

Perfil Genotípico do Complexo HLA e Descrição de Fatores Clínicos de Pacientes Internados em Enfermaria por Covid-19 na Região de Foz do Iguaçu

Genotypic Profile of the HLA Complex and Description of Clinical Factors of Patients Admitted to a Ward for Covid-19 in the Foz do Iguaçu Region

Pedro Henrique Grignet¹, Samuel Chagas de Assis², Carlos Henrique Schneider³, Maria Leandra Terencio⁴, Luis Fernando Boff Zarpelon⁵, Tatiana Pinheiro Rocha de Souza Alves⁶ e Maria Claudia Gross⁷

1. Biólogo. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. Universidade Federal da Integração Latino Americana (UNILA). 2. Acadêmico de Biotecnologia. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. UNILA. ORCID: 0000-0003-0809-0250 3. Biólogo. Doutor. Professor Universitário. ORCID: 0000-0003-0761-4112 4. Bióloga. Doutora. Professora UNILA. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. ORCID: 0000-0003-3879-4494 5. Médico. Doutor. Professor UNILA. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. ORCID: 0000-0002-2945-5901. 6. Médica. Professora UNILA. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. 7. Bióloga. Orientadora. Doutora. Professora UNILA. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas. ORCID: 0000-0003-1161-238X

ph.grignet.2017@aluno.unila.edu.br e maria.gross@unila.edu.br

Palavras-chave

Antígeno leucocitário
Covid-19
Genótipo
Perfil clínico

Keywords

Leukocyte antigen
Covid-19
Genotype
Clinical profile

Resumo:

Em cenário complexo da pandemia COVID-19, conhecer o comportamento da doença, seus mecanismos biológicos e fatores que podem influenciar sua expressão mostra-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficientes. Este estudo teve como objetivo verificar o perfil genotípico do complexo HLA, componente genético crucial do sistema imunológico, de pacientes acometidos pela COVID-19 e internados na enfermaria do Hospital Municipal Padre Germano Lauck, Foz do Iguaçu, através de sequenciamento de DNA e também descrever as características clínicas desses pacientes, incluindo idade, sexo, peso e a presença de comorbidades. Os dados foram coletados em prontuários eletrônicos, preservando a identidade dos pacientes. Foram identificados os grupos alélicos de HLA classe I locus B de 19 pacientes, internados de outubro a novembro de 2020. Os grupos alélicos B*44 e B*15 apresentaram maior frequência nestes pacientes. A média de idade dos internados foi de 67,7 anos, sendo que a média de dias na enfermaria de 8,2 dias e 74% dos desfechos foi de alta.

Abstract:

In the complex scenario of the COVID-19 pandemic, understanding the behavior of the disease, its biological mechanisms, and factors that may influence its expression is essential for the development of efficient strategies. This study aimed to verify the genotypic profile of the HLA complex, a crucial genetic component of the immune system, of patients affected by COVID-19 and admitted to the ward of the Hospital Municipal Padre Germano Lauck, Foz do Iguaçu, through DNA sequencing and also to describe the clinical characteristics of these patients, including age, sex, weight, and the presence of comorbidities. Data were collected from electronic medical records, preserving the identity of the patients. The HLA class I locus B allelic groups were identified in 19 patients, admitted from October to November 2020. The B*44 and B*15 allelic groups were more frequent in these patients. The average age of those admitted was 67.7 years, with an average number of days in the ward of 8.2 days and 74% of the outcomes being discharge.

Artigo recebido em: 29.04.2024.

Aprovado para publicação em: 09.10.2024.

INTRODUÇÃO

A pandemia de coronavírus (COVID-19), foi oficialmente declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020, com epicentro provável na cidade de Wuhan na China com suas causas relacionadas ao vírus SARS-CoV-2, patógeno este pertencente à família Coronaviridae (SINGH et al., 2021).

Os primeiros casos confirmados na cidade de Wuhan ocorreram entre novembro e dezembro de 2019, sendo que o primeiro caso no Brasil foi confirmado em fevereiro do mesmo ano. Após um ano, mais de 11 milhões casos já haviam sido confirmados no Brasil, com cerca de 270 mil óbitos e após dois anos os números de óbitos já superaram 650 mil (WORLDMETERS, 2022). Contudo, em abril de 2022, com o avanço da vacinação do país, cerca de 80% da população brasileira já está parcialmente imunizada e 37% totalmente imunizada (MATHIEU et al., 2022). A pandemia COVID-19 segue em curso enquanto estudos globais buscam compreender suas características de transmissão, os mecanismos da infecção viral e aprimoramentos em relação ao tratamento dos doentes.

A COVID-19 expressa diferentes quadros de sintomas e níveis de seriedade entre os infectados. Os casos podem variar entre assintomáticos, em que nenhum sintoma se manifesta, casos leves com ocorrência de tosse seca, cefaleia, congestão nasal e fadiga até casos mais graves indicando pneumonia como febre, respiração curta, dispneia e insuficiência respiratória com necessidade de internação com respiração mecânica, podendo resultar em óbito (XAVIER et al., 2020).

Uma das características da COVID-19 que contribui para progressões mais graves é relacionado a descarga de citocinas inflamatórias em resposta à presença do vírus no parênquima pulmonar que em situações mais graves geram significativas alterações que podem impossibilitar a capacidade ventilatória de ocorrer de forma adequada (XAVIER et al., 2020). A COVID-19 possui um padrão de secreção de citocinas heterogêneo que necessita de investigação detalhada (HUANG et al., 2020).

Estudos mostram que aproximadamente 5% dos casos de COVID-19 envolvem a internação da pessoa adoecida. Esta porcentagem resulta, considerando a quantidade de casos e a velocidade da transmissão, em um número muito alto de pacientes internados em períodos muito curtos causando a superlotação de hospitais e a falta de recursos para tratar os doentes (ISER et al., 2020). Ao longo da pandemia, a superlotação dos hospitais foi um dos principais desafios logísticos enfrentados devido ao fato de que, em um cenário onde todos os leitos se encontram ocupados, as internações por acidentes, cirurgias de emergência, e o tratamento de outros diversos problemas de saúde são severamente prejudicados (BRASIL, 2021). Com este quadro epidêmico relacionado a superlotação dos sistemas de saúde a COVID-19 causou vítimas de forma indireta.

A gravidade dos sintomas da COVID-19 é multifatorial, entre eles está a faixa etária dos indivíduos infectados, sendo que pessoas mais velhas se relacionam com grande prevalência e correm maior risco de desenvolver formas mais graves da doença. Evidências demonstram que outro fator importante que determina a gravidade da expressão da doença são comorbidades incidentes, como obesidade, hipertensão e diabetes (ISER et al., 2020). A identificação destas comorbidades em pacientes com COVID-19, inclusive por serem questões de saúde relativamente comuns na população e principalmente entre os mais velhos, é extremamente importante para que o tratamento seja feito de maneira assertiva com redução de riscos e danos ao portador da doença.

Contudo, além destes fatores de grande importância e bem evidenciada com estudos ao longo da pandemia, há também os fatores genéticos das populações e indivíduos que precisam ser avaliados. Esses fatores genéticos podem influenciar indiretamente no estadiamento e progressão da doença como em casos que existe a presença de comorbidades congênitas, ou diretamente na maneira como o organismo reconhece e produz

uma resposta imunológica diante da infecção pelo SARS-CoV-2 (ALSAIED et al., 2020). Um dos elementos que regulam essa interação vital entre o organismo e o patógeno é o complexo gênico antígeno leucocitário humano (HLA).

O complexo HLA, que está localizado no braço curto do cromossomo 6, é um conjunto de genes que codificam proteínas de superfície celular que tem a principal função de apresentar peptídeos de antígenos, ou da própria célula, provenientes do citosol ou do meio extracelular para células de defesa. Após essa apresentação das sequências peptídicas as células de defesa iniciam a resposta imunológica específica e adequada contra o agente que será combatido. Os genes que compõem o complexo HLA são divididos entre as classes I, II e III. Os genes HLA classe I são responsáveis pelas proteínas HLA-A, -B e -C, sendo que estas proteínas estão presentes em todas as células nucleadas do organismo e são responsáveis por essa função crucial de apresentação de peptídeos de origem viral (WEN et al., 2000).

Os genes do complexo HLA apresentam o maior número de polimorfismos genéticos observados em humanos. Esta enorme quantidade de alelos é provavelmente resultado da corrida evolutiva entre os inúmeros agentes infecciosos e as defesas imunológicas das populações ao longo da história. O *locus* HLA-B possui mais de 3000 alelos conhecidos e pode ser considerado como hiperpolimórfico ao ser comparado com outros genes em humanos (ROBINSON et al., 2015). Essa corrida por variabilidade pode ser notada em ambos os lados, como é o caso dos vírus e suas altas taxas de mutação características (BORGHANS; BELTMAN; DE BOER, 2004; DUFFY, 2018). Essa alta variação nos genes HLA gera o interesse em verificar se as diferenças nos perfis genéticos dos indivíduos podem resultar em respostas imunológicas menos ou mais eficientes contra o SARS-CoV-2, podendo estar relacionadas com as expressões mais leves até as mais graves da COVID-19.

Estudos até o momento indicam que alguns alelos HLA possuem capacidades diferentes de se ligar e apresentar os peptídeos de SARS-CoV-2. O alelo HLA-B*46:01 aparenta proporcionar maior vulnerabilidade à COVID-19 devido a sua baixa afinidade com peptídeos de SARS-CoV-2 e de SARS-CoV similares, resultando na apresentação de poucos peptídeos. Porém, o alelo HLA-B*15:03 mostrou maior capacidade de apresentação de peptídeos altamente conservados entre os coronavírus humanos, sugerindo uma possível imunidade por proteção cruzada (NGUYEN et al., 2020). Outro estudo, realizado na Itália, também apresentou evidências de que as diferenças no perfil HLA dentro populações podem influenciar na incidência e mortalidade regionais (PISANTI et al., 2020).

Os genes HLA são descritos como determinantes na indução do perfil de citocinas produzidas em decorrência da apresentação de antígenos (STERN; CALVO-CALLE, 2009). Esta característica vai de encontro com a chamada “tempestade de citocinas” constatada nos casos mais graves de infecção por SARS-Cov-2 que muitas vezes resulta na hiperinflamação dos tecidos pulmonares e consequentemente em lesões no tecido (RAGAB et al., 2020). É possível que algumas variantes alélicas do complexo HLA sejam mais suscetíveis ao desencadeamento de respostas imunológicas exageradas. Se essa relação for constatada, identificar o perfil genético de pacientes pode ajudar a antecipar como o organismo irá reagir frente a infecção e sua propensão para quadros mais severos de inflamação.

Desse modo, considerando a importância dos fatos apresentados, a proposta deste estudo é promover o levantamento de dados clínicos de pacientes acometidos por COVID-19 assim como seus perfis genotípicos para o complexo HLA B, buscando contribuir para o conhecimento sobre essa grave doença que afeta todo o mundo de diversas formas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho faz parte do projeto "Perfil da população do Oeste Paranaense acometido de Síndrome Respiratória Aguda Grave entre 2020 a 2022", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CAAE 36189220.3.0000.8527; Número do Parecer: 4.250.900).

Todos os dados clínicos dos pacientes foram adquiridos através da plataforma de gestão hospitalar TASY (Koninklijke Philips N.V, Inc., Amsterdam, NL), onde foi possível verificar os prontuários eletrônicos cadastrados de cada paciente (n=19), no período de outubro a novembro de 2020. A partir dos prontuários de cada paciente foram registradas informações sobre idade, sexo, data da internação, motivo da internação, comorbidades, sintomas, características físicas, evoluções, tempo total de internação e desfecho do paciente. Esses dados foram elencados, revistos e organizados em planilhas para a fase de análises laboratoriais.

Para este estudo, foram eleitos apenas os pacientes que deram entrada no Hospital Municipal Padre Germano Lauck por suspeita de COVID-19 e que testaram positivo na detecção do SARS-CoV-2. Pacientes que deram entrada por outras razões, mas que acabaram desenvolvendo a doença durante a internação não foram selecionados.

A extração do ácido desoxirribonucleico (DNA) foi realizada a partir do sangue coletado e armazenados em tubos contendo anticoagulante EDTA, dos pacientes internados na enfermaria. Para o procedimento de extração foram empregados os protocolos utilizados na rotina do laboratório de Ciências Médicas da Unila que usa o kit comercial de extração *Geno Plus Mini* VIOGENE® e segue as recomendações do fabricante. O protocolo consiste na lise das células do sangue através de buffers e a enzima proteinase, seguida por fases de precipitação e purificação do DNA utilizando lavagens em colunas e, por fim, na eluição do material purificado em tampão TE.

A quantificação do DNA extraído de cada amostra, assim como a verificação da pureza do material foram realizadas através do espectrofotômetro NanoDrop ND2000 (Thermo Fischer Inc., Waltham, MA, EUA). O sequenciamento do material extraído foi realizado com o uso do kit *SeScore Sequencing* GSSP (One Lamda, Inc), tendo como alvo os éxons de HLA classe I *loci* B. A amplificação específica desses éxons foi feita seguindo o protocolo fornecido pela fabricante do kit. Os resultados foram analisados no software *uTYPE Dx HLA Sequence Analysis* (One Lamda, Inc). Após a identificação dos alelos de cada amostra, foram selecionados para as análises seguintes apenas as sequências que não apresentavam ambiguidades.

Para a análise estatística descritiva foi utilizado o programa PAST 4.06b. Realizou-se análises univariadas de média, mediana e porcentagem com os dados dos pacientes da enfermaria. Para a comparação entre as variáveis sobre: idade, peso, Índice de Massa Corporal (IMC), tempo de internação na enfermaria dos pacientes e gênero (homens, mulheres) foi aplicado o Teste t de Student e para os dados de óbitos e presença de comorbidades foi aplicado o Teste qui-quadrado de Pearson.

RESULTADOS

Ao todo, 19 pacientes da enfermaria foram selecionados por atenderem os protocolos de internação e estarem de acordo com os requisitos estabelecidos pelo estudo. A relação dos pacientes, os dados clínicos (média de idade, média do peso, do IMC, presença de comorbidades, dias nas enfermarias e óbitos) estão nas tabelas 1 e o comparativo entre os sexos na tabela 2.

Tabela 1: Dados estatísticos descritivos dos pacientes selecionados para este estudo.

Variável	Resposta
Número total de pacientes	19
Média Total de idade	67,7 anos
Mediana da idade	68 anos
Média do peso	66,9 kg
Média do IMC	24 kg/m ²
Média de dias na enfermaria	8,2 dias
Porcentagem com comorbidades	68,42%
Porcentagem com HAS	63,15%
Porcentagem com diabetes	52,63%
Número Total de Óbitos	5
Porcentagem de Óbitos	26,31%

Legenda: IMC – índice de massa corporal; HAS - hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 2: Comparativo dos dados de pacientes homens e mulheres.

Parâmetros	Mulheres	Homens	P
Número total de pacientes	8	11	-
Média de idade total (anos)	68,5	67,3	0,864
Média do peso (Kg)	65,8	67,7	0,795
Média do IMC	24,9	23,4	0,744
Média de dias na enfermaria	8,12	8,3	0,944
Número total de óbitos	1	4	0,243
Com comorbidades	6	7	0,598

Legenda: IMC – índice de massa corporal; P – nível de significância. Valores significantes: $p \leq 0,05$.

O perfil genotípico pode ser visualizado na tabela 3, correlacionando com os dados clínicos.

DISCUSSÃO

Observa a alta prevalência de comorbidades como a HAS e a DM entre os pacientes analisados, fato constatado pelos dados estatísticos para este parâmetro. Em números totais o grupo composto por mulheres com comorbidades foi maior que a dos homens, apesar deste dado não revelar significância. Tal fato corrobora com os achados de Gerbhard et al. (2020) que inferem que a correlação de prevalência entre a infecção e os gêneros não se confirma.

Tabela 3: Perfil genotípico e dados clínicos dos pacientes internados na enfermaria do Hospital Municipal Padre Germano Lauck acometidos por COVID-19.

Pacientes (n=19)	Alelos Grupo 1	Alelos Grupo 2	Sexo	Idade	Tempo na enfermaria (dias)	Desfecho	IMC Kg/m ²	HAS	Diabetes
1	B*14	B*44	F	68	7	ALTA	44	Sim	Sim
2	B*07	B*44	F	67	6	ALTA	20,9	Não	Não
3	B*07	B*53	F	55	9	ALTA	20,3	Sim	Sim
4	B*18	B*18	F	62	5	ALTA	21,2	Não	Não
5	B*15	B*57	F	67	3	ALTA	20,3	Não	Não
6	B*49	B*51	F	78	6	ALTA	20,7	Sim	Sim
7	B*15	B*44	F	92	14	ÓBITO	27,2	Sim	Não
8	B*15	B*44	F	59	15	ALTA	24,3	Sim	Sim
9	B*35	B*50	M	59	11	ALTA	24,6	Sim	Sim
10	B*15	B*35	M	51	6	ALTA	22,8	Não	Não
11	B*40	B*51	M	28	2	ALTA	22,7	Não	Não
12	B*18	B*44	M	71	5	ALTA	22,5	Não	Não
13	B*15	B*15	M	77	9	ÓBITO	22	Sim	Sim
14	B*07	B*14	M	88	12	ÓBITO	20,7	Sim	Sim
15	B*40	B*44	M	81	15	ALTA	24,8	Sim	Não
16	B*08	B*48	M	57	5	ÓBITO	28,2	Sim	Sim
17	B*35	B*44	M	73	5	ALTA	23,1	Não	Não
18	B*52	B*58	M	81	5	ALTA	22,8	Sim	Sim
19	B*39	B*52	M	74	16	ÓBITO	22,8	Sim	Sim

Legenda: F: feminino; M: masculino; IMC – índice de massa corporal; HAS - hipertensão arterial sistêmica.

A frequência dos alelos na população amostrada é apresentada na tabela 4

Tabela 4: Frequência dos alelos observados nos pacientes

Alelos	Frequência n ^o absoluto (%)
B*07	3 (7,89%)
B*08	1 (2,63%)
B*14	2 (5,26%)
B*15	6 (15,79%)
B*18	3 (7,89%)
B*35	3 (7,89%)
B*39	1 (2,63%)
B*40	2 (5,26%)
B*44	7 (18,42%)
B*48	1 (2,63%)
B*49	1 (2,63%)
B*50	1 (2,63%)
B*51	2 (5,26%)
B*52	2 (5,26%)
B*53	1 (2,63%)
B*57	1 (2,63%)
B*58	1 (2,63%)

Ao todo foram registrados cinco (5) óbitos entre os 19 pacientes e é válido ressaltar que todos aqueles que não possuíam comorbidades tiveram um desfecho de alta, enquanto que os cinco (5) que foram a óbito

sofriam com HAS e quatro (4) destes também eram diabéticos. Essa associação entre comorbidades e o COVID-19 está de acordo com o estudo de Malta et al., (2019) que reforçam a presença de alterações hematológicas significativas potencialmente fatais quando relacionada ao curso da patologia associadas a DM e HAS.

Outro fator considerado nas análises realizadas foi o IMC, que é relatado em trabalhos que avaliam sua relação com o prognóstico da COVID-19 como um agente crítico para a evolução apresentada pelos pacientes acometidos pela doença (YU et al., 2021; KWOK et al., 2020, ROD et al., 2020).

Neste estudo o IMC médio entre todos os pacientes foi de 24 kg/m², um índice que é classificado como normal. Porém, é válido destacar o caso dos pacientes um (1), 7 e 16, pois foram os únicos que apresentaram valores para o IMC classificados como acima do normal (acima de 24,9), sendo que os pacientes 7 e 16 tiveram óbito como desfecho. Esse fato indica uma tendência de relação positiva entre quadros graves de COVID-19 e valores elevados para o IMC. Cabe ressaltar que essa constatação tem suporte em dados de pacientes com infecção grave da doença que teve a presença de obesidade como um dos fatores associados, entre eles a hiper-reatividade do sistema de resposta imune, a presença de fatores inflamatórios sistêmicos e a redução significativa da capacidade respiratória (SATTAR; MCINNES; MCMURRAY, 2020).

Também pode-se notar a partir dos resultados o fato de que, apesar de as pacientes mulheres apresentarem um percentual maior de comorbidade e uma média de peso maior do que a observada entre os homens, apenas 12,5% das mulheres foram a óbito, já entre os homens a porcentagem de óbitos foi de 36,3%. A análise estatística não demonstrou variância considerável neste fator, porém os números tendem a indicar mais óbitos entre pacientes do sexo masculino em números totais. A bibliografia sobre as diferentes taxas de mortalidade entre homens e mulheres acometidos pela COVID-19 demonstra que homens, apresentam mais sintomas, complicações e logo possuem maior risco de morte, principalmente se tiverem idade mais avançada (NGUYEN et al., 2021; YANEZ et al., 2020; BIENVENU et al., 2020).

Porém, apesar dessa conhecida tendência entre os homens mais velhos, um dos pacientes analisados aqui mostra um caso divergente. O paciente 10 teve um desfecho de óbito em apenas 5 dias de internação, mesmo sendo um dos mais jovens do grupo estudado, com 57 anos. Contudo, esse caso, assim como os demais, não deve ser analisado com apenas um fator em vista. O paciente em questão, apesar de se ser relativamente mais jovem, era hipertenso e diabético, possuía sobrepeso de grau I, além de ser ex-fumante. Casos como este reforçam a importância das comorbidades sobre a evolução dos pacientes internados em decorrência da COVID-19.

Contrastando com o caso paciente 10, o paciente dois (2) de 68 anos de idade, cujo quadro incluía obesidade grau III, HAS, diabetes e que evoluiu para alta após 7 dias de internação. Situações contrastantes como essa exigem a avaliação de mais fatores que possam explicar as diferentes reações contra a doença. Um dos possíveis fatores que podem explicar isso é a conhecida diferença entre o sistema imunológico de homens e mulheres, em que mulheres em geral apresentam respostas imunológicas mais eficientes contra infecções do que homens. Uma das causas dessa diferença é o efeito modulador dos hormônios femininos sobre o sistema imunológico promovendo respostas coordenadas. Contudo, vale ressaltar que essa maior eficiência pode variar dependendo do patógeno em questão, e também que essas diferenças também resultam em um maior risco de doenças autoimunes em mulheres (BIENVENU et al. 2020; OERTELT-PRIGIONE, 2012; KLEIN & FLANAGAN, 2016). Além da condição imunológica a investigação dos diferentes alelos do complexo HLA e sua relação com a evolução dos pacientes pode ser um fator chave para explicar a grande variação dos organismos ao responder ao processo infeccioso e como a fisiopatologia da doença e seu curso produz sintomatologia distinta em cada um dos indivíduos afetados. Com isso, se torna evidente a necessidade de utilizar

dados como os levantados aqui para a realização de análises estáticas mais robustas que demonstrem relações significativas entre a genética e a evolução do quadro clínico dos pacientes.

Em relação aos alelos verificados no estudo, os que ocorrem com maior frequência entre os pacientes são os alelos B*44 e B*15. Estudos envolvendo o alelo B*44 indicam que ele está associado positivamente com a incidência da doença (CORREALE et al., 2020; MIGLIORINI et al. 2021). Possivelmente devido a uma menor eficiência de ligação aos peptídeos do SARS-CoV-2, este alelo tende a ser mais prevalente nos casos positivos de COVID-19 (ITURRIETA-ZUAZO et al., 2020). Isso poderia explicar a frequência mais alta desse alelo entre os pacientes neste estudo.

A bibliografia disponível atualmente indica que a prevalência do alelo B*15 está relacionado positivamente com casos assintomáticos da COVID-19 (AUGUSTO et al., 2021), também há evidências de que esse alelo está relacionado com manifestações leves da doença, talvez devido a uma maior afinidade de ligação com os peptídeos do vírus (ITURRIETA-ZUAZO et al. 2020). Porém, juntamente com evidências como esta é preciso considerar que o SARS-CoV-2 apresenta diversas variantes e é possível que alelos eficientes contra certas variantes podem não ser tão eficientes contra outras (AUGUSTO & HOLLENBACH, 2022).

Além dos alelos que apresentaram as frequências mais altas entre os pacientes, também podemos constatar um possível padrão ao compararmos a frequência dos alelos B*07 e B*35 observada neste estudo com a frequência destes mesmos alelos observada nos pacientes internados na UTI do Hospital Padre Germano Lauck durante o mesmo período em que os dados da enfermagem foram levantados. Entre os pacientes na UTI a frequência os alelos B*07 e B*35 é alta em relação ao observado nos pacientes da enfermaria Estes dados foram levantados paralelamente aos dados deste trabalho e ainda não foram publicados, portanto esta constatação segue apenas como uma perspectiva para estudos futuros.

AGRADECIMENTOS

O projeto obteve financiamento do MEC, via Termo de Execução Descentralizada – TED, para suporte às ações institucionais relacionadas à Covid-19.

REFERÊNCIAS

- ALSAIED, Tarek et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic implications in pediatric and adult congenital heart disease. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 12, p. e017224, 2020.
- AUGUSTO, Danillo G. et al. HLA-B* 15: 01 is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. **MedRxiv**, 2021.
- AUGUSTO, Danillo G.; HOLLENBACH, Jill A. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. **Current opinion in immunology**, p. 102178, 2022.
- BIENVENU, Laura A. et al. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 14, p. 2197-2206, 2020.
- BRASIL. FIOCRUZ. **Boletim extraordinário do Observatório Covid-19 aponta maior colapso sanitário e hospitalar da história do Brasil**. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/documento/boletim-extraordinario-do-observatorio-covid-19-aponta-maior-colapso-sanitario-e>>. Acesso em: 10 dez. 2022.
- BORGHANS, J. A. M.; BELTMAN, J. B.; DE BOER, R. J. MHC polymorphism under host-pathogen coevolution. **Immunogenetics**, v. 55, n. 11, p. 732–739, 2004.
- CORREALE, Pierpaolo et al. HLA-B* 44 and C* 01 prevalence correlates with Covid19 spreading across Italy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 15, p. 5205, 2020.

- DUFFY, S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? **PLoS Biology**, v. 16, n. 8, p. 1–6, 2018.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.
- GEBHARD, Catherine et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. **Biology of sex differences**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2020.
- ISER, B. P. M. et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil**, v. 29, n. 3, p. e2020233, 2020.
- ITURRIETA-ZUAZO, Ignacio et al. Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients. **Clinical immunology**, v. 219, p. 108572, 2020.
- KLEIN, Sabra L.; FLANAGAN, Katie L. Sex differences in immune responses. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 10, p. 626-638, 2016.
- KWOK, See et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. **Clinical obesity**, v. 10, n. 6, p. e12403, 2020.
- MALTA, Deborah Carvalho et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. E190006. SUPL. 2, 2019.
- MATHIEU, E. et al. "**Coronavirus Pandemic (COVID-19)**". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource], 2022. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=BRA>>. Acesso em: 05 dez. 2022.
- MIGLIORINI, Filippo et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. **European Journal of Medical Research**, v. 26, n. 1, p. 1-9, 2021.
- NGUYEN, A. et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. **medRxiv**, v. 94, n. 13, p. 1–12, 2020.
- NGUYEN, Ninh T. et al. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. **PLoS One**, v. 16, n. 7, p. e0254066, 2021.
- OERTELT-PRIGIONE, Sabine. The influence of sex and gender on the immune response. **Autoimmunity reviews**, v. 11, n. 6-7, p. A479-A485, 2012.
- PISANTI, S. et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–16, 2020.
- RAGAB, D. et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. June, p. 1–4, 2020.
- ROBINSON, J. et al. The IPD and IMGT/HLA database: Allele variant databases. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. D1, p. D423–D431, 2015.
- ROD, J. E.; OVIEDO-TRESPALACIOS, Oscar; CORTES-RAMIREZ, Javier. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. **Revista de saúde pública**, v. 54, 2020.
- SATTAR, Naveed; MCINNES, Iain B.; MCMURRAY, John JV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 4-6, 2020.
- SINGH, Devika; YI, Soojin V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 4, p. 537-547, 2021.
- STERN, L.; CALVO-CALLE, J. HLA-DR: Molecular Insights and Vaccine Design. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 28, p. 3249–3261, 2009.
- XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1–9, 2020.
- WEN, Y. et al. The N-terminal BTB/POZ domain and C-terminal sequences are essential for Tramtrack69 to specify cell fate in the developing Drosophila eye. **Genetics**, v. 156, n. 1, p. 195–203, 2000.

WORDMETERS. **Coronavirus Cases: Brazil.** 2022. Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/brazil>>. Acesso em: 03 dez. 2022.

YANEZ, N. David et al. COVID-19 mortality risk for older men and women. **BMC public health**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

YU, Wanqi et al. Impact of obesity on COVID-19 patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 35, n. 3, p. 107817, 2021.

