



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**GABRIELLA FABIANE DE ASSIS MALTA**

**REGULAÇÃO EPIGENÉTICA EM PACIENTES COM DOENÇAS  
CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
COVID-19**

**São João del-Rei - MG**

**2022**

**GABRIELLA FABIANE DE ASSIS MALTA**

**REGULAÇÃO EPIGENÉTICA EM PACIENTES COM DOENÇAS  
CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Bacharelado em Biotecnologia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Dom Bosco, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Carlos dos Santos  
Coorientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

**São João del-Rei - MG**

**2022**

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB) e Núcleo de Tecnologia da  
Informação (NTINF) da UFSJ, com os dados fornecidos pela autora

M261r Malta, Gabriella Fabiane de Assis.  
Regulação Epigenética em Pacientes com Doenças  
Crônicas Não Transmissíveis e sua Associação com a  
COVID-19 / Gabriella Fabiane de Assis Malta ;  
orientador Ivan Carlos dos Santos; coorientadora  
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira. -- São João del  
Rei, 2022.  
37 p.

Trabalho de Conclusão (Graduação - Biotecnologia)  
- Universidade Federal de São João del-Rei, 2022.

1. Epigenética. 2. Doenças Crônicas Não  
Transmissíveis. 3. COVID-19. 4. SARS-CoV-2. 5. ECA2.  
I. Santos, Ivan Carlos dos, orient. II. Pereira,  
Larissa Mirelle de Oliveira, co-orient. III. Título.

**GABRIELLA FABIANE DE ASSIS MALTA**

**REGULAÇÃO EPIGENÉTICA EM PACIENTES COM DOENÇAS  
CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Bacharelado em Biotecnologia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Dom Bosco, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

São João del-Rei, 09 de dezembro de 2022.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - UNIPTAN

Profa. Dra. Ana Paula Madureira - UFSJ

---

Prof. Dr. Ivan Carlos dos Santos

Orientador

### Dedicatória

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso a Deus, minha família, amigos e professores que contribuíram para a sua realização.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a Deus, por todas as bênçãos proporcionadas a mim e à minha família.

Aos meus pais, Patrícia e Ronaldo, avós, Maria Aparecida, Maria Isaura, Delci e Orlando, e toda minha família em geral, por todo o apoio, por acreditarem em mim e confiarem no meu potencial, mesmo quando eu duvidei ser capaz de conciliar duas graduações ao mesmo tempo.

Às minhas amigas, que tornaram esse percurso mais leve e divertido ao longo dos anos.

Ao professor e orientador Dr. Ivan, que sempre despertou meu interesse nas disciplinas de Bioquímica e Fisiologia, e forneceu todo o suporte para a elaboração deste TCC.

À professora e coorientadora Dra. Larissa, que me introduziu ao conceito de epigenética e me ajudou na elaboração do tema, além de todo o auxílio também durante a sua execução.

À UFSJ e demais professores, por todo o aprendizado e experiências adquiridas.

A todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, tornaram este trabalho possível.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da dupla-hélice de DNA .....	10
Figura 2 - Representação esquemática dos nucleotídeos desoxiadenosina (A) e desoxiguanosina (B).....	11
Figura 3 - Representação esquemática dos nucleotídeos desoxicitosina (C) e desoxitimidina (D).....	11
Figura 4 - Representação esquemática do nucleossomo composto pelo conjunto de 8 histonas (em laranja) e o DNA (em azul) .....	12
Figura 5 - Representação esquemática do DNA contendo a região promotora (em amarelo) .	13
Figura 6 - Representação esquemática do processo de metilação do DNA.....	13
Figura 7 - Representação esquemática do SARS-CoV-2 (a) e da enzima conversora de angiotensina 2 (c).....	17

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>1.1</b>	<b>Epigenética</b> .....	10
<b>1.1.1</b>	<b>Metilação do DNA</b> .....	12
<b>1.1.2</b>	<b>Modificações de Histonas</b> .....	13
<b>1.1.3</b>	<b>MicroRNAs</b> .....	14
<b>1.2</b>	<b>Doenças Crônicas Não Transmissíveis</b> .....	14
<b>1.3</b>	<b>COVID-19</b> .....	16
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	19
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	19
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	24
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25



## RESUMO

A epigenética caracteriza-se como uma área da Ciência responsável pelo estudo de como alterações no nucleossomo das células podem ser capazes de afetar a transcrição gênica, constituindo-se a metilação do DNA (ácido desoxirribonucleico), as modificações das histonas e os microRNAs como os mecanismos por trás de determinada regulação. A COVID-19 (doença do coronavírus 2019) corresponde a uma doença respiratória infecciosa aguda ocasionada pelo SARS-CoV-2, um vírus da família dos coronavírus, estando a presença de comorbidades tais como as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) relacionadas a um fator de risco determinante tanto no que se refere ao processo infeccioso em si quanto ao seu agravamento. De fato, diversos estudos evidenciaram a existência de uma relação entre alterações epigenéticas em pacientes com DCNTs e COVID-19. Nesse sentido, o presente Trabalho de Conclusão de Curso objetiva analisar e descrever os mecanismos atuantes por trás de determinada associação.

**Palavras-chaves:** Epigenética, Doenças Crônicas Não Transmissíveis, COVID-19, SARS-CoV-2 e ECA2.

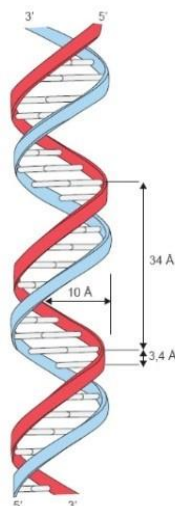
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epigenética

O termo “epigenética” foi inicialmente proposto por C. H. Waddington em 1942, cujo intuito principal era o de atuar como substituto à palavra “epigênese”, criada por Aristóteles, no que se refere tanto ao processo da embriogênese em si quanto à embriologia como disciplina (SILVA e DUARTE, 2016). Atualmente, o conceito de epigenética refere-se a modificações exercidas na expressão de genes, as quais ocorrem de forma independente da sua sequência genética (PESCHANSKY e WAHLESTEDT, 2014).

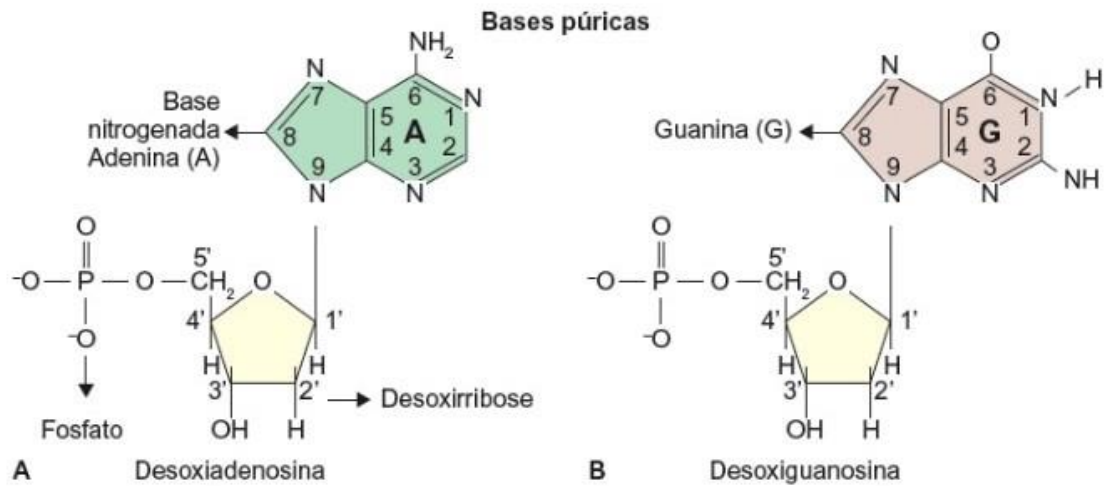
No núcleo das células eucariontes, encontra-se o DNA (ácido desoxirribonucleico), uma macromolécula constituída por monômeros de nucleotídeos os quais, por sua vez, são compostos por bases nitrogenadas, sendo elas as purinas adenina e guanina, e as pirimidinas citosina e timina, além da desoxirribose e um grupo fosfato. A ligação das bases nitrogenadas por ligações de hidrogênio se dá de modo que a adenina pareia apenas com a timina e a guanina com a citosina, dando origem a uma fita dupla em forma de dupla-hélice, conforme representado na figura 01, de tal forma que, enxergando-a como uma espécie de escada, os "corrimãos" seriam formados pelas desoxirriboses e fosfatos, enquanto que os “degraus” seriam compostos pelos pares de bases nitrogenadas, responsáveis por conter a informação genética (NETTO e OLIVEIRA, 2017). As figuras 02 e 03 representam, respectivamente, os nucleotídeos compostos pelas bases púricas e pirimídicas.

Figura 1 - Representação esquemática da dupla-hélice de DNA



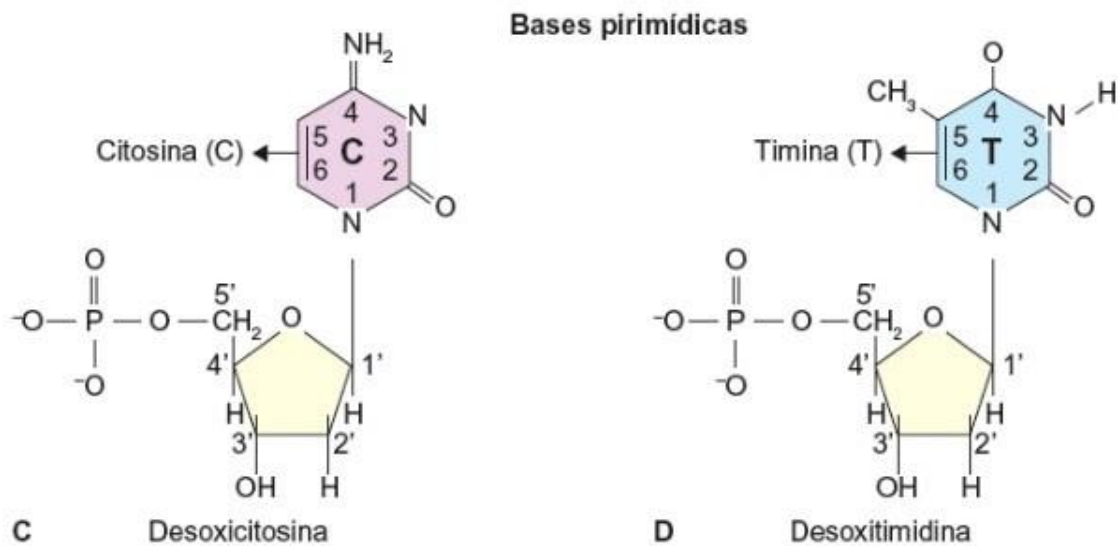
Fonte: Netto e Oliveira (2017).

Figura 2 - Representação esquemática dos nucleotídeos desoxiadenosina (A) e desoxiguanosina (B)



Fonte: Netto e Oliveira (2017).

Figura 3 - Representação esquemática dos nucleotídeos desoxicitosina (C) e desoxitimidina (D)

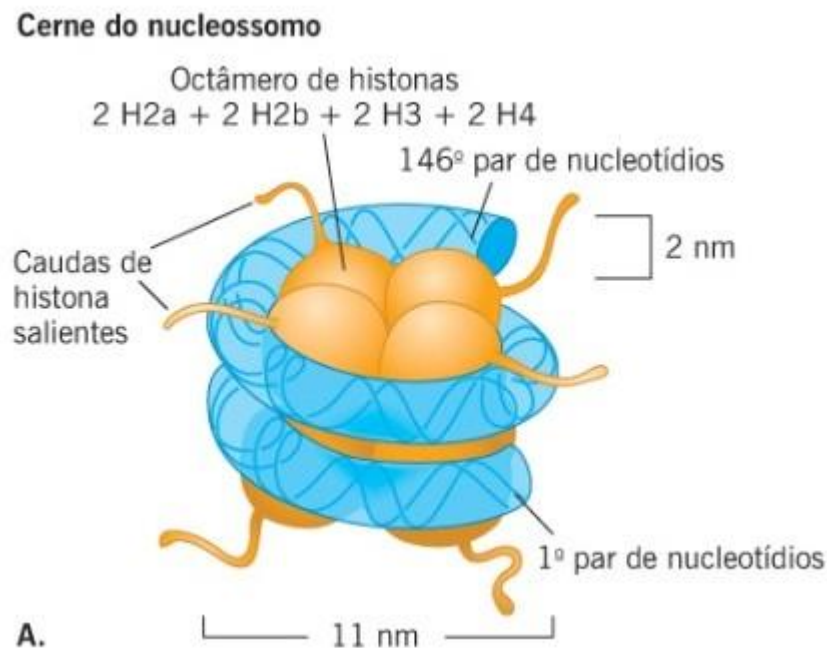


Fonte: Netto e Oliveira (2017).

O material genético encontra-se parcialmente ligado a um conjunto de 8 proteínas denominadas “histonas”, às quais enrolam-se 146 pares de bases, constituindo o chamado nucleossomo, conforme representado pela figura 04. Conjuntos desses complexos encontram-se aptos a sofrer alterações indiretas não apenas em seu DNA propriamente dito, como

também na estrutura das histonas, gerando modificações capazes de tornar aquele material genético passível, em maior ou menor grau, à transcrição gênica (KRAUSE *et al.*, 2016).

Figura 4 - Representação esquemática do nucleossomo composto pelo conjunto de 8 histonas (em laranja) e o DNA (em azul)



Fonte: Snustad e Simmons (2017).

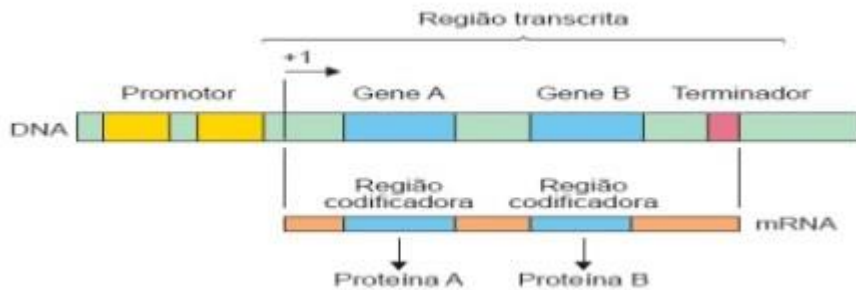
Pode-se perceber, então, que a regulação epigenética possibilita exercer a modulação do material genético sem alterar ou interferir em sua estrutura ou na sequência das bases nitrogenadas, ou seja, o código do DNA permanece inalterado, diferindo-se das mutações gênicas, as quais alteram o DNA (SILVA *et al.*, 2016).

### 1.1.1 Metilação do DNA

Existem três mecanismos básicos por meio dos quais a maquinaria epigenética trabalha. A metilação do DNA é o mais estudado entre eles e corresponde à adição de um grupo metil (CH<sub>3</sub>) ao carbono 5' de uma base nitrogenada do tipo citosina, acarretando na inativação do gene em questão. A citosina a ser metilada encontra-se sempre seguida de uma guanina, constituindo as chamadas “ilhas CpG”, onde o segmento C e G repete-se com mais frequência que nos demais, localizando-se geralmente na região promotora dos genes (figura 05), que atua na sinalização do nucleotídeo com o qual será dado início à transcrição, da fita

de DNA a ser designada e a direção por onde a RNA polimerase, a enzima responsável pela síntese do RNA, se deslocará (BARROSO *et al.*, 2020).

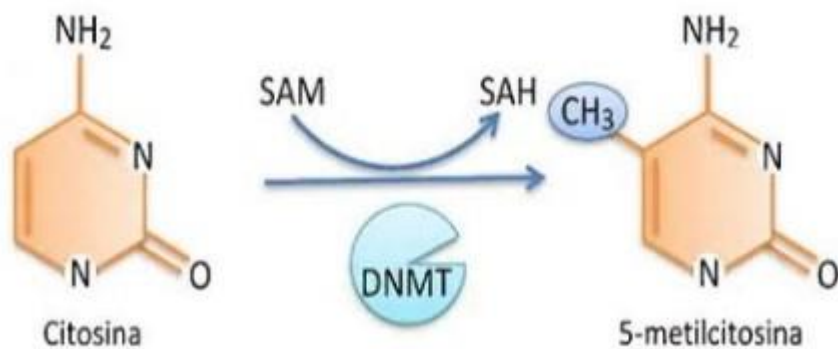
Figura 5 - Representação esquemática do DNA contendo a região promotora (em amarelo)



Fonte: Barroso e colaboradores (2020).

A reação é catalisada pela enzima DNA-metiltransferase (DNMT), que utiliza o grupo metil advindo da molécula S-adenosilmetionina (SAM), conforme representado pela figura 06.

Figura 6 - Representação esquemática do processo de metilação do DNA



Fonte: Barroso e colaboradores (2020).

### 1.1.2 Modificações de Histonas

As modificações das histonas, outro mecanismo epigenético, diferem-se da metilação do DNA por não resultarem em um efeito definido quanto à ativação ou inativação de genes (KRAUSE *et al.*, 2016). Constituem-se possíveis modulações exercidas pelas modificações de histonas diante da acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação, as quais ocorrem com

frequência na cauda das histonas. Existem, ainda, outros tipos de modificações, sendo estas, conforme ressalta Ornellas e colaboradores (2017), a Glc-NAcilação de histona lisina (acilação da glucosamina), butirização, malonilação e crotonilação.

### 1.1.3 MicroRNAs

Os RNAs não codificadores (ncRNAs) constituem diversas classes de RNA (ácido ribonucleico) que, embora não atuem como molde nos processos de síntese proteica, desempenham uma série de funções tanto estruturais quanto regulatórias (KULCHESKI *et al.*, 2017). Entretanto, a noção de que RNAs não codificadores (ncRNAs) pudesse estar associado à regulação da expressão gênica é recente, tendo sido proposta pela primeira vez somente na década de 1960 (KRAUSE *et al.*, 2016).

Dentre a extensa gama de ncRNAs, podem-se citar os chamados longos RNAs não codificadores (lncRNAs), pequenos RNAs de interferência (siRNAs) e, por sua vez, os microRNAs (miRNAs) (RIELLA, 2019). De acordo com Ornellas e colaboradores (2017), o miRNA é responsável pela regulação de diversas funções biológicas, atuando inclusive na inativação epigenética e na proteção do DNA contra vírus e *transposons*, elementos móveis caracterizados como sequências capazes de se deslocar através do genoma (GONÇALVES e KARASAWA, 2022).

## 1.2 Doenças Crônicas Não Transmissíveis

Por não se relacionarem a um agente infeccioso externo, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) constituem comorbidades cuja etiologia encontra-se associada a fatores de risco relacionados ao próprio estilo de vida do indivíduo. A saber, o tabagismo, sedentarismo, consumo exacerbado de álcool e alimentos industrializados, entre outras práticas (MALTA *et al.*, 2020).

As DCNTs são, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a causa de 70% das mortes em todo o mundo, o que corresponde a aproximadamente 38 milhões de pessoas por ano. As doenças cardiovasculares (DCV), câncer, doenças respiratórias crônicas (DRC) e *diabetes mellitus* (DM) correspondem, nesse sentido, a 80% da predominância entre as mortes por DCNT (CONFORTIN *et al.*, 2019).

Dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2020) relatam que as doenças cardiovasculares constituem a causa da morte de cerca de 350 mil pessoas no Brasil, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) uma das principais. Estima-se que a hipertensão, caracterizada, segundo a OMS, como o aumento da pressão nos vasos sanguíneos (ARUMUGAM *et al.*, 2020), afetava aproximadamente 25% da população brasileira adulta em 2019, correspondendo a valores entre 35 a 40 milhões de brasileiros, de acordo com dados levantados pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) do Ministério da Saúde (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020). A doença coronariana aterosclerótica, por sua vez, ocorre em função de danos causados ao endotélio na parede mais interna dos vasos sanguíneos das artérias coronárias, responsáveis pela irrigação do próprio músculo cardíaco, devido a fatores de risco como alterações no colesterol (dislipidemias), hipertensão e/ou tabagismo, fazendo com que proteínas plasmáticas (placas de gorduras) se acumulem nesse espaço (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017), cuja taxa de mortalidade corresponde à metade ou mais de todas as mortes na região ocidental do Globo (ALENCAR *et al.*, 2000; SUMIDA *et al.*, 2018).

O *diabetes mellitus* (DM) subdivide-se em tipos 1, 2, gestacional e outros, sendo resultante da deficiência na produção e/ou resistência à ação da insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas e relacionado ao metabolismo da glicose (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; RODACKI *et al.*, 2022). Segundo a OMS (2016), o diabetes ocasionou a morte de 1 milhão e meio de pessoas apenas no ano de 2012 e cerca de 422 milhões possuíam DM em 2014, em comparação com 108 milhões em 1980.

Segundo a Estratégia Global para Prevenção, Diagnóstico e Manejo da DPOC (2020), a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) expressa-se por anormalidades nas vias aéreas e/ou nos alvéolos, o que pode levar a sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido à significativa exposição a partículas ou gases tóxicos. Aproximadamente 65 milhões de pessoas no mundo possuem DPOC, e estima-se que virá a ser a terceira maior causa de mortes até 2030, de acordo com a OMS (MELO *et al.*, 2018).

A obesidade, caracterizada como uma doença crônica não transmissível cujos indivíduos portadores apresentam, segundo a OMS, o Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou maior que 30Kg/m<sup>2</sup> (ABESO, 2016), acometia cerca de 26,8% de adultos no Brasil em 2019 (ABESO, 2020), com a estimativa de que 700 milhões de pessoas estejam em

determinada situação no ano de 2025, de acordo com a ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica).

Em um contexto geral, as DCNTs podem ser consideradas um problema de saúde pública grave, ocasionando, segundo Malta e colaboradores (2020), mortalidade prematura, incapacidades, perda da qualidade de vida e sobrecarga no sistema de saúde, contribuindo para o aumento dos gastos com assistência médica e previdência social.

Assim como hábitos saudáveis podem acarretar em benefícios do ponto de vista em questão, o seu oposto também é válido, detendo, no caso das práticas anteriormente ressaltadas, a capacidade de ativação de genes indesejáveis, como os cancerígenos e relacionados a doenças cardiovasculares, respiratórias e neurodegenerativas, por exemplo, e/ou inativação de genes desejáveis, através das modificações epigenéticas de metilação do DNA, modificação das histonas e RNAs não codificadores (ALEGRÍA-TORRES *et al.*, 2011).

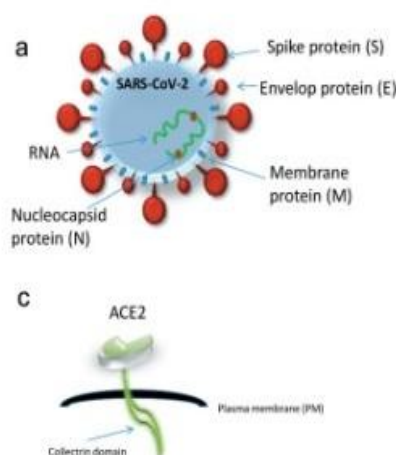
### 1.3 COVID-19

Segundo o Ministério da Saúde (2021), a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença respiratória infecciosa aguda causada pelo SARS-CoV-2, cuja estrutura encontra-se esquematicamente representada na figura 07 (a), sendo um vírus da família dos coronavírus, cuja manifestação clínica apresenta grande variabilidade de expressão, podendo variar desde indivíduos assintomáticos (sem sintomas) e oligossintomáticos (com poucos sintomas) a pacientes em estado grave. Dentre os principais sintomas observados, podem-se citar tosse, febre, calafrios, falta de ar, dores musculares, dor de garganta, perda de paladar e/ou olfato, diarreia e dor de cabeça, apresentando grande variabilidade entre si, caracterizando-se pela sua ausência, por apenas sintomas leves ou até pacientes com dificuldade para respirar (SANYAOLU *et al.*, 2020).

O processo de infecção se dá, inicialmente, por meio da ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), também representada na figura 07 (c), a qual atua como um receptor, ou seja, uma proteína de membrana capaz de se expressar principalmente em células do epitélio pulmonar (BEZERRA *et al.*, 2020).



Figura 7 - Representação esquemática do SARS-CoV-2 (a) e da enzima conversora de angiotensina 2 (c)



Fonte: Chlamydas e colaboradores (2021).

O vírus utiliza-se, ainda, de outra proteína, a serino-protease transmembranar 2 (TMPRSS2), que cliva a proteína *spike* (S), presente no envelope viral, de forma a possibilitar a entrada de seu material genético, o RNA, para dentro da célula hospedeira, infectando-a (ARAÚJO e MORAIS, 2020), embora a ativação da proteína S também possa ser realizada por meio de outras enzimas como as furinas, tripsinas e elastases (HOFFMANN *et al.*, 2020; MILLET e WHITTAKER, 2014; MILLET e WHITTAKER, 2015).

Sanyaolu e colaboradores (2020) relatam ter sido constatado que pessoas que possuem doenças crônicas subjacentes possuem uma tendência maior a contraírem o vírus e desenvolverem a COVID-19 de modo mais grave, de tal forma que a presença de determinadas comorbidades pode atuar como um fator de risco à infecção pelo SARS-CoV-2 e seu consequente agravamento.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com Chlamydas e colaboradores (2021), alterações epigenéticas desempenham um importante papel na resposta ao vírus, as quais, segundo Sen e colaboradores (2021), já foram previamente encontradas em pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, cuja identificação de determinados fatores de risco genéticos associados à maior suscetibilidade ao vírus tornou-se uma grande preocupação em decorrência do cenário pandêmico em questão (CHOUDHARY *et al.*, 2021).

Segundo Khwatenge e colaboradores (2021), doenças como a obesidade e desordens relevantes encontram-se relacionadas a um prognóstico mais severo de COVID-19. Além disso, comorbidades como hipertensão arterial, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica estavam presentes em pacientes que vieram a óbito com a doença (PINTO *et al.*, 2020; SAWALHA *et al.*, 2020).

A hipertensão constitui uma das comorbidades responsáveis por afetar o sistema cardiovascular mais presente na população, estando relacionada a desfechos mais graves quando acompanhada por casos de infecção pelo SARS-CoV-2 (LIPPI *et al.*, 2020; ZUIN *et al.*, 2020). Não obstante, de acordo com Babapoor-Farrokhran e colaboradores (2020), a presença de outras condições relacionadas ao sistema cardiovascular, como miocardite, parada cardíaca e insuficiência cardíaca em indivíduos afetados pelo vírus podem indicar a existência de uma relação entre a COVID-19 e doenças cardíacas.

De fato, a severidade do quadro clínico torna-se duas vezes maior em decorrência da presença de comorbidades como o diabetes (GUAN *et al.*, 2020), podendo atuar como um fator de risco capaz de levar à hospitalização, assim como ao aumento na mortalidade de indivíduos com COVID-19 (ARUMUGAM *et al.*, 2020).

A doença pulmonar obstrutiva crônica encontra-se relacionada a um risco cinco vezes maior de desenvolvimento da forma grave da COVID-19, conforme uma meta-análise realizada por Lippi e Henry (2020).

No que se refere aos hábitos e estilos de vida relacionados ao desenvolvimento das DCNTs, a exemplo do tabagismo, uma pesquisa realizada com aproximadamente 1100 infectados pelo SARS-CoV-2 indicou que, dentre os fumantes, 12,7% morreram ou evoluíram para um quadro clínico mais grave, enquanto determinado número caiu para 4,7% entre os não fumantes (GUAN *et al.*, 2020).

Uma vez que o SARS-CoV-2 utiliza a proteína conversora de angiotensina 2 como porta de entrada para a célula, variações no gene da ECA2 podem justificar o fato de a COVID-19 se expressar mais severamente em alguns indivíduos que em outros (HOFFMANN *et al.*, 2020).

A ADAM17 (metalopeptidase domínio 17), por sua vez, é uma protease, ou seja, uma enzima capaz de realizar a clivagem de proteínas, expressa em diversos órgãos, a exemplo dos pulmões, coração e pâncreas, a qual pode ser ativada em decorrência da infecção por patógenos, essa ativação em excesso pode estar relacionada à piora do prognóstico de COVID-19 (KOFF *et al.*, 2008; GOOZ, 2010; ZIPETO *et al.*, 2020).

Além de determinadas proteínas, os microRNAs também desempenham um importante papel tanto na entrada quanto na replicação do vírus através da manutenção da barreira celular da mucosa respiratória (LEON-ICAZA *et al.*, 2019). Nesse sentido, acredita-se que a regulação negativa (*downregulation*) do microRNA146-a também possa estar relacionada à forma grave da COVID-19 devido ao excesso na produção de citocinas e a falta de mecanismos de retroalimentação, os quais possuem o intuito de limitar danos inflamatórios aos tecidos (ROGANOVIC, 2021).

### 3 METODOLOGIA

Para o levantamento bibliográfico, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE, LILACS, PubMed, IBECs, SciELO e Google Acadêmico, buscando-se publicações nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Para tal, foram utilizadas as palavras-chave “comorbidades”, “doenças crônicas não transmissíveis”, “doenças cardiovasculares”, “hipertensão”, “doença coronariana aterosclerótica”, “*diabetes mellitus*”, “doenças respiratórias crônicas”, “COVID-19”, “epigenética”, “regulação epigenética” e “mecanismos epigenéticos”, assim como suas respectivas abreviações e palavras correspondentes em inglês e espanhol, usadas isoladamente e/ou em associação, utilizando-se o operador booleano “AND”.

### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Chlamydas e colaboradores (2021), genes capazes de expressar enzimas epigenéticas, ou seja, enzimas capazes de atuarem na realização de modificações epigenéticas, como a histona acetiltransferase 1 (HAT1), histona desacetilase 2 (HDAC2) e lisina desmetilase 5B (KDM5B), podem atuar como possíveis reguladores da expressão de ECA2 no tecido pulmonar, cuja expressão mais elevada no pulmão de pessoas com comorbidades acredita-se estar relacionada à forma mais grave de COVID-19. De fato, em decorrência de seu papel na remoção de marcadores ativos da cromatina, a exemplo da dupla e tripla metilação na lisina 4 da histona H3 (H3K4), o que altera a acessibilidade à cromatina, tanto a KDM5B, assim como marcadores específicos de metilação (H3K4me1 e H3K4me3) e de acetilação (H3K27ac) de histonas estão envolvidos na regulação de genes positivamente associados à ECA2 (CHLAMYDAS *et al.*, 2021).

Ainda segundo Chlamydas e colaboradores (2021), em situações de estresse energético celular, resultante da formação de espécies de oxigênio reativas maior que a capacidade antioxidante do organismo (DUBOIS-DERUY *et al.*, 2020), a ECA2 também pode ser regulada pela histona desacetilase sirtuína dependente de NAD 1 (SIRT1), uma enzima epigenética cuja expressão é maior no pulmão de pacientes com comorbidades infectados pelo SARS-CoV-2.

Além dos pulmões, a ECA2 também é expressa em células do tecido adiposo, principalmente viscerais (FU *et al.*, 2020), estando a sua expressão aumentada em casos de obesidade (RYAN e CAPLICE, 2020). Além disso, o aumento no Índice de Massa Corporal foi positivamente associado a um receptor alternativo para o vírus, o CD147 (RADZIKOWSKA *et al.*, 2020). Dessa forma, a existência e a elevada expressão de diferentes receptores para o vírus nas células do tecido adiposo podem estar envolvidas no agravo da COVID-19, seja através da exacerbação da resposta imune, intensificando o processo inflamatório já existente nesse tecido ou, então, através da liberação de mediadores inflamatórios (citocinas) pela corrente sanguínea, causando uma resposta inflamatória por todo o organismo (DE LORENZO *et al.*, 2021).

A ligação da proteína S do vírus com a ECA2 inibe a liberação de angiotensina pela mesma, desregulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), responsável por diversas funções como a regulação da pressão arterial através da quantidade de líquidos dentro dos vasos sanguíneos, consequentemente acarretando em hipertensão, vasoconstrição, inflamação, fibrose, trombose e danos pulmonares, o que também explicaria o aumento da presença dessas complicações em pacientes com obesidade mórbida (ALCOCER-DÍAZ-BARREIRO *et al.*, 2020; ALIFANO *et al.*, 2020; NAIK, 2021; RYSZ *et al.*, 2021).

Além disso, uma série de respostas imunes decorrentes da obesidade, tais como inflamação crônica, atividade trombótica aumentada e inclinações ao desenvolvimento de reações autoimunes, podem levar ao desenvolvimento de uma tendência imunopatológica à intensificação da infecção nos casos mais graves de COVID-19 (REDINGER, 2007; ENGIN, 2017; ZMORA *et al.*, 2017; FRANCISCO *et al.*, 2018; OMS, 2020; WADMAN, 2020; LIU *et al.*, 2021; SENTHILINGAM, 2021).

Assim como um processo de senescência celular relacionado ao tecido adiposo patológico na obesidade é capaz de aumentar a suscetibilidade ao vírus, amplificar a sinalização pró-inflamatória, suprimir respostas ao interferon (uma classe de citocinas) e incitar a morte celular mediada pelo vírus durante a progressão da COVID-19 (STRISSEL *et*

*al.*, 2007; SHIRAKAWA *et al.*, 2016; KURODA e SAKAUE, 2017; OGRODNIK *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021; SMITH *et al.*, 2021).

Em pacientes com doenças cardíacas, tanto o aumento da suscetibilidade quanto da mortalidade em pacientes de determinado grupo acredita-se estarem relacionados à maior expressão de ECA2 no miocárdio de indivíduos com insuficiência cardíaca (CHEN *et al.*, 2020), o que pode ser corroborado por outro estudo, tendo sido constatado que o SARS-CoV-2 é capaz de se replicar diretamente em cardiomiócitos e pericitos, de forma a ocasionar miocardites virais (HENDREN *et al.*, 2020).

Segundo Long e colaboradores (2020), lesão no miocárdio, miocardite, arritmias, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, ataque cardíaco e eventos tromboembólicos nas veias envolvem algumas das complicações cardiovasculares observadas em pacientes com COVID-19. Nesse sentido, lesão direta no miocárdio, inflamação sistêmica, proporção alterada de demanda e oferta miocárdica, ruptura de placa resultando em trombose miocárdica, efeitos adversos de terapias variadas, distúrbios eletrolíticos, especialmente hipocalcemia (diminuição nos níveis de potássio no sangue), constituem alguns dos potenciais mecanismos causadores das complicações cardiovasculares na COVID-19 (CHEN *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

Além disso, diversos estudos relatam uma associação entre a atividade aumentada de ADAM17 e doenças cardiovasculares, a qual seria ainda maior em casos de infecção pelo SARS-CoV-2, em decorrência de um mecanismo molecular ativado pelo vírus, o que explicaria o aumento na incidência de COVID-19 em pacientes com doenças cardíacas (HAGA *et al.*, 2008; OUDIT e PFEFFER, 2020; ZIPETO *et al.*, 2020).

Apesar de ainda serem necessários mais estudos a fim de se entender completamente os mecanismos por trás da relação entre a hipertensão e a evolução para o quadro grave da infecção viral, uma das hipóteses encontra-se relacionada ao fato de que a ativação em excesso do sistema renina-angiotensina (SRA) pode levar à progressão da lesão pulmonar em pacientes com COVID-19 que possuem hipertensão devido ao desenvolvimento de uma tempestade de citocinas, contração da musculatura celular lisa e vasoconstrição (SOMMERSTEIN *et al.*, 2020).

Esse mesmo sistema é responsável pela conversão, através da renina, do angiotensinogênio em angiotensina I, a qual é posteriormente convertida, por meio da ECA (enzima conversora de angiotensina), em angiotensina II, levando à produção de efeitos vasoconstritores ao ligar-se ao receptor de angiotensina II tipo 1 (ATR1) (ARUMUGAM *et*

*al.*, 2020). Enquanto o ATR1 forma, em indivíduos saudáveis, um complexo com a ECA2, em hipertensos, a ligação da angiotensina II e consequente ativação do ATR1 faz com que a região responsável pela atividade catalítica da ECA2 se abra, o que acredita-se que possa atuar como um facilitador à entrada do vírus nas células de determinados pacientes (CHOWDHURY e MARANAS, 2020). Além disso, uma vez que o SARS-CoV-2 é internalizado na célula hospedeira, a atividade da ECA2 é suprimida, cuja supressão, no pulmão, pode levar a complicações secundárias da COVID-19 em decorrência do aumento na regulação de angiotensina II, a qual apresenta atividades vasoconstritoras e pró-inflamatórias (ZLACKÁ *et al.*, 2021).

Assim como no caso da hipertensão, embora os mecanismos responsáveis pela associação entre a presença de diabetes e a piora do quadro clínico em pacientes infectados pelo vírus ainda não tenham sido claramente elucidados (ABDI *et al.*, 2020), acredita-se que a COVID-19 possa alterar ainda mais o funcionamento das células beta, responsáveis pela produção de insulina, levando a complicações metabólicas agudas, como a cetoacidose diabética (APICELLA *et al.*, 2020).

Conforme uma análise realizada por Daniel e colaboradores (2022), foi observado um aumento na expressão de receptores ECA2 em indivíduos portadores de diabetes tipo II quando em comparação com pessoas que não possuem determinada comorbidade. Além disso, a própria entrada do SARS-CoV-2 na célula pode ser facilitada em casos de diabetes devido à presença de uma protease denominada “furina”, encontrada nestes pacientes, a qual atua clivando os domínios S1 e S2 da proteína S do vírus (figura 07 (a)) e, consequentemente, facilitando sua ligação com a célula hospedeira (WYSOCKI *et al.*, 2006; RAO *et al.*, 2020; YAMAMOTO *et al.*, 2020).

O aumento da atividade da ADAM17 também encontra-se relacionado a aumentos na resistência à insulina e quadros de hiperglicemia, cuja regulação positiva constitui uma consequência do processo infeccioso pelo SARS-CoV-2, o que pode justificar a piora do quadro clínico em diabéticos com a COVID-19 (FEDERICI *et al.*, 2005; FIORENTINO *et al.*, 2010; ZIPETO *et al.*, 2020).

Também foi constatado, de acordo com Leung e colaboradores (2020), um aumento na expressão do gene da ECA2 nas vias aéreas de indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica quando em comparação ao grupo controle, indicando uma maior suscetibilidade de determinados pacientes à COVID-19.

Além da ECA2, outros genes como RPA2, POLD4, MAPK8, IRF7, JUN, NFKB1, NFKBIA, CD4 OLG, FASLG, ICAM1, LIFR, STAT2 e CCR1 já foram relacionados à COVID-19, ao mesmo tempo em que também se associam a ambos os sistemas imunológico e respiratório, os quais já se encontram enfraquecidos pela DPOC, de modo a tornar determinados pacientes mais suscetíveis à forma grave da infecção pelo vírus (SHARMA *et al.*, 2021).

Tendo sido descrito, ainda, um aumento na secreção de moléculas pró-inflamatórias mediada pela ADAM17 em células do trato respiratório de indivíduos com DPOC em decorrência do hábito de fumar (STOLARCZYK *et al.*, 2016). De fato, tratando-se do tabagismo, uma prática relacionada a muitas doenças crônicas não transmissíveis (MUUS *et al.*, 2020), uma maior expressão de ECA2 também foi observada em culturas celulares de vias aéreas de tabagistas, caracterizando-se como um fator de risco para a COVID-19 (VARDAVA e NIKITARA, 2020; ZHAO *et al.*, 2020).

Entretanto, como a enzima conversora de angiotensina 2 encontra-se relacionada à diminuição da inflamação, devido ao seu papel na conversão da angiotensina II (vasoconstritora) em angiotensina 1,7 (vasodilatadora), alguns estudos sugerem que a regulação positiva da ECA2 esteja relacionada a um fator positivo no prognóstico da doença, através da proteção contra danos pulmonares e cardiovasculares devido ao seu papel na diminuição do processo inflamatório, embora ela também possa atuar como uma porta de entrada para o vírus (ZIPETO *et al.*, 2020). Além das DCNTs, a expressão da ECA2 é determinada, ainda, por meio de fatores como a idade e até mesmo o sexo, a qual aparenta ser maior no pulmão dos homens (FERNÁNDEZ-ATUCHA *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2020; ZIPETO *et al.*, 2020).

É fato que determinadas doenças crônicas não transmissíveis se encontram associadas a um estado de inflamação crônica subjacente (ROGANOVIC, 2021), assim como a própria regulação negativa do microRNA146-a também relaciona-se a quadros inflamatórios. Uma vez que o microRNA146-a atua de modo a afetar negativamente citocinas como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (TAGANOV *et al.*, 2006), a sua regulação negativa pode estar associada à evolução para os casos de COVID-19 grave em pacientes com comorbidades, a exemplo das supracitadas. Determinada regulação negativa foi observada em amostras de sangue e células mononucleares de sangue periférico de pacientes com diabetes tipo 2, assim como foi constatada uma diminuição nos níveis de microRNA146-

a circulante influenciada por fatores como sobrepeso, obesidade e hipertensão (ALIPOOR *et al.*, 2017; HIJMANS *et al.*, 2018; HIJMANS *et al.*, 2018).

## 5 CONCLUSÃO

As alterações epigenéticas observadas em indivíduos portadores de doenças crônicas não transmissíveis, tais como a obesidade, doenças cardiovasculares, dentre elas a hipertensão e a doença coronariana aterosclerótica, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica, assim como fatores a elas associados, a exemplo do tabagismo, podem ser capazes de influenciar tanto a suscetibilidade quanto a evolução para o quadro grave da infecção pelo SARS-CoV-2.

Dentre determinadas alterações, destacam-se a maior expressão da enzima conversora de angiotensina 2, a ativação excessiva da protease ADAM17 e a regulação negativa do microRNA146-a. O aumento da expressão de ECA2 pode ser regulado, inclusive, através de enzimas tais como a histona acetiltransferase 1, a histona desacetilase 2 e a lisina desmetilase 5B, a qual é maior no tecido pulmonar de pessoas com determinadas doenças crônicas não transmissíveis, assim como, em casos de estresse energético celular, pela histona desacetilase sirtuína dependente de NAD 1.

De fato, uma maior expressão de ECA2 foi observada em pacientes obesos, com doenças cardiovasculares, diabéticos, com doença pulmonar obstrutiva crônica e fumantes, podendo estar tal condição diretamente associada à maior probabilidade de infecção, assim como, em alguns casos, à sua piora.

Entretanto, a influência exercida pelo aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 na evolução para o quadro grave da COVID-19 ainda é incerto, havendo-se a necessidade de mais estudos, uma vez que a ECA2, mesmo atuando como uma porta de entrada para o vírus, também contribui para a diminuição do processo inflamatório no organismo, constituindo-se a inflamação como um grande agravante no que se refere ao quadro clínico em geral.

Deve-se considerar, ainda, outros fatores como o sexo e a idade, os quais também são capazes de afetar a expressão da ECA2, fazendo com que a associação entre a presença de comorbidades e a evolução para a forma grave da COVID-19 ainda não se encontre completamente elucidada.



Além disso, a ativação em excesso da ADAM17 também foi constatada em indivíduos portadores de doenças cardiovasculares, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica, outro mecanismo o qual pode ser capaz de relacionar-se a determinados agravos.

No que se refere à obesidade, além da presença de um receptor alternativo para o vírus, o CD147, cuja expressão encontra-se positivamente associada ao Índice de Massa Corporal, caracterizado por seus elevados valores nesse caso, fatores como a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a resposta imunológica decorrente da própria DCNT, a qual é responsável por acarretar em uma tendência imunopatológica, assim como um processo de senescência celular relacionado ao tecido adiposo patológico também podem ser capazes de intensificar o quadro clínico.

Acredita-se, ainda, que fatores desencadeados pela ativação, em excesso, do sistema renina-angiotensina contribuem para o aumento de danos ao tecido pulmonar de pacientes hipertensos com COVID-19. Além de que, em indivíduos portadores dessa comorbidade, a ativação do receptor de angiotensina II tipo 1 pode ser responsável, através da expansão da região de catálise, por facilitar a entrada do vírus na célula.

Também é cogitada a atuação do quadro infeccioso como um fator prejudicial ao já debilitado funcionamento das células beta de diabéticos, acarretando em complicações metabólicas agudas, além do papel da furina na ligação do SARS-CoV-2 à célula hospedeira, por meio da clivagem dos domínios S1 e S2 da sua proteína *spike*.

Além da ECA2, diversos outros genes já foram associados à COVID-19, os quais também relacionam-se aos sistemas imunológico e pulmonar, já previamente debilitados pela doença pulmonar obstrutiva crônica, podendo relacionar-se à maior suscetibilidade de evolução para um prognóstico mais negativo nesses pacientes.

E, em decorrência da atuação do microRNA146-a na supressão de citocinas pró-inflamatórias, sua regulação negativa relaciona-se, por sua vez, a um estado inflamatório excessivo capaz de levar à piora do quadro clínico em indivíduos já previamente inflamados devido às comorbidades anteriormente mencionadas, a exemplo da obesidade.

Devido a isso, determinados pacientes podem requerer atenção especial no manejo da doença, tanto durante o processo infeccioso em si quanto após o término da infecção, em decorrência de possíveis sequelas que possam vir a se desenvolver.

## REFERÊNCIAS

ABDI, A. *et al.* Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 166, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>.

ALCOCER-DÍAZ-BARREIRO, L. *et al.* COVID-19 y el sistema renina, angiotensina, aldosterona. Una relación compleja. **Archivos de cardiología de México**, v. 90, supl. 1, p. 19-25, 2020. DOI: <https://doi.org/10.24875/acm.m20000063>.

ALEGRÍA-TORRES, J. A.; BACCARELLI, A.; BOLLATI, V. Epigenetics and lifestyle. **Epigenomics**, v. 3, n. 3, p. 267-277, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>.

ALENCAR, Y. M. G. *et al.* Fatores de Risco para Aterosclerose em uma População Idosa Ambulatorial na Cidade de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 74, n. 3, p. 181-188, 2000.

ALIFANO, M. *et al.* Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. **Biochimie**, v. 174, p. 30-33, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.008>.

ALIPOOR, B. *et al.* Association of MiR-146a Expression and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. **International Journal of Molecular and Cellular Medicine**, v. 6, n. 3, p. 156-163, 201e7. DOI: <http://dx.doi.org/10.22088/acadpub.BUMS.6.3.156>.

APICELLA, M. *et al.* COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 8, p. 782-792, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2).

ARAÚJO, I. G.; MORAIS, A. C. L. N. Fusão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células humanas: papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2). **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.110>.

ARUMUGAM, V. A. *et al.* COVID-19 and the World with Co-Morbidities of Heart Disease, Hypertension and Diabetes. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 14, n. 3, p. 1623-1638, 2020. DOI: <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.3.01>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileirasde-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da Obesidade**. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-esindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 18 nov. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Os últimos números da obesidade no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/os-ultimos-numeros-da-obesidade-no-brasil/>. Acesso em: 18 nov. 2022.

BABAPOOR-FARROKHRAN, S. *et al.* Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. **Life Sciences**, v. 253, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>.

BARROSO, E. P.; SOUZA, H. L. P.; FILHO, A. N. S. G. Processo metilacional do DNA relacionado ao câncer de mama. **DêCiência em Foco**, v. 4, n. 1, p. 174-186, 2020.

BEZERRA, P. C. L.; LIMA, L. C. R.; DANTAS, S. C. Pandemia da COVID-19 e idosos como população de risco: aspectos para educação em saúde. **Cogitare Enfermagem**, v. 25, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.73307>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é a COVID-19?**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/#o-que-e-covid>. Acesso em: 15 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sintomas**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. Acesso em: 15 ago. 2021.

CHEN, L. *et al.* The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanisms of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. **Cardiovascular Research**, v. 116, n. 6, p. 1097-1100, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.

CHLAMYDAS, S.; PAPAVALASSILIOU, A. G.; PIPERI, C. Epigenetic mechanisms regulating COVID-19 infection. **Epigenetics**, v. 16, n. 3, p. 263-270, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1796896>.

CHOUDHARY, S. *et al.* Role of Genetic Variants and Gene Expression in the Susceptibility and Severity of COVID-19. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 41, n. 2, p. 129-138, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.2.129>.

CHOWDHURY, R.; MARANAS, C. D. Biophysical characterization of the SARS-CoV-2 spike protein binding with the ACE2 receptor and implications for infectivity. **BioRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015891>.

CONFORTIN, S. C. *et al.* Mortalidade prematura pelas principais doenças crônicas não transmissíveis nos estados do Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 72, n. 6, p. 1666-1672, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0701>.

DANIEL, G. *et al.* Epigenetic mechanisms and host factors impact ACE2 gene expression: Implications in COVID-19 susceptibility. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 104, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105357>.

DE LORENZO, A. *et al.* Obesity-Related Inflammation and Endothelial Dysfunction in COVID-19: Impact on Disease Severity. **Journal of Inflammation Research**, v. 14, p. 2267-2276, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/jir.s282710>.

DUBOIS-DERUY, E. *et al.* Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. **Antioxidants**, v. 9, n. 9: 864, p. 1-15, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9090864>.

ENGIN, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. **Obesity and Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 960, p. 1-17, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1).

- FEDERICI, M. *et al.* Timp3 deficiency in insulin receptor-haploinsufficient mice promotes diabetes and vascular inflammation via increased TNF- $\alpha$ . **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 12, p. 3494-3505, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI26052>.
- FERNÁNDEZ-ATUCHA, A. *et al.* Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. **Biology of Sex Differences**, v. 8, n. 5, p. 1-8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0128-8>.
- FIORENTINO, L. *et al.* Increased tumor necrosis factor  $\alpha$ -converting enzyme activity induces insulin resistance and hepatosteatosis in mice. **Hepatology**, v. 51, n. 1, p. 103-110, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23250>.
- FRANCISCO, V. *et al.* Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 640, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>.
- FU, J. *et al.* Expressions and significances of the *angiotensin-converting enzyme 2* gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. **Molecular Biology Reports**, v. 47, p. 4383-4392, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>.
- GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. **2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD**. 2020. Disponível em: <https://goldcopd.org/gold-reports/>. Acesso em: 22 nov. 2022.
- GONÇALVES, T. M.; KARASAWA, M. M. G. Na trilha dos Transposons: a proposta de uma atividade lúdica de baixo custo para facilitar a aprendizagem na Genética. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. 1-11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25714>.
- GOOZ, M. ADAM-17: the enzyme that does it all. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 45, n. 2, p. 146-169, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3109/10409231003628015>.
- GUAN, W-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- GUAN, W-J. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
- HAGA, S. *et al.* Modulation of TNF- $\alpha$ -converting enzyme by the Spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- $\alpha$  production and facilitates viral entry. **PNAS**, v. 105, n. 22, p. 7809-7814, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105>.
- HENDREN, N. S. *et al.* Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. **Circulation**, v. 141, n. 23, p. 1903-1924, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>.

HIJMANS, J. G. *et al.* Influence of Overweight and Obesity on Circulating Inflammation-Related MicroRNA. **MicroRNA**, v. 7, n. 2, p. 148-154, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/2211536607666180402120806>.

HIJMANS, J. G. *et al.* Association between hypertension and circulating vascular-related microRNAs. **Journal of Human Hypertension**, v. 32, n. 6, p. 440-447, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41371-018-0061-2>.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. **Molecular Cell**, v. 78, n. 4, p. 779-784, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>.

KHWATENGE, C. N. *et al.* Immunometabolic Dysregulation at the Intersection of Obesity and COVID-19. **Frontiers of Immunology**, v. 12, n. 732913, p. 1-14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.732913>.

KOFF, J. L. *et al.* Multiple TLRs activate EGFR via a signaling cascade to produce innate immune responses in airway epithelium. **American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 294, n. 6, p. L1068-L1075, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00025.2008>.

KRAUSE, B. J. *et al.* Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 87, n. 1, p. 4-10, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002>.

KULCHESKI, F. R. *et al.* Mundo dos RNA Não Codificantes. *In:* MENCK, C. F. M.; SLUYS, M-A V. **Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788527732208.

KURODA, M.; SAKAUE, H. Adiposity Death and Chronic Inflammation in Obesity. **The Journal of Medical Investigation**, v. 64, n. p. 3.4, p. 193-196, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2152/jmi.64.193>.

LEON-ICAZA, S.; ZENG, M; ROSAS-TARACO, A. G. MicroRNAs in viral acute respiratory infections: immune regulation, biomarkers, therapy, and vaccines. **ExRNA**, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41544-018-0004-7>.

LEUNG, J. M. *et al.* ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>.

LIPPI, G.; HENRY, B. M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Respiratory Medicine**, v. 167, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.

- LIPPI, G.; WONG, J.; HENRY, B. M. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 130, n. 4, p. 304-309, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.20452/pamw.15272>.
- LIU, D. *et al.* The Centrality of Obesity in the Course of Severe COVID-19. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, n. 620566, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.620566>.
- LIU, Z. *et al.* The role of adipose tissue senescence in obesity- and ageing-related metabolic disorders. **Clinical Science**, v. 134, n. 2, p. 315-330, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20190966>.
- LONG, B. *et al.* Cardiovascular complications in COVID-19. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 7, p. 1504-1507, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
- MALTA, D. C. *et al.* Doenças Crônicas Não Transmissíveis na Revista Ciência & Saúde Coletiva: um estudo bibliométrico. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 12, p. 4757-4769, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202512.16882020>.
- MELO, T. G. *et al.* Índice de hospitalização e custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) entre estados que padronizaram *versus* que não padronizaram o tiotrópio - dados do mundo real. **J Bras Econ Saúde**, v. 10, n. 1, p. 29-35, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21115/JBES.v10.n1.p29-35>.
- MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the Spike protein. **PNAS**, v. 111, n. 42, p. 15214-15219, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407087111>.
- MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. **Virus Research**, v. 202, p. 120-134, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>.
- MUUS, C. *et al.* Integrated analysis of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. **BioRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>.
- NAIK, G. O. A. COVID-19 and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 6, p. 1105-1107, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa818>.
- NETTO, L. E. S.; OLIVEIRA, M. A. Dupla-hélice do DNA e Variedade de Estruturas do RNA. *In*: MENCK, C. F. M.; SLUYS, M-A V. **Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788527732208.
- OGRODNIK, M. *et al.* Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. **Cell Metabolism**, v. 29, n. 5, p. 1061-1077, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.008>.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **GLOBAL REPORT ON DIABETES**. 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. Acesso em: 20 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Report of the WHO-China Joint Mission On Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.

ORNELLAS, F. *et al.* Obese fathers lead to an altered metabolism and obesity in their children in adulthood: review of experimental and human studies. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 6, p. 551-559, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.02.004>.

OUDIT, G. Y.; PFEFFER, M. A. Plasma angiotensin-converting enzyme 2: novel biomarker in heart failure with implications for COVID-19. **European Heart Journal**, v. 41, n. 19, p. 1818-1820, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa414>.

PESCHANSKY, V. J.; WAHLESTEDT, C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. **Epigenetics**, v. 9, n. 1, p. 3-12, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4161/epi.27473>.

PINTO, B. G. G. *et al.* ACE2 Expression Is Increased in the lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 4, p. 556-563, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa332>.

RADZIKOWSKA, U. *et al.* Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. **European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 11, p. 2829-2845, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14429>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14429>. Acesso em: 23 nov. 2022.

RAO, S.; LAU, A.; SO, H. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1416-1426, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>.

REDINGER, R. N. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. **Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 11, p. 856-863, 2007.

RIELLA, C. V. Pequenos RNAs não codificantes: do lixo ao tesouro. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 168-169, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0075>.

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M. Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022. DOI: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-1>.

- ROGANOVIC, J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. **Medical Hypotheses**, v. 146, [procurar volume], p. 1-3, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110448>.
- RYAN, P. M.; CAPLICE, N. M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019?. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1191-1194, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22843>.
- RYSZ, S. *et al.* COVID-19 pathophysiology may be driven by an imbalance in the renin-angiotensin-aldosterone system. **Nature Communications**, v. 12, n. 2417, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22713-z>.
- SANYAOLU, A. *et al.* Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 2, p. 1069-1076, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>.
- SAWALHA, A. H. *et al.* Epigenetic Dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. **Clinical Immunology**, v. 215, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>.
- SEN, R. *et al.* Epigenetic mechanisms influencing COVID-19. **Genome**, v. 64, n. 4, p. 372-385, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1139/gen-2020-0135>.
- SENTHILINGAM, M. Covid-19 has Made the Obesity Epidemic Worse, But Failed to Ignite Enough Action. **BMJ**, v. 372, n. 411, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n411>.
- SHARMA, P.; PANDEY, A. K.; BHATTACHARYYA, D. K. Determining crucial genes associated with COVID-19 based on COPD Findings. **Computers in Biology and Medicine**, v. 128, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104126>.
- SHIRAKAWA, K. *et al.* Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 12, p. 4626-4639, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI88606>.
- SILVA, G.; DUARTE, L. F. D. Epigênese e epigenética: as muitas vidas do vitalismo ocidental. **Horizontes Antropológicos**, Porto Alegre, v. 22, n. 46, p. 425-453, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-71832016000200015>.
- SILVA, L. N. *et al.* Mecanismos epigenéticos. **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 13, n. 1, p. 908-917, 2016.
- SMITH, U. *et al.* Cellular senescence and its role in white adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 45, p. 934-943, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00757-x>.
- SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de Genética**, 7ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. ISBN 9788527731010.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017**. 2017. Disponível em:



<https://www.scielo.br/j/abc/a/whBsCyzTDzGYJcsBY7YVkWn/?format=pdf&lang=pt>.  
Acesso em: 23 nov. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Nova diretriz de hipertensão arterial traz mudanças no diagnóstico e tratamento.** 2020. Disponível em:  
<https://www.portal.cardiol.br/post/nova-diretriz-de-hipertens%C3%A3o-arterial-traz-mudan%C3%A7as-no-diagn%C3%B3stico-e-tratamento#:~:text=No%20pa%C3%ADs%2C%20morrem%20cerca%20350,arterial%20e%20at%C3%A9%20insufici%C3%A2ncia%20renal>. Acesso em: 19 nov. 2022.

SOMMERSTEIN, R. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect?. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 7, 2020. DOI:  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509>.

STOLARCZYK, M. *et al.* ADAM17 and EGFR regulate IL-6 receptor and amphiregulin mRNA expression and release in cigarette smoke-exposed primary bronchial epithelial cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Physiological Reports**, v. 4, n. 16, p. 1-15, 2016. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.12878>.

SUMIDA, K. *et al.* Constipation and risk of death and cardiovascular events. **Atherosclerosis**, v. 281, p. 114-120, 2018. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021>.

TAGANOV, K. D. *et al.* NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. **PNAS**, v. 103, n. 33, p. 12481-12486, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605298103>.

VARDAVAS, C. I.; NIKITARA, K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. **Tobacco Induced Diseases**, v. 18, 2020. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/119324>.

WADMAN, M. Why obesity worsens COVID-19. **Science**, v. 369, n. 6509, p. 1280-1281, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.369.6509.1280>.

WYSOCKI, J. *et al.* ACE and ACE2 activity in diabetic mice. **Diabetes**, v. 55, n. 7, p. 2132-2139, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0033>.

STRISSEL, K. J. *et al.* Adipocyte Death, Adipose Tissue Remodeling, and Obesity Complications. **Diabetes**, v. 56, n. 12, p. 2910-2918, 2007. DOI:  
<https://doi.org/10.2337/db07-0767>.

XIONG, T-Y.; *et al.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. **European Heart Journal**, v. 41, n. 19, p. 1798-1800, 2020. DOI:  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.

YAMAMOTO, N. *et al.* Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. **BioRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.026476>.

ZHAO, Q. *et al.* The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 1915-1921, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>.

ZHAO, Y. *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. **BioRxiv**, p. 756-759, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.

ZMORA, N. *et al.* The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease. **Cell Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 506-521, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.006>.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

ZIPETO, D. *et al.* ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for Covid-19. **Frontiers of Immunology**, v. 11, n. 576745, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576745>.

ZLACKÁ, J. *et al.* Interactions of Renin-Angiotensin System and COVID-19: The Importance of Daily Rhythms in ACE2, ADAM17 and TMPRSS2. **Physiological Research**, v. 70, n. 2, p. S177-S194, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934754>.

ZUIN, M. *et al.* Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. e84-ee86, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.059>.