text{interação}} = 0,047$) em que o grupo com maior faixa etária e com o genótipo CC, apresentou uma menor taxa de prevalência dessa condição quando comparados com as demais faixas etárias.

Com relação à dor de cabeça, foi encontrado uma associação com a idade ($p_{\text{idade}} < 0,001$). Observou-se que o grupo de pacientes de menor faixa etária apresentaram uma maior de prevalência dessa condição quando comparados com o grupo intermediário de idade. Entretanto, essa associação deve ser vista com cautela devido à ausência de indivíduos com a condição em uma das análises (indivíduos acima de 60 anos com o genótipo CC), que podem justificar o resultado encontrado.

A perda de paladar ou olfato foi associada com a idade ($p_{\text{idade}} = 0,025$) em que os indivíduos com menor faixa etária apresentaram uma maior prevalência da condição quando comparados com os indivíduos de maior faixa etária. A faixa intermediária não apresentou associação entre os grupos analisados.

A condição de dispneia apresentou associação com a idade ($p_{\text{idade}} < 0,001$), no qual as três faixas etárias foram divergentes entre si, sendo que o grupo mais jovem apresentou a menor prevalência dessa condição, enquanto o grupo mais velho a maior prevalência.

Os desfechos clínicos de febre, dor de garganta e diarreia não apresentaram valores significativos para nenhuma das condições estabelecidas.

Tabela 12. Associação entre o polimorfismo rs2736100, idade e desfecho clínico através de regressão logística multivariada.

Faixa etária	rs2736100			Total % [IC95%]	Análise		
	AA % [IC95%]	AC % [IC95%]	CC % [IC95%]		$p_{\text{polimorfismo}}$	p_{idade}	$p_{\text{interação}}$
Tosse Seca							
20 -- 39	50 [34,1; 65,9]	62,5 [37,9; 82,7]	55,6 [32,9; 76,4]	56,1 [43,5; 68]	0,036	0,685	0,541
40 -- 59	50 [29,1; 70,9]	75,8 [59,1; 87,8]	57,9 [35,6; 77,8]	61,8 [49,7; 72,7]			
60 -- 90	68,7 [43,9; 87,1]	80 [61,1; 91,9]	40 [14,9; 70,3]	64 [48,9; 77,2]			
Total	56,5a [44; 68,3]	73,2b [61,8; 82,6]	51,1a [36,4; 65,7]				
Febre							
20 -- 39	55,6 [39,3; 70,9]	56,3 [32,3; 78,1]	44,4 [23,6; 67,1]	52,1 [39,7; 64,3]	0,132	0,286	0,097
40 -- 59	55 [33,5; 75,1]	66,7 [49,5; 80,9]	57,9 [35,6; 77,8]	59,9 [48; 71]			
60 -- 90	37,5 [17,3; 62,1]	68 [48,3; 83,6]	90 [58,8; 99]	68,3 [51,3; 82,1]			
Total	49,3 [37,2; 61,5]	63,8 [51,9; 74,4]	67,3 [50,1; 81,4]				
Cansaço							
20 -- 39	50 [34,1; 65,9]	62,5 [37,9; 82,7]	72,2 [48,9; 88,6]	61,9a [49,2; 73,4]	0,067	0,013	0,22
40 -- 59	25 [10,2; 46,9]	60,6 [43,5; 75,9]	26,3 [10,7; 48,9]	36,5b [25,3; 48,9]			
60 -- 90	43,8 [21,9; 67,7]	52 [32,9; 70,6]	30 [9; 61,5]	41,7ab [27,8; 56,7]			
Total	39,1 [27,6; 51,6]	58,4 [46,4; 69,7]	42,5 [27,9; 58,2]				
Dores e Desconfortos							
20 -- 39	55,6 [39,3; 70,9]	50 [27; 73]	61,1a [38; 80,8]	55,6 [43,1; 67,6]	0,384	0,102	0,047
40 -- 59	30 [13,5; 52,1]	57,6 [40,5; 73,3]	47,4a [26,4; 69,1]	44,7 [33,1; 56,8]			
60 -- 90	56,3 [32,3; 78,1]	44 [26; 63,4]	10b [1; 41,2]	33,5 [19,3; 50,6]			
Total	47 [34,9; 59,4]	50,5 [38,7; 62,3]	36,1 [21,2; 53,6]				
Dor de Garganta							
20 -- 39	13,9 [5,5; 28,3]	25 [9; 49,7]	33,3 [15,2; 56,7]	23,3 [14,1; 35]	0,432	0,278	0,603
40 -- 59	20 [7,1; 41,5]	18,2 [8; 34,1]	15,8 [4,6; 37,3]	17,9 [10,2; 28,5]			
60 -- 90	6,3 [0,6; 28,4]	20 [8,1; 38,9]	10 [1; 41,2]	11,1 [4,2; 24]			

Total	12,4 [5,8; 23,1]	20,9 [12,7; 31,8]	18,3 [8,5; 33]				
Diarreia							
20 -- 39	25 [13,1; 40,9]	43,8 [21,9; 67,7]	38,9 [19,2; 62]	35,5 [24,5; 48]	0,086	0,184	0,672
40 -- 59	20 [7,1; 41,5]	36,4 [21,6; 53,5]	15,8 [4,6; 37,3]	23,2 [14,2; 34,8]			
60 -- 90	25 [9; 49,7]	32 [16,4; 51,7]	10 [1; 41,2]	21 [10,4; 36,1]			
Total	23,3 [14,2; 34,8]	37,3 [26,5; 49,2]	19,6 [9,4; 34,7]				
Dor de Cabeça							
20 -- 39	50 [34,1; 65,9]	62,5 [37,9; 82,7]	55,6 [32,9; 76,4]	56,1a [43,5; 68]	0,221	<0,001	0,454
40 -- 59	25 [10,2; 46,9]	39,4 [24,1; 56,5]	26,3 [10,7; 48,9]	30b [19,9; 41,8]			
60 -- 90	18,8 [5,5; 43]	12 [3,5; 29,5]	0 [0; 100]	0,2 [0; 100]			
Total	30,1 [19,5; 42,8]	35,4 [24; 48,2]	0,9 [0; 100]				
Perda de Olfato ou Paladar							
20 -- 39	44,4 [29,1; 60,7]	37,5 [17,3; 62,1]	55,6 [32,9; 76,4]	45,8a [33,6; 58,3]	0,911	0,025	0,479
40 -- 59	25 [10,2; 46,9]	24,2 [12,2; 40,9]	36,8 [18,1; 59,5]	28,4ab [18,8; 40]			
60 -- 90	31,3 [12,9; 56,1]	28 [13,4; 47,6]	10 [1; 41,2]	21,6b [10,9; 36,8]			
Total	33,2 [22,5; 45,6]	29,7 [19,9; 41,3]	31,1 [17,4; 48,1]				
Dispneia							
20 -- 39	33,3 [19,6; 49,7]	43,8 [21,9; 67,7]	38,9 [19,2; 62]	38,6a [27,2; 51,1]	0,414	<0,001	0,85
40 -- 59	60 [38,1; 79,1]	72,7 [55,9; 85,6]	47,4 [26,4; 69,1]	60,4b [48,4; 71,5]			
60 -- 90	81,3 [57; 94,5]	84 [65,7; 94,4]	80 [48,2; 95,8]	81,8c [68,5; 90,9]			
Total	59,4 [46,2; 71,5]	68,5 [56,3; 78,9]	56,5 [40,6; 71,4]				

(%): frequência percentual; **IC95%**: intervalo de 95% de confiança; **p-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A **Tabela 13** representa a análise entre a interação do polimorfismo rs2853669, a idade e a sintomatologia apresentada pelos pacientes durante o período de infecção pela Covid-19. Com relação à tosse seca, foi encontrada uma associação com a idade ($p_{idade}= 0,043$) em que os indivíduos com idade intermediária para o genótipo GG apresentaram uma maior prevalência do que os outros dois grupos analisados. Entretanto, essa análise requer maiores observações, pois essa associação pode estar relacionada com a questão de que todos os indivíduos nesse grupo em específico apresentaram o desfecho, o que pode ter causado viés nos resultados obtidos.

Com relação à dor de cabeça e perda de paladar ou olfato, também foi apresentado uma associação com a idade ($p_{idade}< 0,001$) e ($p_{idade}< 0,013$), respectivamente. Em ambos os desfechos não houve indivíduos representantes do grupo de maior faixa etária e genótipo GG. Dessa forma, esses dados podem ter sido enviesados pela falta de um número amostral nesses grupos. Entretanto, para perda de paladar ou olfato, houve uma associação significativa entre as faixas etárias restantes, em que a menor faixa etária apresentou uma maior prevalência do sintoma quando comparada com a faixa etária intermediária.

A análise do desfecho clínico de dispneia, apresentou associação com a idade dos pacientes ($p_{idade}< 0,001$), em que houve diferenças entre as três faixas etárias. Em que os dados sugerem que há uma prevalência crescente do sintoma conforme o aumento da faixa etária. Entretanto, mais uma vez, essa associação pode estar enviesada, pois todos os indivíduos da maior faixa etária e para genótipo GG apresentaram o sintoma estabelecido.

Apesar dos dados acima terem apresentado associações, são necessárias maiores investigações para estabelecer resultados mais assertivos. Além disso, os desfechos clínicos de febre, cansaço, dores e desconfortos, dor de garganta e diarreia não apresentaram valores significativos para nenhuma das condições estabelecidas.

Tabela 13. Associação entre o polimorfismo rs2853669, idade e desfecho clínico através de regressão logística multivariada.

Faixa etária	rs2853669			Total % [IC95%]	Análise		
	AA % [IC95%]	AG % [IC95%]	GG % [IC95%]		<i>p</i> _{polimorfismo}	<i>p</i> _{idade}	<i>p</i> _{interação}
Tosse Seca							
20 -- 39	50 [34,9; 65,1]	72,2 [48,9; 88,6]	38,5 [16,2; 65,5]	53,9 [40,7; 66,8]	0,149	0,043	0,05
40 -- 59	58,1 [43,2; 72]	63,6 [42,6; 81,2]	100 [0; 100]	99,1 [0; 100]			
60 -- 90	63,6 [46,5; 78,4]	75 [50,3; 91]	50 [11; 89]	63,3 [44,2; 79,7]			
Total	57,3 [48,1; 66,2]	70,5 [57,4; 81,3]	98,1 [0; 100]				
Febre							
20 -- 39	55 [39,6; 69,7]	61,1 [38; 80,8]	38,5 [16,2; 65,5]	51,5 [38,5; 64,3]	0,323	0,08	0,453
40 -- 59	58,1 [43,2; 72]	72,7 [51,8; 87,8]	85,7 [46,8; 98,7]	73,4 [57,2; 85,8]			
60 -- 90	57,6 [40,5; 73,3]	68,7 [43,9; 87,1]	75 [25,4; 97,8]	67,4 [47,5; 83,3]			
Total	56,9 [47,7; 65,7]	67,7 [54,5; 78,9]	68,5 [44,1; 86,7]				
Cansaço							
20 -- 39	55 [39,6; 69,7]	61,1 [38; 80,8]	76,9 [49,3; 93,2]	64,9 [51,5; 76,6]	0,125	0,102	0,485
40 -- 59	32,6 [20; 47,5]	54,5 [34,1; 73,9]	71,4 [33,8; 93,9]	53 [37,5; 68,1]			
60 -- 90	39,4 [24,1; 56,5]	56,3 [32,3; 78,1]	25 [2,2; 74,6]	39,7 [22; 59,8]			
Total	42,1 [33,3; 51,4]	57,3 [44,1; 69,8]	58,3 [34,5; 79,3]				
Dores e Desconfortos							
20 -- 39	55 [39,6; 69,7]	72,2 [48,9; 88,6]	46,2 [21,8; 72,1]	58,2 [45; 70,5]	0,622	0,162	0,412
40 -- 59	44,2 [30,1; 59,1]	45,5 [26,1; 65,9]	71,4 [33,8; 93,9]	54,1 [38,6; 68,9]			
60 -- 90	39,4 [24,1; 56,5]	43,8 [21,9; 67,7]	25 [2,2; 74,6]	35,7 [19; 55,7]			
Total	46,2 [37,2; 55,4]	54,2 [40,8; 67,2]	47,3 [25,3; 70,2]				
Dor de Garganta							
20 -- 39	15 [6,5; 28,7]	33,3 [15,2; 56,7]	38,5 [16,2; 65,5]	27,9 [17,6; 40,4]	0,083	0,107	0,512
40 -- 59	16,3 [7,6; 29,6]	22,7 [9,2; 43,4]	14,3 [1,3; 53,2]	17,5 [8,3; 31,6]			
60 -- 90	9,1 [2,7; 23,1]	25 [9; 49,7]	0 [0; 100]	0,2 [0; 100]			

Total	13,2 [7,9; 20,5]	26,8 [16,5; 39,7]	0,4 [0; 100]				
Diarreia							
20 -- 39	27,5 [15,6; 42,7]	55,6 [32,9; 76,4]	38,5 [16,2; 65,5]	40,1 [28; 53,2]	0,719	0,247	0,427
40 -- 59	30,2 [18,1; 45,1]	22,7 [9,2; 43,4]	28,6 [6,1; 66,2]	27,1 [15,5; 41,8]			
60 -- 90	24,2 [12,2; 40,9]	25 [9; 49,7]	25 [2,2; 74,6]	24,7 [11,4; 43,6]			
Total	27,3 [19,7; 36]	33,4 [21,8; 47]	30,5 [13,3; 53,5]				
Dor de Cabeça							
20 -- 39	55 [39,6; 69,7]	55,6 [32,9; 76,4]	53,8 [27,9; 78,2]	54,8 [41,9; 67,2]	0,622	<0,001	0,6
40 -- 59	27,9 [16,2; 42,6]	40,9 [22,4; 61,7]	28,6 [6,1; 66,2]	32,3 [19,6; 47,4]			
60 -- 90	15,2 [6; 30,5]	6,3 [0,6; 28,4]	0 [0; 100]	0,1 [0; 100]			
Total	31 [22,6; 40,4]	29,4 [17; 45]	1 [0; 100]				
Perda de Olfato ou Paladar							
20 -- 39	42,5 [28,1; 58]	50 [28,1; 71,9]	46,2 [21,8; 72,1]	46,2a [33,7; 59,1]	0,176	0,013	0,568
40 -- 59	18,6 [9,2; 32,3]	36,4 [18,8; 57,4]	28,6 [6,1; 66,2]	27,3b [15,8; 42]			
60 -- 90	24,2 [12,2; 40,9]	31,3 [12,9; 56,1]	0 [0; 100]	0,5 [0; 100]			
Total	27,6 [20; 36,5]	39 [26,8; 52,4]	0,8 [0; 100]				
Dispneia							
20 -- 39	40 [25,9; 55,6]	50 [28,1; 71,9]	7,7 [0,8; 33,6]	28,8a [16,7; 44]	0,946	<0,001	0,222
40 -- 59	65,1 [50,1; 78]	63,6 [42,6; 81,2]	42,9 [13,3; 77,5]	57,4b [42,3; 71,5]			
60 -- 90	81,8 [65,9; 92]	81,3 [57; 94,5]	100 [0; 100]	99,7 [0; 100]			
Total	63,6 [54; 72,4]	66 [52,3; 77,8]	95 [0; 100]				

(%): frequência percentual; **IC95%**: intervalo de 95% de confiança; **p-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A **Tabela 14** representa a análise entre a interação do polimorfismo rs2736100, a idade e as comorbidades apresentadas pelos pacientes. Com relação a presença de quaisquer comorbidades, encontrou-se uma associação com a faixa etária ($p_{idade} < 0,001$), em que os dados sugerem que há uma prevalência crescente de comorbidades clínicas conforme o aumento da faixa etária.

Para hipertensão e diabetes foram encontradas associações com a faixa etária dos indivíduos ($p_{idade} < 0,001$). Em ambos os casos, foram apresentadas diferenças entre as três classes etárias, tendo em vista que os mais jovens apresentaram menor prevalência dessas condições, enquanto os idosos às maiores. Além disso, todos os indivíduos que compõem o grupo de diabetes para a menor faixa etária e com genótipo CC, não apresentaram essa comorbidade, o que pode ter causado viés nos dados. Entretanto, por ser um grupo jovem, a ausência de diabetes é um dado esperado, tendo em vista que essa condição é descrita na literatura como prevalente em grupos de maior faixa etária.

Para a análise do histórico de gripes ou resfriados, assim como para cardiopatias, houve associações com a faixa etária dos indivíduos ($p_{idade} < 0,001$). Para os quadros de gripes ou resfriados, observou-se que o grupo mais jovem apresentou uma maior prevalência, quando comparados com os outros dois grupos. Para cardiopatias, a maior faixa etária, apresentou uma maior prevalência quando comparados com os demais grupos analisados.

As condições de dislipidemias (alterações de colesterol e triglicérides), doenças pulmonares (asma, enfisema, DPOC, etc) e obesidade, não apresentaram associações estatísticas significativas.

Os desfechos clínicos de doença arterial coronariana, aneurismas ou AVC, coagulopatias, infecções sexualmente transmissíveis, parasitoses, câncer, doenças autoimunes e alterações hormonais, não foram apresentadas nesta tabela, pois não atingiram um valor amostral em múltiplos grupos, decorrentes das subdivisões realizadas, fazendo com que a análise não obtivesse poder estatístico.

Tabela 14. Associação entre o polimorfismo rs2736100, idade e comorbidades clínicas através de regressão logística multivariada.

Faixa etária	rs2736100			Total % [IC95%]	<i>p</i> _{polimorfismo}	Análise	
	AA % [IC95%]	AC % [IC95%]	CC % [IC95%]			<i>p</i> _{idade}	<i>p</i> _{interação}
Comorbidades							
20 -- 39	22,2 [11,1; 37,9]	43,8 [21,9; 67,7]	33,3 [15,2; 56,7]	32,6a [21,9; 45]	0,902	<0,001	0,238
40 -- 59	50 [29,1; 70,9]	66,7 [49,5; 80,9]	63,2 [40,5; 81,9]	60,1b [48,1; 71,2]			
60 -- 90	93,7 [71,6; 99,4]	76 [56,7; 89,3]	90 [58,8; 99]	88c [74,7; 95,4]			
Total	60,1 [44,3; 74,4]	62,8 [50,7; 73,8]	65,4 [47,9; 80,1]				
Colesterol ou Triglicerídeos Alto							
20 -- 39	11,1 [3,9; 24,9]	6,3 [0,6; 28,4]	16,7 [4,9; 39]	10,7 [4,7; 21]	0,675	0,926	0,627
40 -- 59	5 [0,5; 23,6]	12,1 [4,3; 26,9]	21,1 [7,5; 43,3]	11,4 [5,2; 21,5]			
60 -- 90	18,8 [5,5; 43]	12 [3,5; 29,5]	10 [1; 41,2]	13,3 [5,6; 26,1]			
Total	10,5 [4,6; 20,6]	9,8 [4,3; 19,3]	15,4 [6,8; 29,2]				
Hipertensão							
20 -- 39	13,9 [5,5; 28,3]	6,3 [0,6; 28,4]	5,6 [0,6; 25,8]	8a [3; 17,8]	0,528	<0,001	0,551
40 -- 59	25 [10,2; 46,9]	42,4 [26,7; 59,5]	31,6 [14,3; 54,3]	32,7b [22,3; 44,7]			
60 -- 90	81,3 [57; 94,5]	76 [56,7; 89,3]	60 [29,7; 85,1]	73,1c [58,7; 84,4]			
Total	38,6 [26; 52,5]	36,7 [23,1; 52,2]	27,2 [14,5; 43,9]				
Diabetes							
20 -- 39	2,8 [0,3; 14,2]	6,3 [0,6; 28,4]	0 [0; 100]	0 [0; 100]	0,233	<0,001	0,292
40 -- 59	5 [0,5; 23,6]	21,2 [10; 37,5]	5,3 [0,5; 24,7]	8,8a [3,4; 18,7]			
60 -- 90	56,3 [32,3; 78,1]	40 [22,7; 59,6]	40 [14,9; 70,3]	45,4b [31,3; 60,1]			
Total	12,8 [5,5; 25,2]	19,4 [10,4; 32]	0,3 [0; 100]				
Doença Pulmonar (Asma, Enfisema, DPOC, etc)							
20 -- 39	5,6 [1,2; 17,7]	12,5 [2,6; 35,8]	11,1 [2,3; 32,5]	9,3 [4; 18,6]	0,641	0,854	0,95
40 -- 59	5 [0,5; 23,6]	9,1 [2,7; 23,1]	10,5 [2,2; 31]	7,9 [3,2; 16,7]			
60 -- 90	6,2 [0,6; 28,4]	4 [0,4; 19,5]	10 [1; 41,2]	6,4 [1,9; 16,9]			

Total	5,6 [1,8; 13,7]	7,9 [3,2; 16,6]	10,5 [4; 22,7]				
Gripe ou Resfriado							
20 -- 39	62,5 [45,1; 77,7]	58,3 [30,7; 82,3]	77,8 [54,8; 92,1]	66,7a [53,1; 78,4]	0,064	<0,001	0,504
40 -- 59	33,3 [15,2; 56,7]	11,1 [3,2; 27,6]	43,8 [21,9; 67,7]	27,3b [16,9; 40,2]			
60 -- 90	6,7 [0,7; 30]	15,8 [4,6; 37,3]	28,6 [6,1; 66,2]	15,3b [6,2; 30,5]			
Total	29,5 [17,2; 44,9]	25,1 [14,4; 38,9]	50,6 [33,4; 67,6]				
Obesidade							
20 -- 39	22,2 [11,1; 37,9]	31,3 [12,9; 56,1]	27,8 [11,4; 51,1]	27 [17,2; 38,9]	0,623	0,165	0,852
40 -- 59	30 [13,5; 52,1]	39,4 [24,1; 56,5]	36,8 [18,1; 59,5]	35,3 [24,7; 47,3]			
60 -- 90	25 [9; 49,7]	24 [10,7; 43,3]	10 [1; 41,2]	18,7 [9; 33,2]			
Total	25,6 [16,2; 37,3]	31,3 [21,1; 43,1]	23,1 [11,8; 38,8]				
Cardiopatia							
20 -- 39	46,2 [21,8; 72,1]	25 [5,3; 60,6]	25 [2,2; 74,6]	31,5a [14,2; 54,3]	0,604	<0,001	0,632
40 -- 59	35,3 [16,1; 59,3]	48,1 [30,2; 66,5]	42,9 [20; 68,5]	42a [29,5; 55,5]			
60 -- 90	87,5 [64,2; 97,4]	79,2 [59,7; 91,6]	70 [38,5; 91]	79,6b [65,8; 89,5]			
Total	58,9 [43; 73,5]	51,2 [35,6; 66,6]	45,6 [24,9; 67,6]				

(%): frequência percentual; **IC95%**: intervalo de 95% de confiança; **p-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A **Tabela 15** representa a análise entre a interação do polimorfismo rs2853669, a idade e as comorbidades apresentadas pelos pacientes. Com relação a presença de quaisquer comorbidades ($p_{idade} < 0,001$), hipertensão ($p_{idade} < 0,001$), diabetes ($p_{idade} < 0,001$) e cardiopatias ($p_{idade} = 0,017$) houve associações com a faixa etária dos indivíduos.

Nos desfechos clínicos citados acima, os grupos de menores faixas etárias foram associadas à menor prevalência dessas condições, enquanto os grupos de maiores faixas etárias foram associados às maiores prevalências. Dentro do grupo considerando quaisquer comorbidades, os indivíduos da faixa etária mais alta e com genótipo GG, 100% dos indivíduos apresentaram a condição observada, o que pode ter gerado viés nessa análise. Por outro lado, o grupo mais jovem e com genótipo GG para o desfecho clínico de diabetes, apresentou ausência de indivíduos com essa condição, que por sua vez podem estar relacionados aos valores de associação encontrados.

Com relação às doenças pulmonares, foram encontradas associações na interação entre a idade, o polimorfismo e o desfecho clínico ($p_{interação} = 0,043$). Observou-se que houve ausência de indivíduos representativos para o grupo de faixa intermediária que possuem o genótipo AG, que poderiam justificar a associação encontrada nessa análise.

Para a análise do histórico de gripes ou resfriados, houve associações com a faixa etária dos indivíduos ($p_{idade} < 0,001$). Analisou-se que o grupo mais jovem apresentou uma maior prevalência, quando comparados com os outros dois grupos. Entretanto, para o grupo de maior faixa etária e que possuíam o genótipo GG, não houve indivíduos representativos para essa condição.

Os desfechos clínicos de doença arterial coronariana, dislipidemias, aneurismas ou AVC, coagulopatias, infecções sexualmente transmissíveis, parasitoses, câncer, doenças autoimunes e alterações hormonais, não foram apresentadas nesta tabela, pois não atingiram um valor amostral em múltiplos grupos, decorrentes das subdivisões realizadas, fazendo com que a análise não obtivesse poder estatístico.

Tabela 15. Associação entre o polimorfismo rs2853669, idade e comorbidades clínicas através de regressão logística multivariada.

Faixa etária	rs2853669				Análise		
	AA % [IC95%]	AG % [IC95%]	GG % [IC95%]	Total % [IC95%]	<i>p</i> _{polimorfismo}	<i>p</i> _{idade}	<i>p</i> _{interação}
Comorbidades							
20 -- 39	30 [17,5; 45,4]	27,8 [11,4; 51,1]	15,4 [3,2; 42,4]	23,8a [14; 36,6]	0,731	<0,001	0,43
40 -- 59	60,5 [45,5; 74]	68,2 [47,1; 84,6]	57,1 [22,5; 86,7]	62b [47; 75,4]			
60 -- 90	87,9 [73,1; 95,7]	75 [50,3; 91]	100 [0; 100]	99,7 [0; 100]			
Total	61,9 [51,7; 71,4]	57,4 [43,3; 70,5]	97,1 [0; 100]				
Hipertensão							
20 -- 39	10 [3,5; 22,6]	5,6 [0,6; 25,8]	7,7 [0,8; 33,6]	7,6a [2,7; 17,3]	0,781	<0,001	0,917
40 -- 59	32,6 [20; 47,5]	36,4 [18,8; 57,4]	42,9 [13,3; 77,5]	37,2b [23,9; 52,2]			
60 -- 90	78,8 [62,5; 90]	68,8 [43,9; 87,1]	75 [25,4; 97,8]	74,3c [55,4; 88]			
Total	37,8 [28; 48,4]	31,4 [18,3; 47,4]	37,8 [17,1; 62,8]				
Diabetes							
20 -- 39	2,5 [0,3; 12,9]	5,6 [0,6; 25,8]	0 [0; 100]	0 [0; 100]	0,611	<0,001	0,579
40 -- 59	11,6 [4,6; 24,1]	13,6 [4; 33]	28,6 [6,1; 66,2]	17,1a [8,4; 30]			
60 -- 90	45,5 [29,4; 62,3]	50 [27; 73]	25 [2,2; 74,6]	39,6b [22; 59,8]			
Total	13,8 [7,5; 23]	18,5 [9,2; 32,2]	0,5 [0; 100]				
Doença Pulmonar (Asma, Enfisema, DPOC, etc)							
20 -- 39	2,5 [0,3; 12,9]	22,2 [7,9; 45,2]	7,7 [0,8; 33,6]	8,3 [3,1; 18,4]	0,083	0,774	0,043
40 -- 59	7 [2; 18,2]	0 [0; 100]	28,6 [6,1; 66,2]	0,2 [0; 100]			
60 -- 90	3 [0,3; 15,3]	6,3 [0,6; 28,4]	25 [2,2; 74,6]	8,7 [2,4; 22,9]			
Total	3,8 [1,4; 9,1]	0,2 [0; 100]	18,7 [6,2; 40,4]				
Gripe ou Resfriado							
20 -- 39	57,6 [40,5; 73,3]	68,8 [43,9; 87,1]	84,6 [57,6; 96,8]	71,5a [57,5; 82,7]	0,967	<0,001	0,599
40 -- 59	23,7 [12,4; 39]	31,3 [12,9; 56,1]	28,6 [6,1; 66,2]	27,7b [15,7; 43,2]			
60 -- 90	17,2 [6,9; 34,2]	8,3 [0,8; 35,8]	0 [0; 100]	0,2 [0; 100]			

Total	31,2 [22,3; 41,4]	32,2 [18; 49,8]	2,1 [0; 100]				
Obesidade							
20 -- 39	25 [13,6; 40]	22,2 [7,9; 45,2]	15,4 [3,2; 42,4]	20,6 [11,6; 32,9]	0,615	0,199	0,836
40 -- 59	32,6 [20; 47,5]	50 [30; 70]	28,6 [6,1; 66,2]	36,7 [23,2; 52,2]			
60 -- 90	18,2 [8; 34,1]	25 [9; 49,7]	25 [2,2; 74,6]	22,6 [10,1; 41]			
Total	24,9 [17,6; 33,5]	31,6 [20,2; 45]	22,6 [8,5; 44,6]				
Cardiopatia							
20 -- 39	26,7 [9,6; 52,3]	37,5 [11,4; 71,4]	50 [4,1; 95,9]	37,7a [15,8; 64,6]	0,753	0,017	0,613
40 -- 59	43,2 [28,2; 59,3]	41,2 [20,5; 64,7]	60 [19,5; 91,4]	48,1a [31,2; 65,4]			
60 -- 90	87,5 [72,4; 95,6]	68,8 [43,9; 87,1]	75 [25,4; 97,8]	78b [59,6; 90,3]			
Total	54,7 [41,9; 67,1]	49,3 [33,2; 65,5]	62,1 [30,5; 87]				

(%): frequência percentual; **IC95%**: intervalo de 95% de confiança; **p-valor**: destacados em negrito valores estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

6 DISCUSSÃO

6.1 VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E EPIDEMIOLÓGICAS

O vírus SARS-CoV-2 é caracterizado por sua capacidade de afetar primordialmente as vias aéreas superiores e inferiores. Entretanto, devido à complexa fisiopatologia, os demais sistemas orgânicos podem ser afetados e danos irreparáveis podem ser causados (PARIS *et al.*, 2021). Além disso, diversos fatores de risco podem influenciar nas gravidades clínicas da doença, entre elas a presença de condições médicas preexistentes, o comprometimento do sistema imunológico, ser do sexo masculino, fatores genéticos e a idade avançada (ZHANG, J. jin *et al.*, 2023).

Diante desse contexto, foram avaliadas variáveis sociodemográficas e epidemiológicas de forma isolada, para que fosse possível identificar possíveis interações entre estas e a doença. Alinhado com nossos dados, uma meta-análise proposta por, ROMERO STARKE *et al.*, 2021, demonstrou que há um risco aumentado de mortalidade por Covid-19 e taxa de hospitalização de 5,7% e 3,4% respectivamente, a cada aumento de um ano na idade. Ao mesmo tempo, nossos dados sugerem que os pacientes hospitalizados apresentaram idade média de 53 anos, enquanto os não hospitalizados de 37 anos ($p < 0,0001$). O aumento da gravidade de acordo com a faixa etária pode estar relacionado com a redução da imunovigilância do organismo, o que pode contribuir para quadros da Covid-19 desproporcionalmente mais graves e a uma maior taxa de letalidade (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

Estudos preliminares demonstraram que o gênero pode ser um determinante importante, tendo em vista que o sexo masculino apresenta piores quadros clínicos da doença. Nosso estudo se mostrou alinhado aos resultados obtidos na literatura, tendo em vista que o sexo feminino apresentou menores índices de hospitalização quando comparados aos homens. STATSENKO, 2022 e colaboradores demonstraram que homens necessitaram de mais tratamento intenso para todas as idades, quando comparados às mulheres. Além disso, foram propensos a terem a gravidade da doença como moderada ou acima. Nesse mesmo estudo foi observado que o parênquima pulmonar do grupo de homens apresentava mais lesões quando comparado às mulheres, o que poderia ser uma justificativa para o gênero masculino ser um fator de risco para a condição.

Diversos fatores podem estar relacionados às diferenças observadas entre os sexos, sendo considerados de maior risco para os homens, como, redução imunológica devido a componentes hormonais; estilos de vida que aumentam a predisposição ao risco de infecção

(GAO *et al.*, 2021); níveis séricos normais de testosterona que podem promover a entrada viral nas células hospedeiras e facilitar a disseminação sistêmica do vírus (LISCO *et al.*, 2021; PAPADOPOULOS; LI; SAMPLASKI, 2021); menores produções de anticorpos e atrasos na depuração viral; maior risco de tempestade de citocinas; e maiores frequências de doenças subjacentes (PRADHAN; OLSSON, 2020).

Fatores ambientais podem desempenhar um papel fundamental em desfechos clínicos específicos para a Covid-19. Dentre os de maior relevância destacam-se a prática de atividades físicas; hábitos alimentares e tabagistas; e etilismo. Estes, por sua vez, podem estar relacionados diretamente com a resiliência do organismo frente a infecção viral, contribuindo na modulação do sistema imunológico (ZHANG, J. jin *et al.*, 2023). Os dados obtidos neste estudo não apresentaram associação estatística para a prática de atividades físicas e alimentação. Entretanto, hábitos tabagistas foram mais prevalentes em pacientes hospitalizados com Covid-19 ($p= 0,034$), sendo corroborado com os dados propostos por meta-análises, em que as taxas de hospitalização, gravidade e mortalidade tiveram um crescimento de 30 a 50% entre os pacientes fumantes (DESSIE; ZEWOTIR, 2021; REDDY *et al.*, 2021). Uma possível atribuição desse aumento, pode ser identificado pela indução de alterações mecânicas e estruturais no trato respiratório e de alterações das respostas imunológicas mediadas por células humorais, causadas pelo consumo do cigarro (GALLUS *et al.*, 2023).

Além disso, apesar do aumento crescente no consumo de álcool durante o período pandêmico (QUEIROGA *et al.*, 2021), os dados apresentados na literatura são inconsistentes quanto as possíveis relações entre esse consumo e a Covid-19. Os trabalhos propostos por ZHONG, Rui *et al.*, 2021 e LIU, M. *et al.*, 2020, não apresentaram significância entre uso de álcool e as gravidades da Covid-19. Entretanto, BHALLA *et al.*, 2021, demonstrou que pacientes que fizeram uso da substância tiveram uma maior chance de desenvolverem formas mais graves da doença, pois o álcool a ser exalado pelos pulmões poderia prejudicar sua função e aumentar os níveis de toxicidade do organismo, além de comprometer a resposta do sistema imunológico, o que poderia justificar um quadro clínico mais grave nesses pacientes. Apesar dos dados expostos, nosso estudo sugere que o consumo de álcool foi mais prevalente em pacientes não hospitalizados ($p= 0,0001$). Entretanto, esses dados precisam ser avaliados com cautela, pois os maiores consumidores de álcool neste estudo eram majoritariamente indivíduos entre 20 e 40 anos, considerado um grupo jovem o que pode causar viés nesses resultados.

A presença de comorbidades clínicas é outro aspecto relevante que pode levar ao agravamento da infecção. Apesar de doenças subjacentes estarem associadas ao aumento da faixa etária, estudos avaliando coortes clínicas demonstraram que pacientes jovens que apresentam

comorbidades clínicas apresentaram maiores chances de desenvolver as gravidades mais severas da Covid-19 quando comparados com pacientes que não as apresentaram (TSANKOV *et al.*, 2021).

Uma meta-análise proposta por CHENCHULA *et al.*, 2023, avaliou a prevalência de comorbidades em pelo menos 105 milhões de pacientes com Covid-19 espalhados pelo globo. Entre as principais comorbidades associadas aos piores prognósticos da doença estão: hipertensão, obesidade, diabetes e doenças pulmonares, como asma. Nossos dados vão ao encontro deste estudo, tendo em vista que o grupo de pacientes hospitalizados apresentou uma maior prevalência de hipertensão ($p=0,0001$); diabetes ($p=0,0001$) e obesidade ($p=0,05$). Para os problemas respiratórios não foram encontrados valores de associação significativas em nossa análise. Além disso, CHENCHULA *et al.*, 2023 demonstrou que essas condições pré-existentes são mais prevalentes na América do Sul do que em outros continentes, excetuando os problemas respiratórios, que são mais comumente identificados na Europa e América do Norte.

Em pacientes com diabetes, as causas associadas à hiperglicemia parecem desempenhar um papel chave na alteração de processos imunológicos e inflamatórios, predispondo os pacientes à Covid-19 grave e potencialmente fatal (YANG, Jing; *et al.*, 2020). Além disso, a obesidade foi associada a alterações na distribuição e quantidade de células de defesa nos tecidos adiposos, apresentando redução de células T reguladores (Treg), células Th2 e macrófagos M2, resultando em uma diminuição substancial nas células, particularmente em macrófagos M1 e aumento crescente nas células T CD8+, de maneira análoga a condições autoimunes. Dessa forma, o excesso de peso demonstra impactar diretamente o sistema imunológico e as funções celulares (BADAWI; GWAN, 2020). De maneira geral, a hipertensão está ligada à lesões no endotélio vascular, disfunções no sistema hemostático, estados de pró-inflamação crônica, que podem resultar em um aumento da tempestade de citocinas e causar impactos nos quadros clínicos da Covid-19 (MAHAMAT-SALEH *et al.*, 2021).

Apesar das comorbidades apresentarem uma relação direta com a gravidade dos quadros clínicos entre os pacientes, a sintomatologia também deve ser avaliada, tendo em vista que o diagnóstico da doença é primordialmente investigado através destes. Embora alguns sintomas sejam mais bem esclarecidos para a Covid-19, diversos estudos epidemiológicos demonstraram que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode resultar em uma ampla gama de desfechos clínicos. Estes, por sua vez, podem variar desde pacientes assintomáticos a pacientes que podem apresentar pelo menos um dentre 50 sintomas descritos durante o período de infecção ou pós-infecção viral. Essa heterogeneidade clínica torna o diagnóstico precoce da doença complexo e mais difícil de ser realizado (LOPEZ-LEON *et al.*, 2021).

Dentro desse contexto, nossos dados vão ao encontro do proposto por BURKE *et al.*, 2020, o qual avaliou uma população americana, em que febre e dispneia foram prevalentes no grupo de hospitalizados, enquanto cansaço, perda de paladar ou olfato, dor de garganta e dor de cabeça, foram mais comumente identificados no grupo de não hospitalizados, além disso a diarreia foi prevalente nos pacientes não hospitalizados, embora em nossos dados a associação a esse sintoma não se mostrou significativa. Uma análise realizada na população chinesa por TIAN *et al.*, 2020, demonstrou que os sintomas de febre e tosse seca foram mais prevalente no grupo de não hospitalizados, indo de encontro aos nossos resultados. Entretanto o sintoma de dispneia foi avaliado como um sintoma mais prevalente nos pacientes hospitalizados, sendo semelhante ao encontrado neste trabalho. A heterogeneidade desses sintomas pode estar relacionada diretamente com a população analisada, tendo em vista que diferentes fatores ambientais e genéticos podem atuar na sua modulação (MAGESH *et al.*, 2021), o que poderia justificar as divergências encontradas entre os grupos.

6.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Foram avaliados polimorfismos genéticos no gene *TERT*, tendo em vista que esse gene interage com sinais intra ou extracelulares, e pode modificar a expressão de diversos genes alvo, que atuam na defesa do organismo, como vias inflamatórias, reparo do DNA, apoptose e estresse oxidativo. Alterações nesse gene podem estar relacionados a ampla gama de sintomas apresentados pela Covid-19 (ROMANIUK *et al.*, 2019).

Ambos os polimorfismos avaliados, foram associados a outras doenças respiratórias como câncer de pulmão para o alelo rs273100*C (HU *et al.*, 2011) e fibrose pulmonar idiopática para rs2736100*A (ARIMURA-OMORI *et al.*, 2020), além de condições clínicas que podem ser compartilhadas com a Covid-19, como diabetes para o alelo rs2853669*G (GUTMAJSTER *et al.*, 2018) e aterosclerose para rs2736100*C (FENG; NIAN; ZHANG, 2014). Entretanto os resultados encontrados dependem da população analisada e do polimorfismo analisado. Além disso, até o presente momento, os polimorfismos elencados não foram avaliados para a Covid-19.

Um estudo proposto por DONG *et al.*, 2021 demonstrou que a variante rs2853669 confere risco de câncer de próstata. A variação depende da população analisada, de forma que o alelo G se mostrou como de risco em caucasianos, enquanto em chineses foi o alelo A. As investigações funcionais demonstraram que a ligação específica de *MYC* e *E2F1* nesta variante, está associado a níveis elevados de *TERT* na doença. Esta relação se dá através de estimulações

androgênicas promoverem a ligação do *MYC* ao alelo A, ativando *TERT*, enquanto as privações hormonais aumentaram a ligação do *E2F1* no alelo G, regulando positivamente a expressão de *TERT*. Os dados clínicos apresentados apresentaram efeitos sinérgicos da expressão de *MYC/E2F1/TERT* ou com o genótipo GG ou AA no prognóstico e gravidade da doença. Além disso, a análise realizada por ACHEAMPONG *et al.*, 2020 demonstrou que o aumento de hormônios androgênicos confere uma superativação de células do sistema imune, e uma grave inflamação, o que predispõe os homens a um maior risco de desenvolverem a Covid-19 severa.

Os estudos citados acima, demonstram uma possível associação entre fatores hormonais e a regulação gênica, ao mesmo tempo nosso estudo encontrou uma relação, em que o alelo G foi associado a pacientes que tiveram uma maior prevalência de alterações hormonais ($p= 0,004$). Além disso, os homens foram associados com uma maior taxa de hospitalização, quando comparados às mulheres, o que poderia indicar que essas alterações hormonais, poderiam estar ligados ao sexo masculino, entretanto, maiores investigações a respeito da expressão hormonal nesses pacientes precisam ser realizadas para que se possa concretizar essa relação.

A aterosclerose é a causa mais comum no desenvolvimento de quadros mais graves para acidentes vasculares cerebrais, aneurismas, derrames e trombozes, além de estar relacionada a maiores riscos de óbito nos pacientes com essa condição prévia (HARBOE-GONÇALVES; VAZ; BUZZI, 2005; JULIA MACHLINE-CARRION, 2021). A análise realizada por ZHANG, W. *et al.*, 2012, demonstrou que o alelo rs2853669*G está associado a um risco elevado no desenvolvimento da aterosclerose. Apesar de o envelhecimento ser um fator de risco importante para essa condição, o trabalho citado anteriormente demonstra que esse polimorfismo está associado a um risco aumentado da doença, independente dos fatores de risco vasculares convencionais. Além disso, os resultados apresentados, são apoiados por uma análise funcional de que o haplótipo (entre rs2853669*G e rs2735940*G) afeta a capacidade de transcrição do gene *TERT* a partir da interação deste com outros genes alvo (*MYC* e *ETS2*).

Nesse contexto, apesar do presente estudo não avaliar a aterosclerose em si, foram avaliadas causas compartilhadas por essa condição, em que foram obtidas associações entre o alelo rs2853669*G e uma maior prevalência de quadros de aneurisma, derrames e AVC ($p= 0,026$). Além disso, esse mesmo alelo foi associado como um fator de risco para o desenvolvimento de quadros de tromboembolismo, em que os pacientes que possuem o alelo G apresentaram quase o triplo de chances de desenvolver o quadro, quando comparados com os que possuem o alelo A.

Em nosso estudo, o alelo rs2736100**C* demonstrou ser um fator de risco para os desfechos clínicos de óbito ($p= 0,048$) e sepse ($p= 0,042$), em que os pacientes que possuem o alelo *C* apresentaram o dobro de chances de desenvolverem o quadro, quando comparados com os que possuem o alelo *A*. Apesar de, até o momento, não haver estudos avaliando esse polimorfismo com a condição de sepse, esta pode ser considerada um quadro clínico grave, precedente ao óbito. Sendo assim, o estudo proposto por MA *et al.*, 2019, demonstrou que o alelo rs2736100**C* apesar de não estar associado aos quadros de óbito, estava associado a uma menor sobrevida em pacientes com câncer renal. Além disso, esse mesmo alelo foi descrito como um fator de risco para piores prognósticos em diversos tipos de câncer (YANG, Jihua; JIAO, 2014; ZHAN *et al.*, 2023). Até o momento não existem trabalhos funcionais que possam justificar uma possível relação entre os quadros de óbito ao polimorfismo, entretanto, a regulação do polimorfismo no gene *TERT* atua diretamente no comprimento telomérico, o qual está relacionado à um envelhecimento celular precoce e conseqüentemente pode impactar diretamente nos quadros clínicos observados (MAHMOODPOOR *et al.*, 2023).

6.3 ANÁLISE POR REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA

A Covid-19 é considerada uma doença emergente associada ao envelhecimento e a idade tem um impacto direto nos piores prognósticos clínicos da doença (FILHO *et al.*, 2021). Dessa forma, nosso estudo buscou avaliar o impacto da idade nos desfechos clínicos de forma conjunta com os polimorfismos genéticos, através de regressão logística multivariada. Foram definidas três principais faixas etárias para a análise dos dados, sendo elas: adultos de 20 a 39 anos; 40 a 59 anos; e acima de 60 anos. Apesar da tentativa de avaliar uma possível interação entre as condições clínicas estabelecidas com os polimorfismos e idade, em quase a totalidade dos nossos achados, os desfechos clínicos foram primordialmente associados com as distintas faixas etárias. Entretanto, essa questão pode ser explicada, devido aos diversos subgrupos que foram elencados, o que diminuiu consideravelmente o nosso poder amostral para a análise genética.

O trabalho apresentado por MENGES *et al.*, 2021, demonstrou que o desfecho clínico de cansaço foi mais prevalente em indivíduos entre 18 a 39 anos, e que conforme ocorre o aumento da faixa etária diminui-se gradativamente a presença deste sintoma. Este dado, corrobora com nossos achados, tendo em vista que pacientes mais jovens apresentaram uma maior prevalência do sintoma, ao passo que conforme a faixa etária crescia, a prevalência diminuía ($p= 0,013$). Ao mesmo tempo, PÉREZ-CAMACHO, 2020, demonstrou que pacientes

a partir de 65 anos apresentaram maiores resistências ao cansaço durante o período de pós-Covid. Por outro lado, uma meta-análise proposta por CEBAN *et al.*, 2022 aborda que conforme a idade aumenta, a qualidade de vida desses pacientes é prejudicada pela Covid-19 durante o período da infecção e pós-infecção viral. Além disso, os dados abordando o desfecho clínico de cansaço são controversos e devem ser analisados cautelosamente para a Covid-19, tendo em vista que determinadas análises apresentam uma associação com comorbidades clínicas pré-existentes como ansiedade e depressão (SOLDATI *et al.*, 2021), enquanto análises em condições semelhantes encontraram resultados opostos (WOO *et al.*, 2020).

Foi avaliado em nosso estudo o desfecho clínico de perda de paladar ou olfato, em que o grupo mais jovem apresentou uma maior prevalência quando comparado com o grupo de maior faixa etária ($p= 0,025$). Esses dados vão ao encontro do proposto por IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ *et al.*, 2020, em que os idosos apresentaram uma frequência menor do sintoma, e que apesar de apresentarem quadros mais graves da Covid-19, recuperaram o paladar ou olfato em menor tempo. Apesar desse sintoma apresentar uma maior predição para a doença (MENNI *et al.*, 2020), os mecanismos envolvidos para a doença ainda não estão totalmente esclarecidos. Possíveis explicações podem estar relacionadas a expressão dos genes *UGT2A1* e *UGT2A2* que atuam no epitélio olfatório e desempenham um papel importante na metabolização de odores (SHELTON *et al.*, 2022). Entretanto mais trabalhos funcionais precisam ser realizados para estabelecer uma relação entre os genes e o desfecho clínico.

O sintoma clínico de dispneia foi avaliado e observou-se em nossos dados que além do sintoma ser mais prevalente nos casos de hospitalização ($p= 0,0001$) também está diretamente relacionado com a idade, em que o grupo mais jovem apresentou uma menor prevalência, ao passo que ocorreu um aumento conforme a faixa etária se elevava ($p < 0,001$). O estudo apresentado por BAREK; AZIZ; ISLAM, 2020, vai ao encontro dos nossos resultados, em que demonstra que a prevalência da dispneia foi associada aos piores desfechos clínicos apresentados, além disso, essa condição provavelmente está atrelada a outros sintomas respiratórios, e quando iniciado precocemente, os pacientes apresentaram uma maior taxa de letalidade. Ao mesmo tempo, NIU *et al.*, 2020, demonstrou que a população com idade mais avançada, apresentou a dispneia como um dos sintomas mais prevalentes, entretanto, não foram avaliadas as menores faixas etárias para identificar diferenças entre os grupos. O estudo proposto por LI *et al.*, 2020, demonstrou que os pacientes com maior idade apresentaram uma maior prevalência do quadro e de óbitos relacionados à presença da dispneia, enquanto não foi considerado um risco para o grupo mais jovem. Entre as possíveis explicações relacionando o desfecho clínico à idade, tem-se que pacientes com idade avançada podem reduzir a titulação

viral abruptamente, o que desencadearia uma hiperativação do sistema imunológico, através de uma cascata de tempestade de citocinas. Essa condição, por sua vez, agrava a dispneia e desencadeia uma inflamação nos tecidos pulmonares (HENTSCH *et al.*, 2021). Entretanto, até o momento, permanece incerto na literatura de que forma os idosos são mais propensos à ativação da tempestade de citocinas (AMBER L. MUELLER; MAEVE S.MCNAMARA; DAVID A. SINCLAIR, 2020).

As comorbidades clínicas foram avaliadas por regressão multivariada, entretanto, não houve associações significantes relacionadas aos polimorfismos de forma isolada ou na interação entre idade e polimorfismo. Apesar disso, foram encontradas associações com as distintas faixas etárias.

O estudo realizado por MASON *et al.*, 2021, demonstrou que pessoas com comorbidades clínicas subjacentes à Covid-19, estão super-representadas em casos de hospitalização, as quais são diretamente relacionados com o aumento da faixa etária, sendo esta a principal responsável pelo aumento dos riscos de internação nesses pacientes. Dessa forma, a idade associada às condições clínicas específicas pode causar quadros desproporcionalmente mais graves em idosos. Ao mesmo tempo, nossos dados indicam que a presença de quaisquer comorbidades estão relacionadas com o aumento crescente da faixa etária ($p < 0,001$).

Foi demonstrado que os coronavírus utilizam fatores do hospedeiro para sua replicação, que por sua vez, são afetados por mecanismos associados às características do envelhecimento (STRONG, 2023). Algumas dessas características, em conjunto com as respostas imunológicas e a presença de comorbidades clínicas, podem desempenhar um papel crucial na gravidade apresentada pela infecção (FARSHBAFNADI *et al.*, 2021). Entre os fatores envolvidos pode-se citar: a tempestade de citocinas; anticorpos neutralizantes; resposta imune celulares, como as células T CD4 e CD8, células B, células NK, monócitos e macrófagos; resposta inflamatória do hospedeiro; e epítomos de antígenos virais específicos. Todos esses fatores atuam de forma interativa e pode contribuir no desenvolvimento da Covid-19. Além disso, a diminuição das reservas e da capacidade de resposta ao estresse, juntamente com a redução da resposta imunitária, colocam os idosos em um maior risco de quadros críticos, principalmente durante os períodos de estresse agudo (SALIMI; HAMLIN; LE COUTEUR, 2020).

Nosso estudo encontrou associações com hipertensão ($p < 0,001$) e diabetes ($p < 0,001$) para as análises de regressão logística multivariada, entretanto, somente a idade foi associada envolvendo os diferentes polimorfismos e em ambos os casos os valores foram idênticos.

Nossos dados demonstram que a prevalência da hipertensão e da diabetes aumentam de acordo com o aumento da faixa etária.

A associação específica entre hipertensão, idade e Covid-19 permanece controversa. A análise realizada por GUAN *et al.*, 2020 associou a presença da hipertensão aos piores prognósticos clínicos da doença, ao passo que os estudos apresentados por LEIVA SISNIEGUEZ; ESPECHE; SALAZAR, 2020 e IACCARINO *et al.*, 2020, demonstram que a hipertensão pode ser um fator que induz a uma relação causal entre a idade, doenças cardiovasculares e aumento da mortalidade devido à Covid-19. Apesar das divergências, estudos funcionais vêm buscando uma relação entre esses três fatores. O estudo proposto por ABDALLA; EL-ARABEY; GAI, 2023, demonstrou que a hipertensão é um fator de risco substancial para a hospitalização por Covid-19, e que pode estar relacionada à depleção do gene *ABCG1*, o qual está associado à baixa exportação de colesterol. Além disso, identificaram que pacientes hipertensos mais velhos e positivos para a Covid-19 apresentaram maior risco de hospitalização quando comparados com pacientes jovens hipertensos devido à diminuição do efluxo de colesterol. Entretanto, todos os mecanismos envolvidos e o impacto da faixa etária dentro deste contexto ainda não estão totalmente esclarecidos.

Com relação a diabetes, identificou-se que pacientes idosos com a condição clínica, apresentaram uma maior chance de desenvolverem os quadros mais graves da Covid-19 (BLAGOSKLONNY, 2020). Além disso, observou-se que a Covid-19 pode ativar o diabetes em pacientes sem histórico prévio da doença (CHAWLA; KASHYAP; HUSAIN, 2021; HUSAIN, 2021) e a diabetes por si só, foi associada em acelerar o processo de envelhecimento biológico (MORLEY, 2008).

No contexto da Covid-19, foi demonstrado que os pacientes idosos apresentaram maiores taxas de estresse oxidativo (CECCHINI; CECCHINI, 2020; CEKEREVAC *et al.*, 2021; LAFORGE *et al.*, 2020). Ao mesmo tempo, relatou-se que o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental na patogênese e avanço do diabetes, tendo em vista que a resistência à insulina nas células ocorre devido à formação de radicais livres por oxidação da glicose e aumento na peroxidação lipídica (ROJAS; MORALES, 2004). Dessa forma, as espécies reativas de oxigênio (ERO) geradas devido ao estresse oxidativo, regulam negativamente a sinalização da insulina, levando à sua resistência. Além disso, as ERO podem causar danos nas células, no DNA e em diversos componentes celulares. Esses danos, estão associados a um envelhecimento acelerado e podem resultar no comprometimento do sistema imunológico (STYSKAL *et al.*, 2012). Dessa forma, a redução do sistema imune em idosos mediada pelo aumento das espécies reativas de oxigênio, podem estabelecer uma ligação entre

a Covid-19, a diabetes e a idade avançada. Ademais, outros mecanismos podem estar envolvidos nessa relação, entre eles: tempestade de citocinas; genes pró-inflamatórios; genes que atuam na síndrome metabólica e genes que atuam na resposta imune (MAUVAIS-JARVIS, 2020). Entretanto, mais investigações precisam ser realizadas para estabelecer uma resposta com maior acurácia.

Por fim, o tamanho amostral para realizar regressão logística multivariada foi considerada uma limitação deste estudo em determinados subgrupos, e as associações significativas devem ser observadas com cautela, especialmente nas que envolvem a interação entre o desfecho clínico, polimorfismo e idade. Além disso, esses dados podem colaborar na compreensão de como a doença se comporta no estado de Santa Catarina. Ademais, em uma doença multifatorial como a Covid-19, diversos polimorfismos genéticos podem contribuir nessa população que é considerada miscigenada, o que pode influenciar no perfil genético resultante. Apesar de inúmeros estudos, os mecanismos envolvidos na patogênese da doença ainda não são totalmente esclarecidos, necessitando de maiores correlações entre os desfechos clínicos e a genética dos indivíduos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo SARS-CoV-2, pode afetar particularmente cada indivíduo de formas diversas. A progressão clínica da doença, pode estar relacionada a uma ampla gama de fatores, que podem envolver as características genéticas do hospedeiro, assim como as do patógeno.

Dentro desse contexto, identificou-se que paciente que possuem o alelo C do polimorfismo rs2736100, apresentam quase o dobro de chances de virem a óbito e apresentarem quadros de sepse do que possuidores do alelo A. Além disso, foi visto que os pacientes que possuem o alelo G do polimorfismo rs2853669 apresentam quase o triplo de chances de desenvolverem os quadros de tromboembolismo quando comparados aos que possuem o alelo A.

Um aspecto relevante é relacionado à presença de valores associados aos fatores de risco que contribuem para o agravamento da enfermidade, como a faixa etária elevada, sexo, IMC e as comorbidades clínicas associadas, principalmente hipertensão e diabetes. Além disso, a sintomatologia clínica apresenta dados relevantes e em diversos estudos foi utilizada como preditiva para classificação dos piores quadros de Covid-19.

Além disso, em nosso trabalho, a idade mostrou ser um fator determinante para a classificação da gravidade, do sexo predominantemente afetado, da sintomatologia e presença de comorbidades clínicas nos pacientes quando divididos em subgrupos etários.

Apesar do envelhecimento ser considerado o principal fator de risco para a Covid-19, os mecanismos envolvidos na progressão da doença ainda não são totalmente esclarecidos, além disso, as possíveis contribuições genéticas em marcadores de envelhecimento permanecem pouco exploradas. Dessa forma, este estudo explorou as interações entre polimorfismos genéticos associados ao envelhecimento e a Covid-19, atuando como uma importante ferramenta para a compreensão dos mecanismos associados e a doença. Além disso, esses dados podem ser utilizados em conjunto com outros marcadores para o desenvolvimento de *scores* de risco e painéis de susceptibilidade genéticas.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLA, Mohnad; EL-ARABEY, Amr Ahmed; GAI, Zhongtao. Hypertension is still a moving target in the context of COVID-19 and post-acute COVID-19 syndrome. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 95, n. 1, p. 18–20, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.28128>

ABDELZAHER, Hana *et al.* COVID-19 Genetic and Environmental Risk Factors: A Look at the Evidence. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 11, n. October, p. 1–18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579415>

ACHEAMPONG, Desmond Omane *et al.* Male predisposition to severe COVID-19: Review of evidence and potential therapeutic prospects. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 131, p. 110748, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110748>

ALBRIGHT, Frederick S. *et al.* Evidence for a Heritable Predisposition to Death Due to Influenza. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 197, n. 1, p. 18–24, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/524064>

ALIMOHAMADI, Yousef *et al.* Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. E304–E312, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530>

AMBER L. MUELLER; MAEVE S.MCNAMARA; DAVID A. SINCLAIR. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? **Aging**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 9959–9981, 2020.

ARCANJO, Angélica *et al.* Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Exhibit Hyperactive Cytokine Responses Associated With Effector Exhausted Senescent T Cells in Acute Infection. **The journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 224, 2021. Disponível em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/infdis/jiab425>

ARIMURA-OMORI, Masako *et al.* Association between Telomere-Related Polymorphisms

and the Risk of IPF and COPD as a Precursor Lesion of Lung Cancer: Findings from the Fukuoka Tobacco-Related Lung Disease (FOLD) Registry. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 667–673, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.667>

AVIV, Abraham. Telomeres and COVID-19. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 7247–7252, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1096/fj.202001025>

BADARAS, Ignas; LAUČYTĖ-CIBULSKIENĖ, Agnė. Vascular Aging and COVID-19. **Angiology**, [s. l.], v. 74, n. 4, p. 308–316, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00033197221121007>

BADAWI, Alaa; GWAN, Seung. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 49, n. January, p. 129-133., 2020.

BAREK, Md Abdul; AZIZ, Md Abdul; ISLAM, Mohammad Safiqul. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. **Heliyon**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. e05684, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05684>

BERLIN, David A.; GULICK, Roy M.; MARTINEZ, Fernando J. Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 25, p. 2451–2460, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009575>

BHALLA, Sameer *et al.* Investigating unhealthy alcohol use as an independent risk factor for increased Covid-19 disease severity: Observational cross-sectional study. **JMIR Public Health and Surveillance**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 1–8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2196/33022>

BHARATI, Kavita. Human genetic polymorphism and Leishmaniasis. **Infection, Genetics and Evolution**, [s. l.], v. 98, n. September 2021, p. 105203, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105203>

BHATTACHARYYA, Joyeeta *et al.* Telomere length as a potential biomarker of coronary

artery disease. **Indian Journal of Medical Research**, [s. l.], n. June, p. 730–737, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.216974>

BLACKBURN, Elizabeth Helen. Telomerase Telomeres. **The Keio Journal of Medicine**, [s. l.], v. 49, p. 59–65, 2000.

BLACKBURN, Elizabeth Helen; EPEL, Elissa S.; LIN, Jue. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. **Science**, [s. l.], v. 350, n. 6265, p. 1193–1198, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aab3389>

BLAGOSKLONNY, Mikhail V. From causes of aging to death from COVID-19. **Aging**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 10004–10021, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.103493>

BLASCO, Maria A. Telomeres and Human Disease: Ageing, cancer and Beyond. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 6, n. August, p. 611–622, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg1656>

BURKE, R M *et al.* Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 - United States, January-April 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 69, n. 28, p. 904–908, 2020. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632373156&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6928a2>

CASTRO-DE-ARAÚJO, Luis Fernando S. *et al.* Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19. **Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**, [s. l.], p. 0–2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.010>

CEBAN, Felicia *et al.* Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 101, n. January, p. 93–135, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>

CECCHINI, Rubens; CECCHINI, Alessandra Lourenço. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 143, n.

January, p. 110102, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102>

CEKEREVAC, Ivan *et al.* Predicting Severity and Intrahospital Mortality in COVID-19: The Place and Role of Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2021, p. 1–15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6615787>

CELEGHIN, Andrea *et al.* Short-term inhibition of TERT induces telomere length-independent cell cycle arrest and apoptotic response in EBV-immortalized and transformed B cells. **Cell Death & Disease**, [s. l.], v. 7, n. 12, p. e2562–e2562, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.425>

CHAWLA, Udeep; KASHYAP, Manoj Kumar; HUSAIN, Amjad. Aging and diabetes drive the COVID-19 forwards; unveiling nature and existing therapies for the treatment. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 476, n. 11, p. 3911–3922, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04200-7>

CHEN, Yiyin *et al.* **Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention.** [S. l.: s. n.], 2021a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>

CHEN, Yiyin *et al.* Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 65, n. August 2020, p. 101205, 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>

CHENCHULA, Santenna *et al.* Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 6415, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33314-9>

COHEN, Sheldon *et al.* Association Between Telomere Length and Experimentally Induced Upper Respiratory Viral Infection in Healthy Adults Sheldon. **Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 309, n. 7, p. 699–705, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.613>

COLEBATCH, Andrew J; DOBROVIC, Alexander; COOPER, Wendy A. TERT gene: its

function and dysregulation in cancer. **Journal of Clinical Pathology**, [s. l.], v. 72, p. 281–284, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205653>

CONG, Yu-Sheng; WRIGHT, Woodring E.; SHAY, Jerry W. Human Telomerase and Its Regulation. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 407–425, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mubr.66.3.407-425.2002>

DANIEL, Michael; PEEK, Gregory W.; TOLLEFSBOL, Trygve O. Regulation of the human catalytic subunit of telomerase (hTERT). **Gene**, [s. l.], v. 498, n. 2, p. 135–146, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.095>

DESSIE, Zelalem G.; ZEWOTIR, Temesgen. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>

DI BARI, I. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may exploit human transcription factors involved in retinoic acid and interferon-mediated response: a hypothesis supported by an in silico analysis. **New Microbes and New Infections**, [s. l.], v. 41, p. 100853, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100853>

DI MARIA, Emilio *et al.* Genetic variants of the human host influencing the coronavirus-associated phenotypes (SARS, MERS and COVID-19): rapid systematic review and field synopsis. **Human Genomics**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 30, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00280-6>

DONG, Xiaoming *et al.* Large Multicohort Study Reveals a Prostate Cancer Susceptibility Allele at 5p15 Regulating TERT via Androgen Signaling-Orchestrated Chromatin Binding of E2F1 and MYC. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 11, n. November, p. 1–17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.754206>

DRATWA, Marta *et al.* TERT—Regulation and Roles in Cancer Formation. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, n. November, p. 1–16, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589929>

ELLEGREN, Hans; GALTIER, Nicolas. Determinants of genetic diversity. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 17, n. 7, p. 422–433, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.58>

FARSHBAFNADI, Melina *et al.* Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. **Experimental Gerontology**, [s. l.], v. 154, n. January, p. 111507, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111507>

FAUCI, Anthony S.; MORENS, David M. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 366, n. 5, p. 454–461, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmra1108296>

FENG, Lei; NIAN, Shi-yan; ZHANG, Jihong. The GG Genotype of Telomerase Reverse Transcriptase at Genetic Locus rs2736100 Is Associated with Human Atherosclerosis Risk in the Han Chinese Population. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. e85719, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085719>

FILHO, Zilmar Augusto de Souza *et al.* Fatores associados ao enfrentamento da pandemia da COVID-19 por pessoas idosas com comorbidades. **Escola Anna Nery**, [s. l.], v. 25, n. spe, p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2020-0495>

FROIDURE, Antoine *et al.* Short telomeres increase the risk of severe COVID-19. **Aging**, [s. l.], v. 12, n. 20, p. 19911–19922, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.104097>

GALLUS, Silvano *et al.* The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 32, n. 167, p. 220191, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0191-2022>

GAO, Ya-dong *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. **Allergy**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 428–455, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.14657>

GASPAR, Tiago Bordeira *et al.* Telomere Maintenance Mechanisms in Cancer. **Genes**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 241, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes9050241>

GIARDINI, Miriam Aparecida *et al.* **Telomere and telomerase biology**. [S. l.: s. n.], 2014. ISSN 18780814.v. 125 Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397898-1.00001-3>

GONZALEZ-SERNA, Alejandro *et al.* Rapid Decrease in Peripheral Blood Mononucleated Cell Telomere Length After HIV Seroconversion, but Not HCV Seroconversion. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. e29–e32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001446>

GRILL, Sherilyn; NANDAKUMAR, Jayakrishnan. Molecular mechanisms of telomere biology disorders. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 296, n. Table 1, p. 100064, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.014017>

GUAN, Wei-jie *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 2000547, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>

GUPTA, Kajal *et al.* Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. **Gene**, [s. l.], v. 844, n. January, p. 146790, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146790>

GUTERRES, Adam N; VILLANUEVA, Jessie. Targeting Telomerase for Cancer Therapy. **Oncogene**, [s. l.], v. 39, n. 36, p. 5811–5824, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01405>

GUTMAJSTER, Ewa *et al.* Possible association of the TERT promoter polymorphisms rs2735940, rs7712562 and rs2853669 with diabetes mellitus in obese elderly Polish population: results from the national PolSenior study. **Journal of Applied Genetics**, [s. l.], v. 59, n. 3, p. 291–299, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13353-018-0450-9>

HAFEZI, François; BERCOFF, Danielle. The Solo Play of TERT Promoter Mutations. **Cells**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 749, 2020. Disponível em: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3390/cells9030749>

HARBOE-GONÇALVES, Lillian; VAZ, Luiz Sérgio; BUZZI, Marcelo. Associação entre

níveis plasmáticos de homocisteína e acidente vascular cerebral isquêmico: estudo transversal analítico. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 63, n. 1, p. 97–103, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000100018>

HE, Guisheng *et al.* TERT rs10069690 polymorphism and cancers risk: A meta-analysis. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. 1–15, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mgg3.903>

HEIDENREICH, Barbara; KUMAR, Rajiv. TERT promoter mutations in telomere biology. **Mutation Research**, [s. l.], v. 771, p. 15–31, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.11.002>

HENTSCH, Lisa *et al.* Breathlessness and COVID-19: A Call for Research. **Respiration**, [s. l.], v. 100, n. 10, p. 1016–1026, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000517400>

HORIKAWA, Izumi; MICHISHITA, Eriko; BARRETT, J. Carl. Regulation of hTERT transcription: A target of cellular and viral mechanisms for immortalization and carcinogenesis. **Cytotechnology**, [s. l.], v. 45, n. 1–2, p. 23–32, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10616-004-5122-4>

HU, Zhibin *et al.* A genome-wide association study identifies two new lung cancer susceptibility loci at 13q12.12 and 22q12.2 in Han Chinese. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 43, n. 8, p. 792–796, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng.875>

HUKEZALIE, Kyle R.; WONG, Judy M. Y. Structure-function relationship and biogenesis regulation of the human telomerase holoenzyme. **FEBS Journal**, [s. l.], v. 280, n. 14, p. 3194–3204, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/febs.12272>

HUSAIN, Amjad. A novel approach to minimize the false negative COVID-19 diagnosis by inclusion of specific cell markers and multiple sample collection. **MethodsX**, [s. l.], v. 8, p. 101270, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2021.101270>

IACCARINO, Guido *et al.* Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients. **Hypertension**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 366–372, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324>

IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ, A. *et al.* Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 346–357, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0595>

JIANG, Li *et al.* Telomere Length and COVID-19 Outcomes: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 13, n. May, p. 1–8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.805903>

JULIA MACHLINE-CARRION, M. Beyond cha2ds2-vasc for predicting the risk of thromboembolism and stroke-not that simple! **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 332–333, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20201296>

KO, Eunkyong *et al.* The TERT promoter SNP rs2853669 decreases E2F1 transcription factor binding and increases mortality and recurrence risks in liver cancer. **Oncotarget**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 684–699, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6331>

LAFORGE, Mireille *et al.* Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 515–516, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0407-1>

LEÃO, Ricardo *et al.* Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer. **Journal of Biomedical Science**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 22, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0422-8>

LEIVA SISNIEGUEZ, Carlos Enrique; ESPECHE, Walter Gastón; SALAZAR, Martín Rogelio. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 2001148, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.01148-2020>

LEVY, Michael Z. *et al.* Telomere end-replication problem and cell aging. **Journal of Molecular Biology**, [s. l.], v. 225, n. 4, p. 951–960, 1992. Disponível em:

[https://doi.org/10.1016/0022-2836\(92\)90096-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)90096-3)

LI, Ping *et al.* Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 97, p. 245–250, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.107>

LISCO, Giuseppe *et al.* COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 13, p. 2920, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10132920>

LIU, Jie *et al.* A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. **International Journal of Surgery**, [s. l.], v. 81, p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.07.032>

LIU, Ming *et al.* Drinking no-links to the severity of COVID-19: a systematic review and meta-analysis: Drinking and COVID-19. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. e126–e127, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.042>

LIU, Zhengsheng *et al.* Association between TERT rs2853669 polymorphism and cancer risk: A meta-analysis of 9,157 cases and 11,073 controls. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. e0191560, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191560>

LOPEZ-LEON, Sandra *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>

LU, Roujian *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

LU, Weisi *et al.* Telomeres—structure, function, and regulation. **Experimental Cell Research**, [s. l.], v. 319, n. 2, p. 133–141, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.09.005>

LYNCH, Seodhna M. *et al.* Role of senescence and aging in SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. **Cells**, [s. l.], v. 10, n. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10123367>

MA, Lina; LI, Yun; WANG, Jieyu. Telomeres and essential hypertension. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 48, n. 16–17, p. 1195–1199, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.013>

MA, Runzhuo *et al.* The TERT locus genotypes of rs2736100-CC/CA and rs2736098-AA predict shorter survival in renal cell carcinoma. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 301.e1-301.e10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.01.014>

MAGESH, Shruti *et al.* Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. 1–16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34147>

MAHAMAT-SALEH, Yahya *et al.* Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ Open**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. e052777, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052777>

MAHMOODPOOR, Ata *et al.* Association between leukocyte telomere length and COVID-19 severity. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43042-023-00415-z>

MAICHER, André; KASTNER, Lisa; LUKE, Brian. Telomeres and disease: Enter TERRA. **RNA Biology**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 843–849, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/rna.20330>

MASON, Kate E. *et al.* Age-Adjusted Associations Between Comorbidity and Outcomes of COVID-19: A Review of the Evidence From the Early Stages of the Pandemic. **Frontiers in Public Health**, [s. l.], v. 9, n. August, p. 1–14, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.584182>

MAUVAIS-JARVIS, Franck. Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19. **Diabetes**, [s. l.], v. 69, n. 9, p. 1857–1863, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0023>

MCKAY, James D *et al.* Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 40, n. 12, p. 1404–1406, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng.254>

MELIN, Beatrice S. *et al.* HTERT cancer risk genotypes are associated with telomere length. **Genetic Epidemiology**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 368–372, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/gepi.21630>

MENGES, Dominik *et al.* Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 7 July, p. 1–19, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254523>

MENNI, C. *et al.* Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. **medRxiv**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421>

MICHELON, Cleonice Maria. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 109–116, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.202100961>

MILLER, S.A.; DYKES, D.D.; POLESKY, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 1215–1215, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>

MIMOUNI, Asma *et al.* Association of TERT, OGG1, and CHRNA5 Polymorphisms and the Predisposition to Lung Cancer in Eastern Algeria. **Pulmonary Medicine**, [s. l.], v. 2020, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/7649038>

MORLEY, John E. Diabetes and Aging: Epidemiologic Overview. **Clinics in Geriatric**

Medicine, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 395–405, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2008.03.005>

MUSHIRODA, T. *et al.* A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 45, n. 10, p. 654–656, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.057356>

NAVASHENAQ, Jamshid Gholizadeh *et al.* Effects of Influenza Derived Peptide on CD8 T Cell Responses to MHC Class I-Restricted Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT)-Derived Peptide. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 413–418, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9683-z>

NIEMI, Mari E.K. *et al.* Mapping the human genetic architecture of COVID-19. **Nature**, [s. l.], v. 600, n. 7889, p. 472–477, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>

NIEMI, Mari E. K.; DALY, Mark J.; GANNA, Andrea. The human genetic epidemiology of COVID-19. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 533–546, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00478-5>

NIU, Shengmei *et al.* Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, [s. l.], v. 89, n. March, p. 104058, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104058>

NOGALES, Aitor; L. DEDIEGO, Marta. Host Single Nucleotide Polymorphisms Modulating Influenza A Virus Disease in Humans. **Pathogens**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 168, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens8040168>

OGAMI, Masayuki *et al.* Telomere Shortening in Human Coronary Artery Diseases. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, [s. l.], p. 1–4, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000117200.46938.e7>

PAIRO-CASTINEIRA, Erola *et al.* GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants

underlying critical COVID-19. **Nature**, [s. l.], v. 617, n. 7962, p. 764–768, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06034-3>

PAPADOPOULOS, Vassilios; LI, Lu; SAMPLASKI, Mary. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? **Andrology**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 65–72, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/andr.12868>

PARIS, Gustavo C *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in multiple organs affected by COVID-19. **Life Sciences**, [s. l.], v. 278, n. January, p. 119510, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119510>

PÉREZ-CAMACHO, Inés. Clinical and Immunoserological Status 12 Weeks after Infection with COVID-19: Prospective Observational Study. **Epidemiology International Journal**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 89, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.23880/EIJ-16000167>

PESTANA, Ana *et al.* TERT biology and function in cancer: beyond immortalisation. **Journal of Molecular Endocrinology**, [s. l.], v. 58, p. 129–146, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JME-16-0195>

PRADHAN, Ajay; OLSSON, Per-Erik. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? **Biology of Sex Differences**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 53, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>

QUEIROGA, Vinicius Vieira *et al.* A pandemia da Covid-19 e o aumento do consumo de álcool no Brasil. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e568101118580, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.18580>

RAMLEE, Muhammad *et al.* Transcription Regulation of the Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Gene. **Genes**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 50, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes7080050>

RAMPAZZO, Enrica *et al.* Genetic Variants of the TERT Gene, Telomere Length, and Circulating TERT as Prognostic Markers in Rectal Cancer Patients. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 3115, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12113115>

REDDY, Rohin K. *et al.* The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 1045–1056, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26389>

ROAKE, Caitlin M; ARTANDI, Steven E. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease Caitlin. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s. l.], v. 21, n. 7, p. 384–397, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0234-z>

ROJAS, Armando; MORALES, Miguel A. Advanced glycation and endothelial functions: A link towards vascular complications in diabetes. **Life Sciences**, [s. l.], v. 76, n. 7, p. 715–730, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.09.011>

ROMANIUK, Aleksandra *et al.* The non-canonical functions of telomerase: to turn off or not to turn off. **Molecular Biology Reports**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1401–1411, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4496-x>

ROMERO STARKE, Karla *et al.* The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. **BMJ Global Health**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. e006434, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006434>

RUSSELL, Clark D.; LONE, Nazir I.; BAILLIE, J. Kenneth. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 334–343, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9>

SALIMI-JEDA, Ali *et al.* The role of telomerase and viruses interaction in cancer development, and telomerase-dependent therapeutic approaches. **Cancer Treatment and Research Communications**, [s. l.], v. 27, n. January, p. 100323, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100323>

SALIMI, Shabnam; HAMLIN, John M.; LE COUTEUR, David. COVID-19 and Crosstalk with the Hallmarks of Aging. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, [s. l.], v. 75, n. 9, p. e34–e41, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa149>

SCHMITT, Clemens A. *et al.* COVID-19 and cellular senescence. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 251–263, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00785-2>

SEIKI, Toshio *et al.* Association of genetic polymorphisms with erythrocyte traits: Verification of SNPs reported in a previous GWAS in a Japanese population. **Gene**, [s. l.], v. 642, n. November 2017, p. 172–177, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.031>

SHARON, Eyal; VOLCHEK, Ludmila; FRENKEL, Niza. Human herpesvirus 6 (HHV-6) alters E2F1/Rb pathways and utilizes the E2F1 transcription factor to express viral genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 111, n. 1, p. 451–456, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308854110>

SHAY, Jerry W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer Jerry. **Cancer Discovery**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 584–593, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0062.Role>

SHELTON, Janie F. *et al.* The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 121–124, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00986-w>

SHEREEN, Muhammad Adnan *et al.* COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**, [s. l.], v. 24, p. 91–98, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

SOLDATI, Ana Beatriz *et al.* Telephone Screening of Cognitive Status (TICS) in severe COVID-19 patients: Utility in the era of social isolation. **eNeurologicalSci**, [s. l.], v. 22, p. 100322, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100322>

STATSENKO, Yauhen *et al.* Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, n. February, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.777070>

STRONG, Michael J. SARS-CoV-2, aging, and Post-COVID-19 neurodegeneration. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 165, n. 2, p. 115–130, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15736>

STYSKAL, JennaLynn *et al.* Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 46–58, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.441>

TAYLOR, James *et al.* ESPERR: Learning strong and weak signals in genomic sequence alignments to identify functional elements. **Genome Research**, [s. l.], v. 16, n. 12, p. 1596–1604, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/gr.4537706>

TELLECHEA, M L; PIROLA, C J. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: a systematic review and meta-analysis of human studies. **Journal of Human Hypertension**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 99–105, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.45>

TIAN, Sijia *et al.* Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 401–406, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>

TSANKOV, Boyan K. *et al.* Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 103, n. January, p. 246–256, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>

TURNER, Kara; VASU, Vimal; GRIFFIN, Darren. Telomere Biology and Human Phenotype. **Cells**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 73, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8010073>

VELAVAN, Thirumalaisamy P. *et al.* Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. **eBioMedicine**, [s. l.], v. 72, p. 103629, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103629>

WAN, Song *et al.* The role of telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in prognosis in bladder cancer. **Bioengineered**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1495–1504, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1915725>

WANG, Caiqin; ZHAO, Li; LU, Shiming. Role of TERRA in the Regulation of Telomere Length. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 316–323, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijbs.10528>

WEI, Rongrong *et al.* Association between MUC5B and TERT polymorphisms and different interstitial lung disease phenotypes. **Translational Research**, [s. l.], v. 163, n. 5, p. 494–502, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.12.006>

WHITAKER, Matthew *et al.* Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. **Nature Communications**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1–10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>

WHO. Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51 - 11th March 2020. **WHO Bulletin**, [s. l.], v. 2019, n. March, p. 2633, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.

WITKOWSKI, Jacek M.; FULOP, Tamas; BRYL, Ewa. Immunosenescence and COVID-19. **Mechanisms of Ageing and Development**, [s. l.], v. 204, n. January, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111672>

WOO, Marcel S. *et al.* Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. **Brain Communications**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>

WU, Di *et al.* The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 94, n. January, p. 44–48, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>

YANG, Jihua; JIAO, Shunchang. Increased lung cancer risk associated with the TERT rs2736100 polymorphism: an updated meta-analysis. **Tumour biology : the journal of the**

International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 5763–5769, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1765-8>

YANG, Jing; *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 94, n. March, p. 91–95, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>

YIK, Mot Yee *et al.* Mechanism of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation and clinical impacts in leukemia. **Genes**, [s. l.], v. 12, n. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes12081188>

YOO, Seung Soo *et al.* TERT Polymorphism rs2853669 Influences on Lung Cancer Risk in the Korean Population. **Journal of Korean Medical Science**, [s. l.], v. 30, n. 10, p. 1423, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.10.1423>

ZANET, Deanna L *et al.* Association Between Short Leukocyte Telomere Length and HIV Infection in a Cohort Study : No Evidence of a Relationship With Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 58, p. 1322–1332, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu051>

ZHAN, Yongle *et al.* Genetic Polymorphisms of the Telomerase Reverse Transcriptase Gene in Relation to Prostate Tumorigenesis, Aggressiveness and Mortality: A Cross-Ancestry Analysis. **Cancers**, [s. l.], v. 15, n. 9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers15092650>

ZHANG, Jin jin *et al.* Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 90–107, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

ZHANG, Weili *et al.* Functional Haplotypes of the hTERT Gene, Leukocyte Telomere Length Shortening, and the Risk of Peripheral Arterial Disease. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. e47029, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047029>

ZHONG, Rong *et al.* Genetic variations in TERT - CLPTM 1 L locus are associated with risk of lung cancer in chinese population. **Molecular Carcinogenesis**, [s. l.], v. 52, n. S1, p. 118–126, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mc.22043>

ZHONG, Rui *et al.* Which Factors, Smoking, Drinking Alcohol, Betel Quid Chewing, or Underlying Diseases, Are More Likely to Influence the Severity of COVID-19? **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 11, n. January, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.623498>

ZVEREVA, M I; SHCHERBAKOVA, D M; DONTSOVA, O A. Telomerase: Structure, functions, and activity regulation. **Biochemistry (Moscow)**, [s. l.], v. 75, n. 13, p. 1563–1583, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S0006297910130055>

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Dados do projeto de pesquisa:

Título da Pesquisa: Busca de marcadores genéticos e epigenéticos em pacientes com COVID-19: formação de um biorepositório.

Pesquisador: JULIANA DAL RI LINDENAU

Área Temática: Genética Humana: (Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 32858820.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.164.291

Apresentação do Projeto: Trata-se de macroprojeto coordenado pela professora Juliana Dal-Ri Lindenau, do Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, com participação dos pesquisadores Yara Costa Netto Muniz e Guilherme de Toledo e Silva do BEG/CCB/UFSC; Sharbel Weidner Maluf e Tânia Beatriz Creczynski-Pasa do PPGFar/UFSC. Estudo transversal do tipo caso x controle, com 2000 participantes, divididos em dois grupos de 1000 casos e 1000 controles.

Critérios de inclusão: Indivíduos maiores de 18 anos que estejam internados com diagnóstico de COVID-19 e indivíduos saudáveis sem o diagnóstico da infecção. Em carta resposta a pesquisadora informa que os participantes-controle ““Os pacientes controles serão recrutados em diferentes ambulatórios do hospital, tendo como critérios de inclusão ser maior de idade e não apresentar infecção ativa ou ter sido infectado pelo novo coronavírus””.

Critérios de exclusão: Indivíduos menores de 18 anos.

Intervenções: coleta de swab nasal, coleta de sangue, questionário

Hipótese: Parte-se da hipótese de que determinadas variantes genéticas relacionadas com maior expressão de genes inflamatórios e com menor produção de marcadores sanguíneos estarão relacionadas com maior suscetibilidade à COVID-19, além de se relacionarem com pior quadro clínico. Além disso, miRNAs que atuam em vias importantes para a expressão desses genes podem contribuir para estes quadros. Adicionalmente, pessoas em tratamento medicamentoso para COVID-19 podem responder de forma diferente devido à presença de variantes que aumentam ou diminuem a expressão de genes de metabolização e ou transporte de fármacos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Constituir um biorepositório de amostras de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 que serão utilizadas para as análises propostas;
2. Investigar a influência de polimorfismos genéticos e marcadores epigenéticos sobre a expressão de genes relacionados à resposta imune e a suscetibilidade e/ou severidade da infecção por COVID-19;
3. Analisar polimorfismos genéticos que podem influenciar no ajuste de dose ou no desenvolvimento de efeitos adversos em pacientes tratados para COVID-19.

Objetivo Secundário:

- 1- Verificar se há associação entre variantes em diversos genes de HLA (classe Ia, Ib, II e III) e em genes relacionados a citocinas e a suscetibilidade à COVID-19. Avaliar a expressão desses marcadores nos pacientes e comparar estes achados com informações disponíveis em bancos de dados populacionais de indivíduos sem infecção buscando determinar marcadores genéticos de suscetibilidade.
- 2- Verificar se há diferença no curso clínico de pacientes infectados que possuem polimorfismos nos genes analisados. Avaliar se essas variantes influenciam na expressão dos marcadores e correlacionar esses dados com as informações clínicas disponíveis nos prontuários dos pacientes buscando determinar marcadores genéticos de gravidade da infecção.
- 3- Identificar variantes 8 71 genéticas associadas com a presença e com o risco de complicações induzidas por fármacos utilizados para tratamento de COVID-19. Explorar o efeito de polimorfismos em genes candidatos relacionados ao transporte e metabolização destes fármacos sobre a dose recomendada e construir um algoritmo incluindo variáveis genéticas, clínicas e ambientais para predição de dose.
- 4- Analisar a expressão dos miRNAs em amostras de pacientes diagnosticados com a COVID-19 em comparação com amostras de indivíduos saudáveis buscando por marcadores de suscetibilidade.
- 5- Analisar a expressão dos miRNAs em amostras de pacientes com diferentes -quadros clínicos de COVID-19, além de pacientes recuperados e saudáveis buscando por marcadores de gravidade da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Análise adequada dos riscos e benefícios.

Riscos: faremos uma coleta de sangue periférico e uma coleta com swab nasal (que é parecido com um cotonete). Nenhum dos dois procedimentos acarretará em dor, entretanto, você pode sentir um leve desconforto no momento da coleta e pode ficar com um hematoma no local da

coleta do sangue. Mas não se preocupe, este hematoma desaparecerá em poucos dias sem a necessidade de nenhuma intervenção de sua parte. Para minimizar estes riscos, aconselhamos que você não carregue peso com o braço onde foi realizada a coleta. Também será realizada uma entrevista através de questionário semiestruturado, onde coletaremos informações sociodemográficas e hábitos de vida (coisas como fumar, beber, fazer atividade física, entre outras). Você pode se sentir um pouco constrangido ao longo da entrevista, por incômodo em falar ou, ainda, por mobilização emocional. Desta forma, os riscos serão minimizados, pois, você não precisará responder a qualquer pergunta ou fornecer quaisquer informações durante a entrevista se sentir-se desconfortável ou achar que a resposta trata-se de algo muito particular, contudo os pesquisadores estarão dispostos a lhe ouvir, interromper a entrevista se assim você desejar, retornando a coletar os dados sob sua anuência tão logo se sinta à vontade para continuá-la. Contudo, destacamos que apesar de nossos esforços para manter os dados anônimos, sempre existe a possibilidade mesmo que remota de quebra de sigilo, ainda que involuntária e não intencional. Caso isso aconteça, serão tomadas as providências necessárias de acordo com a legislação.

Benefícios: Você não terá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa, mas os resultados deste projeto permitirão compreendermos o que faz com que algumas pessoas sejam mais suscetíveis à doença do que outras e porque algumas pessoas respondem melhor aos tratamentos medicamentosos utilizados do que outras. Essas informações podem contribuir para uma melhor triagem de indivíduos de maior risco e uma melhor personalização de tratamentos em caso de novas infecções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Destacamos que o projeto informa que “Este macroprojeto pretende constituir um biorrepositório de amostras de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 que serão utilizadas para as análises propostas” específicos posteriormente informando a ligação com o presente macroprojeto, quando da realização efetivamente das propostas apresentadas”.

Em carta resposta a pesquisadora informa que “Todas as amostras serão armazenadas em um freezer - 80°C no Laboratório de Polimorfismos Genéticos (LAPOGE) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) localizado no Centro de Ciências Biológicas, Campus João David Ferreira Lima, Setor F – Blocos B – 3º andar - Sala 306 sob responsabilidade da pesquisadora principal”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada pelo pesquisador responsável e pelo Chefe do Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, professor Márcio Ferreira Dutra.

Consta autorização institucional, nos termos da resolução 466/12, assinada pela Gerente de Ensino e Pesquisa/HU/UFSC/EBSERH.

TCLE atende as exigências da resolução 466/12, no entanto apresenta muitos termos técnicos ou expressões que dificultam a compreensão por todos os grupos de pacientes atendidos no

HU/UFSC/EBSERH. Consta TCLE específico para o biorrepositório. Consta o questionário aos participantes. Consta o instrumento para coleta de dados do prontuário.

Recomendações: Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado.

As pendências ou inadequações foram sanadas e o biorrepositório, conforme cronograma no formulário base da PB está aprovado até 30 de junho de 2025. No TCLE do biorrepositório há dois campos de autorização de uso das amostras do biorrepositório: (1) o participante do estudo deve autorizar o uso a cada novo projeto ou (2) o participante do estudo autoriza seu uso para projetos com a mesma temática deste projeto. Sendo, portanto, de responsabilidade da coordenadora deste projeto o uso de cada amostra conforme autorização do participante.

Considerações Finais a critério do CEP: Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo de Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações básicas do projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1559520.pdf	10/07/2020 19:06		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	10/07/2020 19:06	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
Outros	Prontuário.pdf	10/07/2020 19:05	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
TCLE/Termos de Assentimento/Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19.pdf	10/07/2020 19:04	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
TCLE/Termos de Assentimento/Justificativa de Ausência	TCLE_CONTROLES.pdf	10/07/2020 19:04	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
TCLE/Termos de Assentimento/Justificativa de Ausência	TCLE_Biorepositorio.pdf	10/07/2020 19:03	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura investigador	Projeto.pdf	01/06/2020 16:26	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Ciência_da_Instituição.pdf	01/06/2020 16:24	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/06/2020 16:21	Juliana Dal-Ri Lindenau	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

FLORIANOPOLIS, 20 de Julho de 2020

Assinado por:

Nelson Canzian da Silva (Coordenador(a))

ANEXO B - QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PACIENTES INFECTADOS PELO SARS-COV-2

Nome: _____

Prontuário: _____

Sexo: () F () M

Data de nascimento: ___/___/____

Data coleta: ___/___/____

Telefone para contato: _____

E-mail: _____

Estado civil: () casado(a)/união consensual () solteiro(a) () Separado(a)/divorciado(a) () viúvo(a)

Grau de escolaridade: () fundamental incompleto () fundamental completo () ensino médio incompleto () ensino médio completo () superior incompleto () superior () pós-graduação

Qual é a sua principal ocupação (que gera maior renda): _____

Bloco Histórico de Saúde:

Entrevistador, leia as opções abaixo e em caso de categorias com mais de uma patologia possível, sublinhe a(s) condição(ões) apresentada(s) pelo participante. As questões sobre tratamento medicamentoso somente devem ser aplicadas aqueles participantes que responderam Sim na pergunta sobre a condição e se referem a situações atuais ou anteriores.

I.1) Doença arterial coronariana () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.1.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.2) Colesterol e/ou Triglicérides alto (gordura no sangue) () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.2.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.3) Aneurisma, derrame ou acidente vascular cerebral () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.3.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____
 Efeitos adversos? _____

I.4) Coagulopatias (trombose, hemofilia, anemia falciforme, outras) () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.4.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.5) Hipertensão arterial/ pressão alta () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.5.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.6) Diabetes (açúcar no sangue) () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.6.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.7) Doença pulmonar (asma, enfisema, DPOC, outra) () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.7.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.8) Doença respiratória viral (gripe, resfriado comum, faringite, laringite, bronquite, bronquiolite, pneumonia) () Não () Sim

Com que frequência? _____ ou

Há quanto tempo? _____

I.8.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.9) Costuma realizar a vacina da gripe? () Não () Sim

Com que frequência? _____

I.10) Infecções sexualmente transmissíveis (AIDS, sífilis, clamídia, gonorreia, HPV, herpes genital, tricomoníase, outras)? () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.10.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.11) Doença causada por parasita (amebíase, giardíase, leishmaniose, malária, toxoplasmose, chagas, tricomoníase, esquistossomose, ascaridíase, teníase, outras)

() Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.11.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.12) Câncer () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

Qual? _____

I.12.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.13) Problemas hormonais (hipo ou hipertireoidismo, osteoporose, menopausa, ovário policístico, carência de testosterona, obesidade, outras) () Não () Sim

Há quanto tempo? _____

I.13.1) Utiliza algum medicamento? () Não () Sim

Qual? _____

Dose: _____

Há quanto tempo? _____

Efeitos adversos? _____

I.14) Outras doenças ou problemas de saúde? _____

I.15) Algum outro medicamento ou suplemento? (Informar nome, indicação, dose, frequência semanal e horário do dia. Entrevistador, dar atenção especial aos suplementos de vitamina D, C, ferro e ômega 3) _____

Bloco Estilo de Vida:

II.1) Atualmente, você pratica alguma atividade física de maneira regular (pelo menos 2 vezes por semana)? _____ **II.1.1) Se sim, qual (is):** () corrida () hidroginástica () caminhada () futebol () musculação () vôlei () ginástica () natação () outro (especifique) _____

II.1.2) Total de minutos dispendidos nestas atividades elencadas acima, por semana: () 40-60 minutos/semana () 61-80 minutos/semana () 81-100 minutos/semana () 100 ou mais minutos/semana

II.1.3) Como você classificaria seu nível de condicionamento físico?

Sedentário	Pouquíssimo Ativo	Pouco Ativo	Ativo	Bastante Ativo	Atleta

II.2) Você possui alguma limitação física (dor, lesão ou cirurgia nos ossos, músculos ou articulações) que limite e/ou impeça a prática de atividades físicas?

II.3) Você fuma ou já fumou? () Não () Sim, é fumante () Ex-fumante () Fumante passivo

II.3.1) Se sim, em média quantos cigarros você fuma por dia?

II.3.2) Em caso de utilização de narguilé, com qual frequência? _____

II.4) Você bebe álcool ou já bebeu? () Não () Sim, socialmente () Alcoólatra () Ex- Alcoólatra

II.4.1) Se sim, em média quanto você bebe por dia e qual bebida?

II.5) Você ingere frutas e verduras regularmente (todos os dias)? () Não () Sim

II.5.1) Se sim, em média quantas porções por dia?

II.5.2) Quantas porções são de frutas e vegetais ricos em vitamina C (laranja, limão, tangerina, tomate, brócolis, couve-flor, kiwi, batata doce, morangos, mamão...) por dia?

II.5.3) Quantas porções de leguminosas e oleaginosas (como feijão e castanhas) por dia?

II.6) Você ingere doces ou bebidas açucaradas regularmente (todos os dias)? () Não
() Sim

II.6.1) Se sim, em média quantas porções por dia?

II.7) Você ingere frituras regularmente (todos os dias)? () Não () Sim

II.7.1) Se sim, em média quantas porções por dia? _____

II.8) De maneira geral, como você classificaria sua alimentação?

Nada Saudável	Pouquíssimo Saudável	Pouco Saudável	Saudável	Muito Saudável

Bloco Informações da família:

III.1) Algum parente (primeiro grau) já teve problema respiratório? () Não () Sim
() Não sabe informar

Qual condição? _____

Nível de parentesco: _____

III.2) Algum parente (primeiro grau) já teve problema de coagulação? () Não () Sim
() Não sabe informar

Qual condição? _____

Nível de parentesco: _____

III.3) Algum parente (primeiro grau) já teve algum tipo de câncer? () Não () Sim
() Não sabe informar

Qual condição? _____

Nível de parentesco: _____

Espaço extra:

Entrevistador, utilize este espaço para anotar qualquer outra informação relevante fornecida pelo participante _____

Nome do entrevistador: _____