

## AVALIAÇÃO DO COMPRIMENTO RELATIVO DOS TELÔMEROS DE CÉLULAS DE NASOFARINGE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

PATRÍCIA MARCOLIN<sup>1,2</sup>, PATRÍCIA LAVANDOSKI<sup>2,3</sup>, BEATRIZ DE ALBUQUERQUE BERNARDI<sup>2,3</sup>, GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI<sup>2,4</sup>, JOSSIMARA POLETTINI<sup>2,5</sup>

### 1 Introdução

Os telômeros, estruturas nucleoproteicas localizadas nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, são fundamentais na manutenção da integridade cromossômica e regulação da replicação celular (BLACKBURN, 1991). O encurtamento telomérico, resultante de processos mitóticos consecutivos, é uma característica biomolecular associada à senescência celular (OLOVNIKOV, 1973). Desde o surgimento da COVID-19 em Wuhan, China, no final de 2019, o vírus SARS-CoV-2 tem apresentado desafios médicos e científicos sem precedentes (WANG et al., 2020). Fatores como idade, gênero e comorbidades têm sido identificados como determinantes prognósticos chave para a severidade da doença (DESSIE; ZEWOTIR, 2021). Especialmente, as respostas imunológicas comprometidas, fortemente influenciadas pela idade, mostraram uma ligação entre o envelhecimento e a gravidade da infecção (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013). Enquanto a idade cronológica por si só não reflete completamente a vulnerabilidade ao desencadeamento de processos patológicos, biomarcadores como o comprimento do telômero e assinaturas epigenéticas emergem como potenciais indicadores de idade biológica e suscetibilidade a doenças, como a COVID-19 (WAZIRY et al., 2019).

1 Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, contato: [patricia.marcolin@estudante.uffs.edu.br](mailto:patricia.marcolin@estudante.uffs.edu.br)

2 Grupo de Pesquisa: Inovação em Saúde Coletiva - políticas, saberes e práticas de promoção da saúde.

3 Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, contato: [beatriz.bernardi@uffs.edu.br](mailto:beatriz.bernardi@uffs.edu.br)

4 Doutor, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, contato: [gustavo.acrani@uffs.edu.br](mailto:gustavo.acrani@uffs.edu.br)

5 Doutora Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, contato: [jossimara.polettini@uffs.edu.br](mailto:jossimara.polettini@uffs.edu.br).  
**Orientadora.**

\*Título do subprojeto nº 121/GR/UFGS/2021: Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes: prevalência das variantes virais P.1, B.1.1.7 e B.1.351.

## 2 Objetivos

O objetivo do presente estudo é examinar a relação entre o comprimento relativo de telômero e a infecção por SARS-CoV-2, buscando compreender melhor sua influência na susceptibilidade e prognóstico da infecção.

## 3 Metodologia

Trata-se de um estudo transversal realizado entre novembro de 2021 e maio de 2022. Foram incluídos pacientes com síndrome respiratória aguda grave com idade superior a 18 anos. Após a obtenção do consentimento, os pacientes responderam a um questionário padronizado. Amostras da nasofaringe foram coletadas utilizando *swabs* de *rayon*. O RNA e o DNA foram extraídos destas amostras e quantificados via espectrofotometria. A presença do vírus SARS-CoV-2 foi verificada através de PCR em tempo real usando o método SYBR Green a partir do RNA extraído. O comprimento relativo dos telômeros foi medido a partir do DNA usando PCR em tempo real, utilizando-se iniciadores específicos para a região telomérica (T) e para uma região de um gene de cópia simples, o 36B4 (S). A razão T/S foi utilizada para derivar o comprimento do telômero de cada amostra.

As características categóricas da amostra foram descritas e as frequências foram comparadas utilizando o teste do  $X^2$  ou exato de Fisher. Para a análise estatística, a idade foi dicotomizada em dois grupos. O primeiro grupo englobou indivíduos com 60 anos ou mais, enquanto o segundo grupo incluiu aqueles com idade inferior a 60 anos, dada a relevância clínica da idade em relação à COVID-19. A normalidade dos valores da variável comprimento relativo dos telômeros (T/S) foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparações não-paramétricas entre grupos independentes, o teste U de Mann-Whitney foi empregado e a significância foi determinada por um valor de  $p < 0,05$ . Os resultados do comprimento relativo dos telômeros (T/S) foram reportados em mediana e amplitude da amostra.

## 4 Resultados e Discussão

O estudo abrangeu 38 pacientes, predominando mulheres (61,5%), indivíduos brancos (76,9%) e solteiros (38,5%). A maioria (79,5%) apresentava comorbidades, com hipertensão e diabetes sendo as mais frequentes. A idade média registrada foi de  $60,7 \pm 16,6$  anos. Quanto aos hábitos de vida, 25,5% fumavam, 30,8% já haviam fumado e 28,2% consumiam álcool.

Os dados na Tabela 1 demonstram que não houve relação das variáveis epidemiológicas e clínicas com a positividade de SARS-CoV-2.

Observou-se que a mediana do comprimento relativo dos telômeros foi inferior em amostras positivas (0,89 (0,03-3,23)) x negativas (1,27 (0,14-10,2)) para SARS-CoV-2 (p=0,12), sexo feminino (0,94 (0,04-10,3)) x masculino (1,13 (0,03-3,23)) (p=0,81) ou idade idosa (0,89 (0,04-3,22)) x adulta (1,27 (0,03-10,3)) (p=1,27). Nossos dados, embora não significativos provavelmente pelo baixo número de amostras, demonstram menor comprimento nas amostras de pacientes com a infecção por esse vírus, e o mesmo se observa para pacientes adultos. No universo de estudos realizados sobre a COVID-19, os telômeros surgem como um intrigante tópico de

**Tabela 1.** Distribuição das características epidemiológicas e clínicas conforme positividade para SARS-CoV-2 em amostras de nasofaringe de pacientes internados no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, RS, de outubro de 2021 a agosto de 2022. (n=38)

	Positivo para SARS-CoV-2		Negativo para SARS-CoV-2		p*
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					0,81
Feminino	17	61	7	70	
Masculino	11	39	3	30	
<b>Faixa etária</b>					1,27
Entre 18 e 59 anos	13	46	5	50	
60 ou mais	15	54	5	50	
<b>Tabagismo</b>					0,34
Sim	7	25	3	30	
Não	15	54	2	20	
Prévio	6	21	5	50	
<b>Etilismo</b>					0,69
Sim	8	29	2	20	
Não	20	71	8	80	
<b>Comorbidade</b>					0,41
Sim	21	75	9	90	
Não	7	25	1	10	

\* Teste de X<sup>2</sup> ou exato de Fisher

pesquisa. No contexto biológico, os telômeros atuam como sentinelas da senescência celular, desempenhando um papel crucial na manutenção da integridade cromossômica (LIU et al., 2019). Seu encurtamento tem implicações em várias doenças e está intrinsecamente ligado ao processo de envelhecimento (WAZIRY et al., 2019). Dado o vínculo bem estabelecido entre idade avançada e agravamento dos sintomas da COVID-19 (GALLO MARIN et al., 2021), torna-se relevante investigar se o comprimento dos telômeros desempenha um papel determinante na susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2.

Ao analisar somente os indivíduos com COVID-19, também não se observou diferença significativa entre T/S entre os sexos feminino (0,84 (0,04-3,08)) ou masculino (0,95 (0,03-3,23)). Em relação à idade, no grupo com 60 anos ou mais, o comprimento relativo dos telômeros foi inferior entre indivíduos com a infecção pelo vírus da COVID-19 (0,84 (0,04-3,22)) e sem a infecção (0,94 (0,14-1,13)), p=0,98, embora esses resultados não tenham alcançado a significância estatística. Sobre essa análise é importante destacar que o

declínio no comprimento dos telômeros com o envelhecimento pode afetar a habilidade do organismo de repor células T em meio a uma infecção viral. De acordo com PATRICK; WENG (2019) a aptidão proliferativa das células T decresce à medida que envelhecemos. Esta dinâmica pode ser um fator contribuinte para a maior gravidade e letalidade da COVID-19 em indivíduos mais velhos, uma vez que o comprimento do telômero tende a reduzir com a idade (BENETOS et al., 2021). Na análise específica sobre essa população idosa, não foi observada significância estatística entre a infecção por SARS-CoV-2 e a diminuição do comprimento relativo dos telômeros. Esta ausência de relação pode ser atribuída, além do baixo  $n$ , à presença de outras comorbidades comuns nessa faixa etária, que elevam o risco para a COVID-19 e que não foram ajustadas na análise, como hipertensão, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica. (RAJPAL; RAHIMI; ISMAIL-BEIGI, 2020).

O comprimento do telômero encurta cerca de 0,025 kb por ano durante a idade adulta (STEENSTRUP et al., 2013). Esta diminuição, como discutido, faz com que os mais velhos tenham uma menor capacidade de produzir linfócitos T, levando à linfopenia. Esta condição pode ser um fator para a maior vulnerabilidade desse grupo a infecções mais graves de COVID-19. A relação entre a diminuição do comprimento dos telômeros e o envelhecimento é bem estabelecida. No entanto, diversos fatores individuais também influenciam neste processo (BENETOS et al., 2021), indicando que até mesmo indivíduos mais jovens podem apresentar telômeros mais curtos (STEENSTRUP et al., 2017). No presente estudo, na análise restrita a indivíduos entre 18 e 59 anos, observou-se que a medida T/S foi significativamente menor em amostras de pacientes com COVID-19 (1,10 (0,3-3,09)) em comparação aos pacientes sem a doença (2,39 (1,27-9,07)),  $p=0,04$ . Enquanto a relação entre a idade e o encurtamento dos telômeros é bem conhecida, a associação entre telômeros mais curtos e a infecção por COVID-19 em indivíduos mais jovens sugere uma complexidade adicional no entendimento da patogênese da doença e da resposta imune à infecção. É possível que o comprimento dos telômeros funcione como um biomarcador em combinação com outros fatores biológicos e não isoladamente.

Por fim, o presente estudo possui limitações. Dada sua natureza retrospectiva, não permite a inferência de causalidade. O tamanho reduzido da amostra pode comprometer sua representatividade. Além disso, o controle de potenciais fatores confundidores não se mostrou viável devido à limitação amostral.

## 5 Conclusão

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o comprimento relativo de telômeros é menor em indivíduos adultos com SARS-CoV-2. A presença de telômeros mais curtos associada à infecção por COVID-19 nessa faixa etária evidencia nuances adicionais na compreensão da patogênese da doença e na reação imunológica à infecção. Futuros estudos se fazem essenciais para elucidar os mecanismos subjacentes a essa descoberta.

## Referências Bibliográficas

BENETOS, A. et al. The Nexus Between Telomere Length and Lymphocyte Count in Seniors Hospitalized With COVID-19. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 8, p. e97–e101, 13 jul. 2021.

GALLO MARIN, B. et al. Predictors of COVID -19 severity: A literature review. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 1, p. 1–10, jan. 2021.

LIU, J. et al. Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing. **Cells**, v. 8, n. 1, p. 54, 15 jan. 2019.

PATRICK, M.; WENG, N. Expression and regulation of telomerase in human T cell differentiation, activation, aging and diseases. **Cellular Immunology**, v. 345, p. 103989, nov. 2019.

RAJPAL, A.; RAHIMI, L.; ISMAIL-BEIGI, F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID -19 in patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes**, v. 12, n. 12, p. 895–908, dez. 2020.

STEENSTRUP, T. et al. The telomere lengthening conundrum—artifact or biology? **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. 13, p. e131–e131, jul. 2013.

STEENSTRUP, T. et al. Telomeres and the natural lifespan limit in humans. **Aging**, v. 9, n. 4, p. 1130–1142, 6 abr. 2017.

WAZIRY, R. et al. Quantification of biological age as a determinant of age-related diseases in the Rotterdam Study: a structural equation modeling approach. **European Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 8, p. 793–799, ago. 2019.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; telômero; PCR

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES 2021-0350

**Financiamento:** UFFS