



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

AMANDA ISLEMBERG PERES REGO DOS
SANTOS

**ESTUDO CIENCIOMÉTRICO SOBRE A TENDÊNCIA DE
PUBLICAÇÃO RELACIONADO A COVID-19 E
POLIMORFISMO GENÉTICO NO GENE *ACE2***

Goiânia
2021

AMANDA ISLEMBERG PERES REGO DOS SANTOS

**ESTUDO CIENCIOMÉTRICO SOBRE A TENDÊNCIA DE
PUBLICAÇÃO RELACIONADO A COVID-19 E
POLIMORFISMO GENÉTICO NO GENE ACE2**

Monografia apresentada a Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito obrigatório para obtenção do Título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Lysa Bernardes Minasi

Goiânia
2021

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

BANCA EXAMINADORA DA MONOGRAFIA

Aluno (a): Amanda Islemberg Peres Rego dos Santos

Orientador (a): Profa. Dra. Lysa Bernardes Minasi

Membros:

- 1. Profa. Dra. Lysa Bernardes Minasi**
- 2. Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues**
- 3. Samara Socorro Silva Pereira, MSc.**

AGRADECIMENTOS

À Deus, Nossa Senhora, Anjos e Santos, por me ajudarem a chegar neste final de curso, realizando meus sonhos e me abençoando nessa jornada difícil.

À minha mãe, Laurembergue Gomes Peres, por ser a melhor mãe, me apoiando e me ajudando de todas as maneiras, sendo minha melhor amiga e se sacrificando para eu estudar nas melhores instituições, uma mulher guerreira que eu tenho de exemplo para a vida. Ao meu tio, Eudembergue Gomes Peres, por ser o melhor padrinho, me ajudar e me apoiar dizendo que eu conseguiria e teria que sacrificar muitas coisas, sempre me mostrando o mundo real e me ajudando a vencer.

Aos meus amigos, Mikael Jonattas de Souza Vieira, Lana Santos, Maria Julia Moreira, Danielle Santos Ribeiro, Sarah Martins, Maria Antônia Araújo Rocha, Geanne Dias, Giulia Gabrielle, João Pedro Carneiro, Tamí Almeida, Álef Vieira Galvão, Luis Filipe Paixão e Ricardo Fiume Pires, por serem amigos incríveis, com vocês tive a oportunidade de aprender o significado de amizade, a sorrir em momentos em que eu queria chorar, por me ensinarem a abraçar, e me mostrarem que eu tinha uma família gigante cheia de amor em uma cidade longe de casa. Na pandemia me ajudaram a superar cada obstáculo, amo cada um de vocês de forma especial e sempre vou amar.

Ao meu namorado João Vitor Barcelos Neto, por ouvir cada dia ruim e me mostrar que Deus estava comigo, e me levar no meu lugar favorito do mundo, perder o medo por coisas bobas, e claro que não podia faltar, você me fez olhar para o céu e ver as estrelas mais lindas, com você realizo meus pequenos e grandes sonhos todo o dia.

À minha orientadora Lysa Bernardes Minasi, uma profissional que coloca amor e carinho em tudo que faz, e te ensina a amar seus projetos e se doar de corpo e alma, esse trabalho se tornou mais especial com sua ajuda, obrigada por sempre me dizer que confiava em mim e que eu era capaz, quero ser como você e ajudar as pessoas.

RESUMO

A humanidade durante duas décadas teve o testemunho de três tipos de Coronavírus, pertencentes a família *Coronaviridae*. Em 2019, na cidade de Wuhan, surgiram casos de uma nova doença que se espalhou rapidamente. A COVID-19 é causada pela entrada dos vírus SARS-CoV-2 no organismo que requer a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um receptor de membrana que atua na superfície das células epiteliais das vias aéreas. Polimorfismos no gene *ACE2* podem afetar sua expressão e a afinidade de ligação de SARS-CoV-2, influenciando na suscetibilidade para infecção de SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19. O objetivo do presente estudo foi realizar uma avaliação cienciométrica das abordagens científicas atuais sobre polimorfismos do gene *ACE2* e COVID-19. Foi realizado o levantamento dos artigos científicos, nos anos de 2020 e 2021, usando a Base de Dados Scopus. Para a análise descritiva e quantitativa foi usado o pacote Bibliometrix 2.2.1 na linguagem R. O número de trabalhos publicados que estudaram COVID-19 e o gene *ACE2* totalizaram 28 artigos, e os autores que mais publicaram sobre o assunto foram ALIFANO, M; ALIFANO, P; FORGEZ, P e IANNELLI, A. As principais filiações identificadas foram *University Of Siena e Hospital Universitario Central Asturias* e a produção científica das afiliações de autores e coautores teve cinco principais países, a Itália (71), Espanha (17), Iran (16), Estados Unidos (16) e França (15). Após a revisão e leitura dos artigos foi obtido 37 variantes genéticas no gene *ACE2* que apresentaram significância na evolução e suscetibilidade à COVID-19. As informações obtidas no estudo contribuirão para uma maior compreensão das principais tendências e lacunas na pesquisa sobre este assunto. Os estudos se mostraram importantes para ampliar o conhecimento sobre as variantes e proporcionar que novos estudos sejam desenvolvidos para avaliar melhor o papel dos polimorfismos do gene *ACE2* e seus impactos na suscetibilidade ao vírus e na evolução dos casos graves da doença.

Palavras-chaves: variantes genéticas; SARS-CoV-2; cienciométrica.

ABSTRACT

Humanity witnessed for two decades three types of Coronaviruses, from the Coronaviridae family. In 2019, in the city of Wuhan, cases of a new disease started to spread quickly. COVID-19 is caused by the entry of SARS-CoV-2 virus in the organism that requires the angiotensin-2 converting enzyme (ACE2), a membrane receptor that acts on the surface of epithelial cells in the airways. Polymorphisms in the *ACE2* gene may affect its expression and binding affinity of SARS-CoV-2, influencing the susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the severity of COVID-19. The aim of this study is to carry out a scientometric evaluation of the current scientific approaches about polymorphisms of the *ACE2* gene and COVID-19. The survey of scientific articles was carried out, in the years 2020 and 2021, using the Scopus public Database. The Bibliometrix 2.2.1 package was used in R language for the descriptive and quantitative analysis. The number of published works that studied COVID-19 and the *ACE2* gene added up to 28 manuscripts, and the most published authors were ALIFANO, M; ALIFANO, P; FORGEZ, P and IANNELLI, A. The main affiliations identified were University of Siena and Hospital Universitario Central Asturias and the scientific production of affiliations of authors and co-authors had five main countries, Italy (71), Spain (17), Iran (16), United States (16), and France (15). After reviewing and reading the manuscripts, we obtained 37 genetic variants of the *ACE2* gene that presented significance in the evolution and susceptibility to COVID-19. The information obtained in the study will contribute to a better understanding of the main trends and gaps in the research about this subject. The studies were important to increase the knowledge about the variants and to provide the development of new studies to evaluate the role of the *ACE2* polymorphisms and their impacts on virus susceptibility and on the evolution of severe cases of the disease.

Keywords: genetic variants; SARS-CoV-2; scientometrics.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Total de citações para os diferentes autores para os anos de 2020 e 2021.	24
Tabela 2 - Produção e colaborações dos países que publicaram sobre polimorfismos no gene <i>ACE2</i> e COVID-19.	26
Tabela 3 - Variantes do gene <i>ACE2</i> que apresentaram resultados significativos na evolução e suscetibilidade à COVID-19.	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da estrutura do vírus SARS-CoV-2.	11
Figura 2 - Representação esquemática do ciclo de vida da SARS-CoV-2 com sua proteína S se ligando aos receptores nas células humana.	12
Figura 3 - Distribuição mensal dos artigos publicados nos anos de 2020 a novembro de 2021 sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	18
Figura 4 - Artigos globalmente mais citados sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	19
Figura 5 - Fontes mais relevantes que publicaram as produções sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	20
Figura 6 - Documentos por áreas do conhecimento que publicaram sobre o tema COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	21
Figura 7 - Autores mais relevantes que publicaram sobre COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	22
Figura 8 - Produção dos autores ao longo dos anos 2020 e 2021 sobre COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	23
Figura 9 - Filiações mais relevantes vinculadas às publicações sobre COVID-19 e polimorfismos do gene <i>ACE2</i> .	24
Figura 10 - País de correspondência por autor para a produção científica múltipla e singular.	26
Figura 11 - Distribuição da produção científica em 20 países.	27
Figura 12 - Distribuição do número de citações e seus países relacionados.	28
Tabela 3 - Variantes do gene <i>ACE2</i> que apresentaram resultados significativos na evolução e suscetibilidade à COVID-19.	29

SUMÁRIO

1. REFERÊNCIAL TEÓRICO	9
1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos da COVID-19	9
1.2 Morfologia do Coronavírus e sua ação no organismo humano	10
1.3 O gene <i>ACE2</i>	12
1.4 Cienciometria	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICE	35

1. REFERÊNCIAL TEÓRICO

1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos da COVID-19

A humanidade durante duas décadas teve o testemunho de três tipos de Coronavírus, pertencentes a família *Coronaviridae*. Estes coronavírus são formados por Coronavírus zoonóticos que são do gênero *Betacoronavirus*. São uma família de vírus envelopado, de RNA, que infectam vertebrados. A infecção em humanos pelos vírus SARS-CoV e MERS-CoV resultaram em endemias letais, como a SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), respectivamente (XIA *et al.*, 2020).

A primeira epidemia viral, pertencente à família *Coronaviridae*, denominada de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), ocorreu no século XXI e foi identificada na província de Guangdong na China (PEIRIS *et al.*, 2003). Várias investigações identificaram a transmissão zoonótica de morcegos para outros animais que eram vendidos nos mercados da região (SOUZA *et al.*, 2021). Um total de 774 pessoas morreram e outras 800 pessoas foram infectadas em todo mundo, apresentando uma taxa de mortalidade de 9,6% (WHO, 2004).

Uma nova epidemia, que surgiu em 2012, na Arábia Saudita (Oriente Médio), ficou conhecida como MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). Também foi considerada uma doença zoonótica de morcegos tendo como hospedeiro intermediário os Camelos (DONNELLY *et al.*, 2019). Em 2019, foi registrado um total de 2494 pessoas contaminadas e 858 óbitos globalmente e a taxa de mortalidade correspondeu a 34,4%. Foram registrados casos de contaminação pelo MERS-CoV em outros continentes além do Oriente Médio ao longo dos anos, como Europa, África e América (BRASIL, 2014).

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, surgiram casos de uma nova doença que se espalhou rapidamente. Os números de casos confirmados na China chegaram a 79.968, dos quais 2.873 foram mortos e 41.681 curados. Já em 10 de março de 2020, 117 países relataram ao todo 118.100 casos, confirmando 4.264 mortes. No dia 11 de março de 2020, a OMS decidiu

declarar o estado da contaminação do vírus como pandemia da COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease*) (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2020).

Segundo Bakhshandeh e colaboradores (2021), estudos mostraram que os morcegos seriam os hospedeiros naturais do SARS-CoV-2 porque uma comparação das sequências do SARS-CoV-2 e do Coronavírus do SARS do morcego (SARS-CoV-RaTG13) revelou 96% de similaridade. Pangolins, camelos e cobras são outros hospedeiros intermediários em potencial. Embora as evidências genéticas sugiram que o SARS-CoV-2 pode ter se originado em animais, ainda não está claro exatamente de onde o vírus veio e qual foi sua origem primária. Mais pesquisas em todo o mundo são necessárias para discutir sobre essa questão ainda controversa.

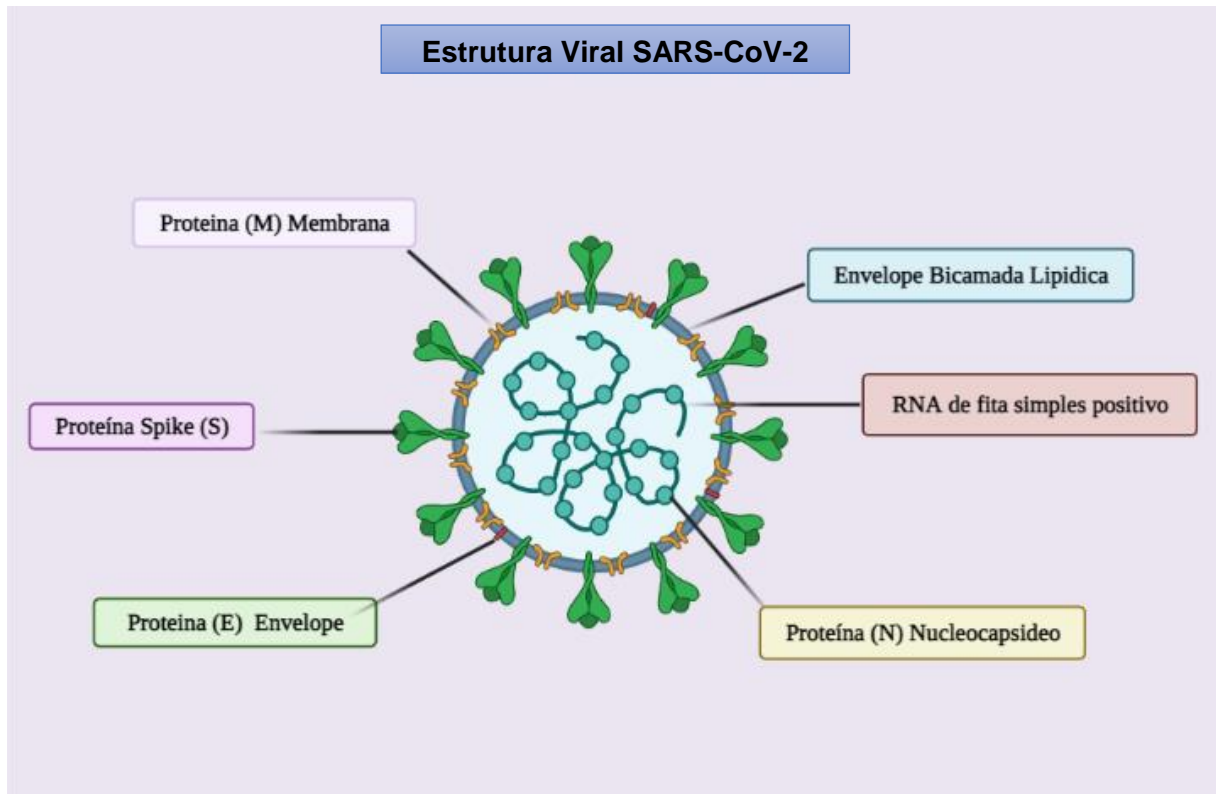
Diferentemente da SARS e MERS, a COVID-19 apresenta uma menor taxa de mortalidade de 3,4%, no entanto, a taxa de infectividade do SARS-CoV-2 é maior quando comparada ao SARS-CoV e ao MERS-CoV. Acredita-se que esteja relacionado a presença de uma recombinação genética na proteína S do SARS-CoV-2 em relação aos outros Coronavírus, fazendo com que haja um aumento na sua transmissão, infectando mais pessoas e causando mais danos à população em nível global (SOUZA *et al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no dia 20 de setembro de 2021, em todo mundo foram contaminados pelo SARS-CoV-2, aproximadamente 228 milhões de pessoas e 4,69 milhões de mortes (WHO, 2021). No Brasil, de acordo com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (2021), até a mesma data, foram registrados aproximadamente 21 milhões de casos confirmados e 591 mil mortes pela COVID-19. O Brasil é o segundo país com maiores casos de mortes por COVID-19 no mundo, estando atrás apenas dos Estados Unidos com 667 mil mortes (WHO, 2021).

1.2 Morfologia do Coronavírus e sua ação no organismo humano

Os Coronavírus são RNA vírus, com genoma de 26 a 32 kilobases, codificando as principais proteínas estruturais do organismo que incluem a proteína Spike (S), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M) e a proteína do nucleocapsídeo (N). Além dessas proteínas, há também as não estruturais com funções ainda desconhecidas que não participam da replicação viral (LI *et al.*, 2020) (Figura 1).

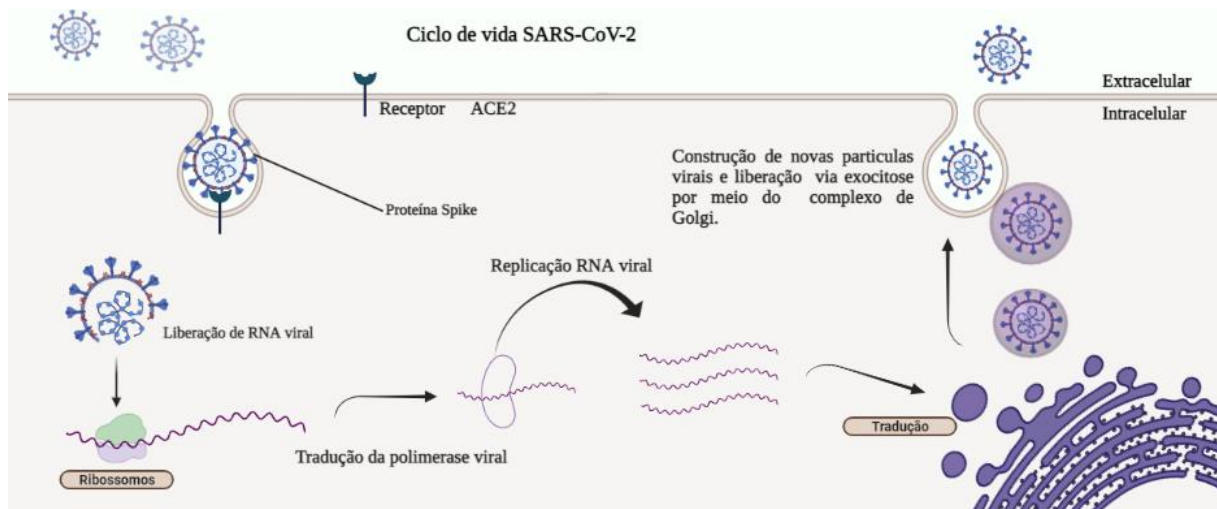
Figura 1 - Representação da estrutura do vírus SARS-CoV-2.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

A entrada dos vírus SARS-CoVs no organismo, assim como o SARS-CoV-2, requer a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é um receptor para entrar na célula hospedeira. A glicoproteína S do envelope viral se liga ao receptor celular ACE2, e a entrada do SARS-CoV-2 ocorre por fusão direta na membrana entre o vírus e a membrana plasmática. Quando o vírus consegue entrar na célula hospedeira, o genoma do RNA viral é liberado no citoplasma e é traduzido em duas poliproteínas e proteínas estruturais, então ocorre a replicação do genoma viral. No envelope as glicoproteínas recém-criadas são inseridas na membrana do retículo plasmático ou de Golgi e o nucleocapsídeo é formado pela combinação de RNA genômico e proteína do nucleocapsídeo. Com isso as partículas virais serão geradas no compartimento intermediário do retículo endoplasmático-golgi. Por fim, as vesículas contendo partículas virais se fundem com a membrana plasmática para liberar o vírus (LI *et al.*, 2020) (Figura 2).

Figura 2 - Representação esquemática do ciclo de vida da SARS-CoV-2 com sua proteína S se ligando aos receptores nas células humana.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2021.

1.3 O gene *ACE2*

O gene *ACE2* (do inglês, *angiotensin converting enzyme 2*) está localizado na região cromossômica Xp22.2 e compreende 22 exons (Choudhary et al., 2020; Moradi, Enjezab & Ghadiri-Anari, 2020). A ACE2 é conhecida por ser expressa em vários tecidos humanos e sua expressão específica para tecidos e células sugere que ela pode desempenhar um papel na regulação da função cardiovascular e renal, bem como da fertilidade (NCBI, 2021).

A proteína ACE2 (Enzima conversora de angiotensina 2), faz parte do SRAA (Sistema renina angiotestina-aldosterona). O SRAA é um sistema hormonal complexo, que regula funções de homeostasia hidrolítica do organismo e também a pressão arterial (MENARD, 1993). O processo no SRAA ocorre de maneira em que o ACE1 e ACE2 são os principais moduladores. ACE converte a angiotensina I (AT1) em angiotensina 2 (AT2) e degrada a bradicinina bioativa, após isso o ACE2 converterá AT2 em AT1 em 7 (ZHENG; CAO, 2020).

Para ter o equilíbrio na homeostase fisiológica, tem que ter a interação na regulação, sendo o ACE1 com a atividade no plasma mais baixo enquanto o ACE2 mais alto. Caso tenha um desequilíbrio, isto é, ACE1 com atividade maior que o ACE2 o nível de AT2 ficará sem oposição e estará contribuindo para uma lesão pulmonar

aguda, essa situação ocorre quando o indivíduo está contaminado por SARS-CoV-2 por exemplo (IMAI *et al.*, 2005). Além disso, a ACE2 é uma via na qual o vírus da COVID-19 se liga a célula hospedeira, isso porque a ACE2 é um receptor de membrana que atua na superfície das células epiteliais das vias aéreas, desta forma a proteína S do vírus utiliza a ACE2 para fusão da membrana (JIA, 2016).

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *ACE2* podem afetar sua expressão e também a afinidade de ligação de SARS-CoV-2, influenciando assim a suscetibilidade para infecção de SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19 (MÖHLNDICK *et al.*, 2021). Um polimorfismo pode ser definido como variantes que ocorrem em mais de 1% da população (AL-KOOFEE; MUBARAK, 2019). Ele pode envolver uma de duas ou mais variantes de uma sequência de DNA. O tipo mais comum de polimorfismo envolve variação em um único par de bases, os SNPs, ou podem ser muito maiores em tamanho e envolver longos trechos de DNA (NIH, 2021).

Das 1.700 variantes descritas para o gene *ACE2*, 62 estão nas regiões codificadoras e 32 dessas tem efeitos potenciais na estrutura primária da proteína *ACE*. Já foram descritas algumas variantes genéticas com repercussões potenciais na suscetibilidade à gravidade da COVID-19, elas se encontram em *hot sites* (pontos quentes) e se relacionam com a estrutura e função de *ACE2* (Lys26Arg, Ile468Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp e Leu731Ile/Leu731Phe). Estas variantes têm distribuição entre populações da China, Ásia Oriental, Europa, África, Sul da Ásia e América (CAO *et al.*, 2020).

Adicionalmente, o SNP mais bem caracterizado no *ACE2* é uma variante da região de *splice* (rs2285666). A presença do alelo A já foi associado a níveis séricos aumentados da *ACE2* em controles saudáveis e indivíduos com diabetes. No entanto, ainda não se sabe se a presença do polimorfismo também reflete no aumento da *ACE2* ligado à membrana das células, como pulmão ou em outros tecidos. Esse polimorfismo parece ser candidato para suscetibilidade alterada para a infecção ou evolução da COVID-19 (MÖHLENDICK *et al.*, 2021).

Na população italiana foram identificadas 46 variantes do gene *ACE2*, apenas 3 destas mutações missense foram frequentes na população estudada (p. Lys26Arg, p. Gly211Arg e p. Asn720Asp). As variantes flanqueiam resíduos essenciais que são usados para a ligação do SARS-CoV-2 na célula hospedeira, por meio da proteína

Spike, que provavelmente afetariam a entrada do vírus nas células alvo (BENETTI, *et al.*, 2020).

As pesquisas nesta área descrevem também sobre os níveis de expressões de *ACE2*, a depender da variante genética presente, que podem contribuir para entender o porquê das diferentes suscetibilidades ao vírus, fazendo com que aja populações com maiores frequências do que outras. Mas, informações nessa área ainda são controversas, segundo CHEN e colaboradores (2020) elevadas expressões de *ACE2* têm um papel protetor contra a mortalidade para a COVID-19, o que contrapõe ao estudo de CAO e colaboradores (2020).

Variantes nos genes *ACE2*, *ACE* ou *TMPRSS2*, associadas a diferenças na expressão gênica e função proteica podem explicar a predisposição do indivíduo em manifestar os sintomas da doença e o risco de hospitalização e eventos adversos. Além disso, diferenças regionais nas frequências alélicas poderiam explicar as diferentes taxas de incidência e mortalidade para COVID-19 (GÓMEZ, *et al.*, 2020).

1.4 Cienciometria

O estudo quantitativo da ciência pode ser chamado de cienciometria. Tem como finalidade analisar as áreas científicas, tecnológicas e as de inovações. Ela obtém resultados avaliando os impactos de publicações sobre o tema do trabalho em questão, autores, periódicos, países que fazem àquela pesquisa e os institutos envolvidos, através de artigos. A cienciometria ajuda a compreender como as pessoas estão se comunicando cientificamente e a influência destes resultados intelectuais (MINGERS; LEYDESDORFF, 2015).

O número das publicações é uma maneira de indicar certa produtividade, mas não se pode confundir a produtividade com a qualidade e impacto da pesquisa (CARPENTER; CONE; SARLI, 2014). Visto que com o passar dos anos a ciência tem muitas informações, a organização precisa estar presente principalmente para a avaliação destas pesquisas. Os dados podem ser medidos de forma quantitativa, um método que irá transformar as informações obtidas em dados estatísticos (PARRA; COUTINHO; PESSANO, 2019).

De acordo com Spinak (1996) os estudos cienciométricos são realizados com índices maiores na América do Norte, Europa e Japão. No Brasil a cienciométrica vem

avançando de modo significativo nos últimos anos. Os fatores para esse crescimento nesta área são devidos principalmente aos grupos de pesquisas cienciométrica se consolidando, ao volume crescente de produção, a existência de um evento especializado no assunto, que é realizado a cada dois anos o *International Conference of the International Society for Scientometrics and Infometrics* (ISSI) e a previsão de criação de um periódico nacional temático (REZERA, 2016).

Neste sentido, o presente estudo busca realizar uma avaliação cienciométrica das abordagens científicas atuais sobre polimorfismos do gene *ACE2* e COVID-19. As informações fornecidas pelo estudo auxiliarão para uma maior compreensão das principais tendências e identificar lacunas na pesquisa sobre este assunto.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar e avaliar a tendência da produção científica sobre COVID-19 e os polimorfismos no gene *ACE2* até novembro de 2021.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Quantificar o número de trabalhos publicados que estudaram COVID-19 e os polimorfismos no gene *ACE2*;
- Verificar os autores que mais publicaram sobre o assunto estudado;
- Identificar as áreas do conhecimento envolvidas com o tema estudado e as principais filiações institucionais que mais publicaram sobre assunto;
- Verificar quais os principais países publicaram sobre o assunto;
- Identificar as principais revistas que mais publicaram sobre COVID-19 e os polimorfismos no gene *ACE2* e o fator de impacto dos periódicos;
- Reportar as variantes genéticas do gene *ACE2* que foram estudadas para a COVID-19 e as principais conclusões dos estudos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para análise cienciométrica foi realizado o levantamento dos artigos científicos, publicados nos anos de 2020 até novembro de 2021, usando a Base de Dados Scopus. O filtro de busca das palavras-chaves selecionado foi “*Article title, Abstract, Keywords*”. As palavras chaves usadas foram “*COVID-19*” OR “*SARS-CoV-2*” OR “*coronavirus disease-19*” AND “*ACE2 polymorphism*” OR “*angiotensin converting enzyme 2 polymorphism*” OR “*ACE2 gene variant*” OR “*ACE2 receptor polymorphism*”. Foi usado a forma composta dos descritores para que não fossem incluídos artigos não relacionados aos assuntos interligados e com isso não se enquadrarem no objetivo do estudo.

O Scopus é o maior banco de dados de resumos e citações da literatura revisada por pares como as: revistas científicas e livros. Ele fornece uma visão geral da produção mundial em pesquisa nas áreas de ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais e artes e humanidades, ela possui ferramentas inteligentes para rastrear, analisar e visualizar pesquisas (SCOPUS, 2021). Após a busca dos artigos na Scopus foram aplicados alguns critérios de inclusão e exclusão para seleção das publicações.

Critérios de Inclusão

- Artigos experimentais/original e artigos de revisão;
- Trabalhos que abordaram polimorfismos do gene *ACE2* e COVID-19.

Critérios de Exclusão

- Trabalhos que apresentaram em duplicidade;
- Livros e capítulos de livros;
- Artigos em desacordo com os critérios de inclusão.

Para a análise descritiva e quantitativa referente às publicações sobre polimorfismos no gene *ACE2* e COVID-19, foi usado o pacote Bibliometrix 2.2.1 na linguagem R v. 3.5.1 a partir da importação dos dados, em formato BibTex, da Scopus.

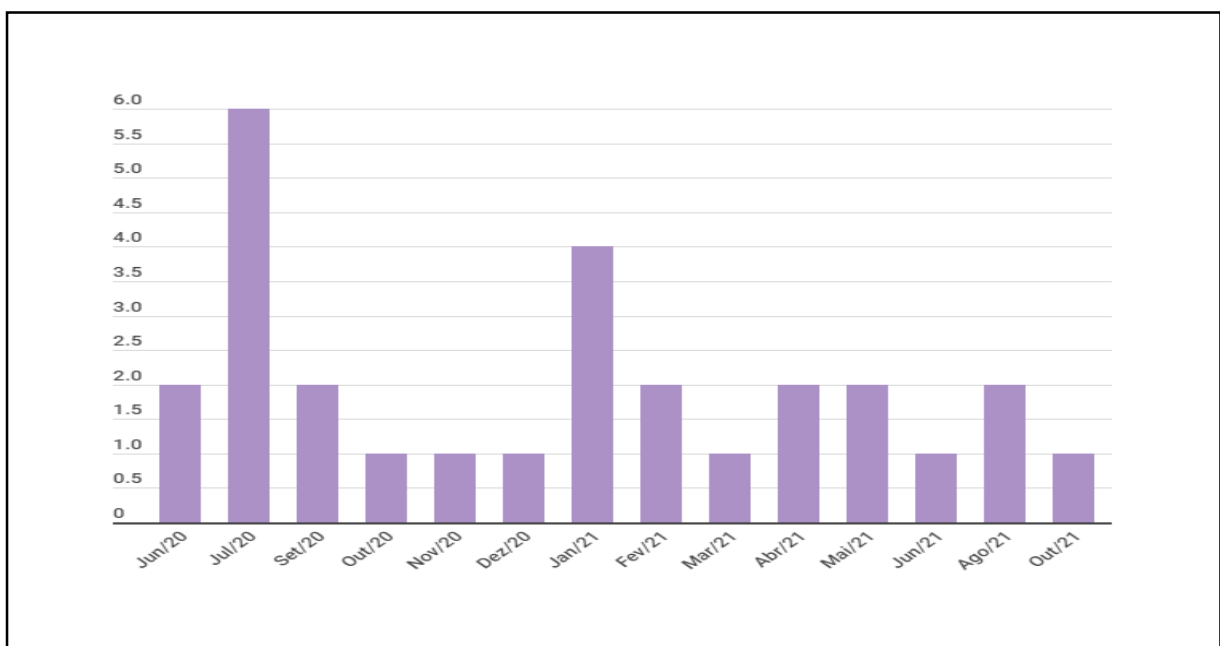
Posteriormente, foi feita a leitura dos artigos selecionados para identificar os principais polimorfismos no gene *ACE2* que apresentaram significativos na evolução da COVID-19.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicar as palavras-chaves "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "coronavirus disease-19" AND "ACE2 polymorphism" OR "angiotensin converting enzyme 2 polymorphism" OR "ACE2 gene variant" OR "ACE2 receptor polymorphism" na Base de Dados Scopus, foi identificado 32 artigos que compuseram o resultado geral de publicações. Posteriormente, foi realizada a leitura dos resumos de cada artigo encontrado e foi aplicado os critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos, 4 artigos, dois deles correspondiam à Cartas ao Editor e os outros dois artigos o tema não correspondia com o objetivo do presente estudo. Por fim, foi obtido um total de 28 artigos científicos, correspondendo a 17 experimentais/original e 11 de revisão.

A primeira análise realizada buscou quantificar e avaliar a produção do número de publicações ao longo dos anos de 2020 a 2021. Com isso, observou-se que as publicações de artigos referentes a COVID-19 e polimorfismos do gene ACE2, foi iniciado no ano de 2020 com 13 artigos, enquanto no ano de 2021 houve 15 artigos publicados, sendo o último ano com maior quantidade de publicações sobre o tema. Os artigos publicados compreenderam os meses de junho de 2020 a outubro de 2021, sendo que o mês que teve maior número de publicações foi o mês de julho de 2020 com um total de 6 publicações, seguido do mês de janeiro de 2021 (Figura 3).

Figura 3 – Distribuição mensal dos artigos publicados nos anos de 2020 a novembro de 2021 sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene ACE2.

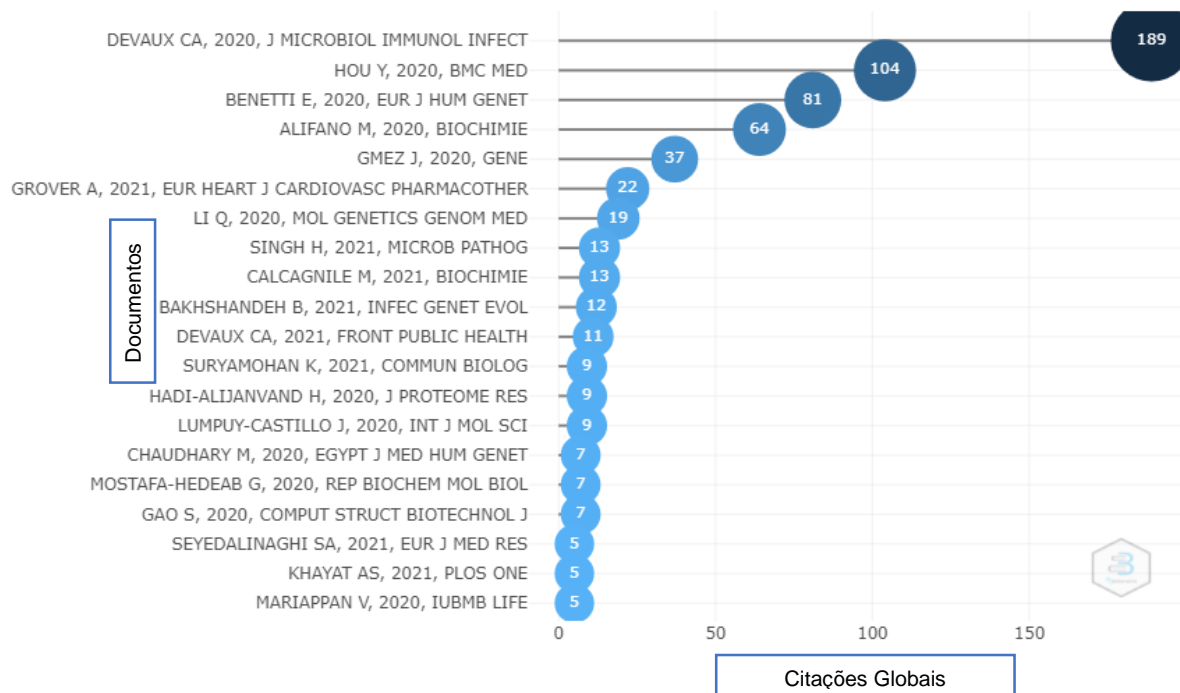


Ao avaliar os artigos globalmente mais citados sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*, foi observado que as 5 principais citações foram o artigo de DEVAUX CA que teve o maior número de citações (189), seguido do artigo do HOU Y (104), 81 citações o artigo de BENNETI E, 64 citações o artigo do O ALIFANO M, e o artigo do autor GMEZ J com 37 citações. A Figura 4 apresenta os 20 artigos globalmente mais citados.

Esse parâmetro avalia o número de citações que um artigo recebeu de publicações de toda base de dados do SCOPUS, portanto, é importante ser reportado pois mede o impacto de um artigo em toda a base de dados bibliográfica. Além disso, grande parte das citações globais podem vir de outras áreas de estudo, representando a importância da publicação de forma multidisciplinar.

O artigo do DEVAUX CA, intitulado “*Can ACE2 Receptor Polymorphism Predict Species Susceptibility to SARS-CoV-2*”, é um artigo original/experimental e que tem como objetivo geral avaliar as propriedades de ligação previstas entre a proteína S viral de SARS-CoV-2 e seu receptor ACE2, usando análise *in silico* baseada no alinhamento de sequências de proteínas receptoras de diferentes espécies e modelagem estrutural de receptores ACE2.

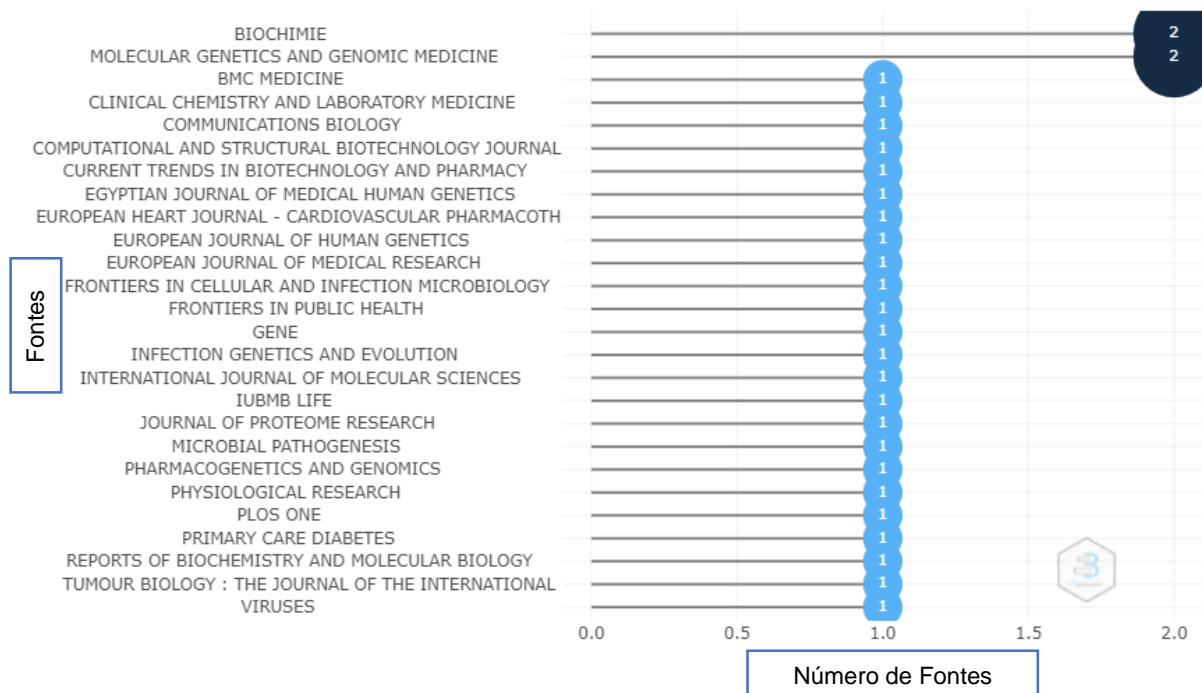
Figura 4 – Artigos globalmente mais citados sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*.



Do conjunto dos 28 artigos selecionados para o estudo, 2 revistas publicaram mais de 1 artigo e as outras revistas publicaram apenas 1 artigo. As revistas que mais publicaram foi a *Biochimie* e a *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. Todos os outros artigos tiveram publicações em revistas diferentes (Figura 5).

A revista *Biochimie* é um Jornal internacional de bioquímica e biologia molecular e que apresenta um Fator de impacto (FI) de 4.079 para o ano de 2020. A revista *Molecular Genetics and Genomic Medicine* é um periódico relacionado às áreas da genética humana, molecular e médica, com fator de impacto de 2.183 para o ano de 2020. O amplo espectro de publicações desse periódico inclui doenças raras e comuns desde o diagnóstico até o tratamento.

Figura 5 – Fontes mais relevantes que publicaram as produções sobre a COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*.

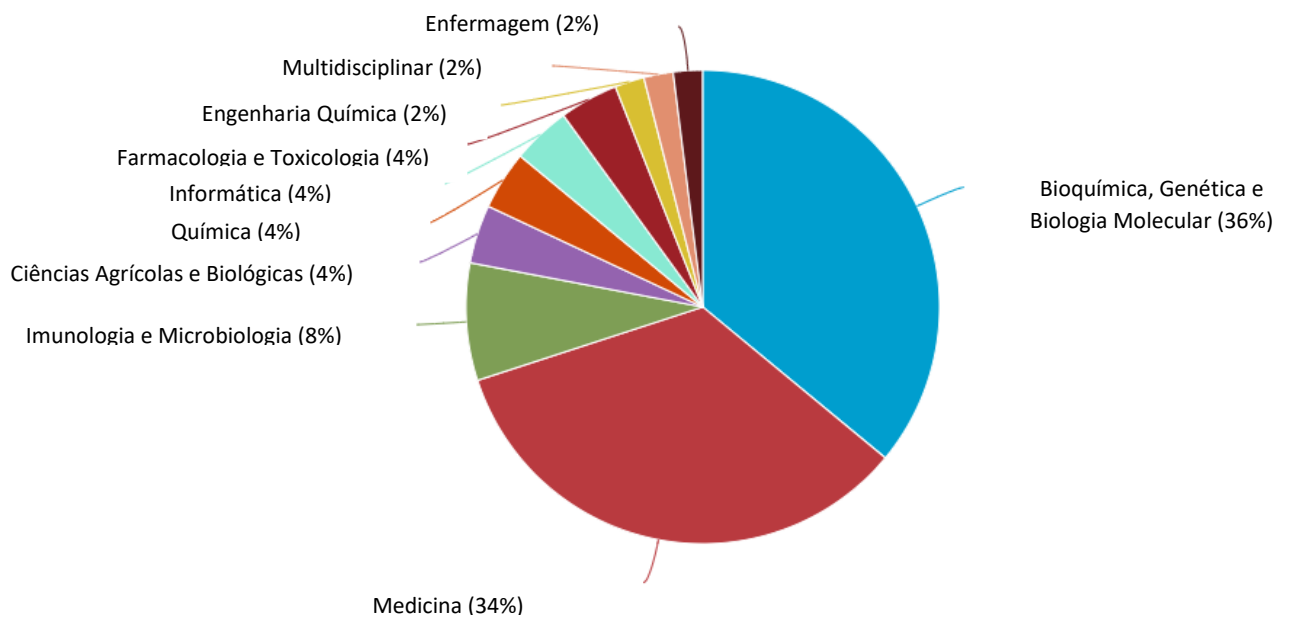


De acordo com a Galoá Journal, (2021) o Fator de Impacto é um método usado para qualificar as revistas científicas e com base nas citações que ela recebe, só é calculado entre as revistas que compõem a grande coleção de Web of Science (WoS). Vale ressaltar que o Scopus e outras coleções de revistas, calculam o Fator de Impacto, medindo através de outras bases indexadoras, como a Scimago Journal Ranking (SJC), porém não fazendo parte da WoS. O cálculo é feito somando-se as

citações dos artigos recebidas no ano do cálculo do fator de impacto e dividindo esse número pela quantidade de artigos publicados nos dois anos antecedentes a esse cálculo (GALOÁ JOURNAL, 2021).

Os artigos foram classificados, segundo a SCOPUS, em 10 diferentes áreas do conhecimento, sendo que as que mais publicaram artigos sobre COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2* foram Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (36%) e Medicina (34%). Isso sugere, que o tema estudado teve mais impacto nessas duas áreas do conhecimento, que em conjunto representam 70% das publicações (Figura 6).

Figura 6 – Documentos por áreas do conhecimento que publicaram sobre o tema COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*.



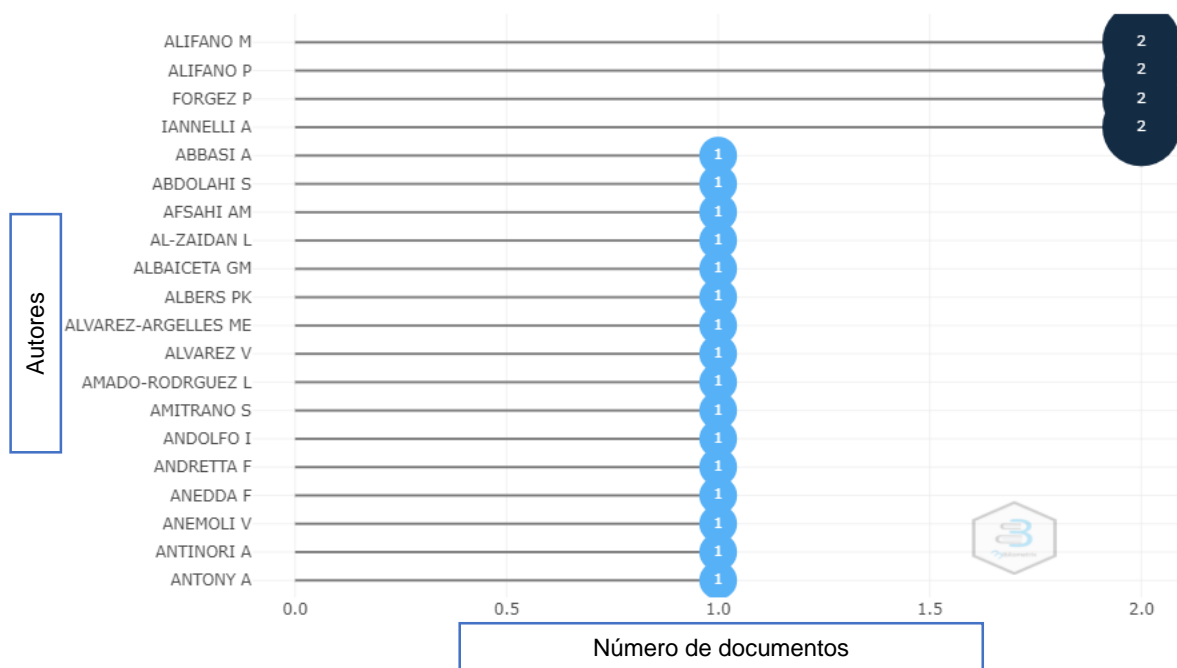
Desde que a OMS declarou a Pandemia da COVID-19, em 30 de janeiro de 2020, muitas perguntas sobre a COVID-19 surgiram e desde então, as pesquisas sobre COVID-19 têm sido conduzidas em um ritmo extraordinário, resultando em um grande volume de publicações científicas (PALAYEW *et al.*, 2020). Cerca de 4% da produção de pesquisa do mundo foi dedicada ao Coronavírus (ELSE, 2020). Neste sentido, uma diversidade muito grande de periódicos passou a publicar sobre o tema para garantir que os resultados fossem divulgados à comunidade científica, aos provedores de saúde, governos e sociedades, em tempo hábil. Fato esse observado

pela variedade de revistas que publicaram sobre o tema, e que englobam principalmente as áreas do conhecimento como medicina, genética bioquímica e biologia molecular.

Segundo o estudo de Horbach (2021), as revistas médicas aceleraram fortemente seu processo de publicação de artigos relacionados ao Coronavírus desde o início da pandemia, o tempo entre a submissão e a publicação diminuiu em média 49%. A maior redução no número de dias entre a submissão e a publicação dos artigos foi devido a uma redução no tempo necessário para a revisão por pares. Para artigos não relacionados ao COVID-19, não foi encontrada aceleração do processo de publicação. Embora a aceleração do processo de publicação seja louvável do ponto de vista da rápida disseminação de informações, ela também pode levantar preocupações relacionadas à qualidade do processo de revisão por pares e das publicações resultantes.

Do total de 20 autores selecionados que publicaram sobre o tema, quatro deles, ALIFANO, M; ALIFANO, P; FORGEZ, P e IANNELLI, A, foram os únicos que publicaram mais de 1 artigo. Já os outros autores publicaram apenas 1 artigo cada (Figura 7).

Figura 7 – Autores mais relevantes que publicaram sobre COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*.



O autor ALIFANO, M é professor da Universidade Paris Descartes em cirurgia torácica e do Hospital Universitário do Centro de Paris localizada na França, tem contribuído em artigos de câncer e controle imunológico. ALIFANO, P é professor na área de microbiologia no Departamento de Ciência e Tecnologia Biológica e Ambiental na Universidade de Salento, Itália, contribuindo em estudos na área da bioquímica e genética de microrganismos. FORGEZ, P é líder do grupo de pesquisas médicas no Instituto Francês de Saúde e Pesquisa Médica na Universidade de Paris Saint Germain Campus, contribuindo na área da oncologia. IANNELLI, A, é professor no Hospital Universitário de Nice localizado na França, trabalha e contribui no campo de tratamento de doenças digestivas.

A Figura 8 apresenta a linha do tempo de publicação dos autores, sendo que para os 4 autores que publicaram 2 artigos, cada artigo foi publicado no ano de 2020 e 2021. Para os outros autores que publicaram apenas 1 artigo, houve alternância no ano de publicação desses artigos. A intensidade da cor dos círculos na Figura 6 é proporcional ao total de citações por ano do documento publicado nesse ano. Na Tabela 1 está discriminado o número de citações por autor e por ano. É possível observar que os autores que publicaram os artigos em 2020 foram os que receberam maior número de citações comparado aos artigos publicados em 2021. Essa diferença é esperada, pois os artigos mais antigos tendem a ter maior número de citações pelo tempo que esse artigo está publicado.

Figura 8 – Produção dos autores ao longo dos anos 2020 e 2021 sobre COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*.

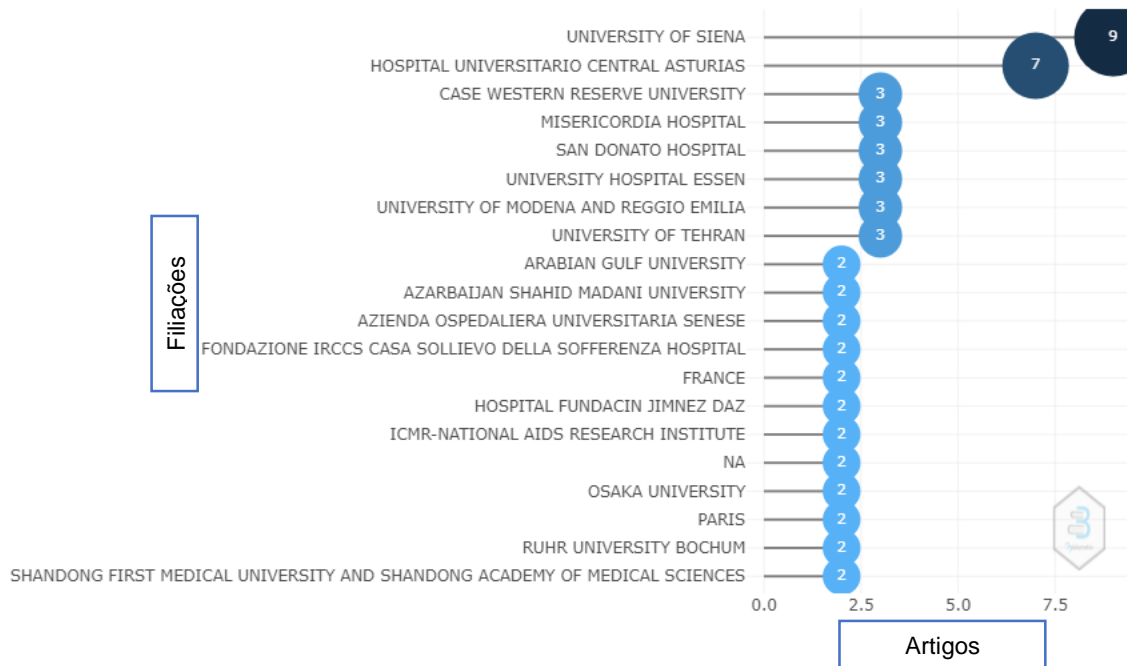


Tabela 1 – Total de citações para os diferentes autores para os anos de 2020 e 2021.

Autor	Mês/Ano	Total de citações
ABBASI, A	2021	12
ABDOLAHY, S	2021	1
AFSAHI, AM	2021	5
AL- ZAIDAN, L	2021	0
ALBAICETA, GM	2020	18,5
ALBERS, PK	2021	9
ALIFANO, M	2020	32
ALIFANO, M	2021	13
ALIFANO, P	2020	32
ALIFANO, P	2021	13
ALVAREZ-ARGELLES, ME	2020	18,5
ALVAREZ, V	2020	18,5
AMADO-RODRIGUEZ, L	2020	18,5
AMITRANO, S	2020	40,85
ANDOLFO I	2020	40,85
ANDRETTA, F	2020	40,85
ANEMOLI, V	2020	40,85
ANNEDA, F	2020	40,85
ANTINORI, A	2020	40,85
ANTONY, A	2021	9
FORGEZ, P	2020	32
FORGEZ, P	2021	13
IANNELLI, A	2020	32
IANNELLI, A	2021	13

Na figura 9, entre as filiações mais relevantes vinculadas às publicações sobre COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*, se destaca a *University Of Siena* contribuindo com 9 artigos, e o Hospital Universitário Central Asturias com 7 artigos. As demais filiações contribuíram com 3 e 2 artigos.

Figura 9 – Filiações mais relevantes vinculadas às publicações sobre COVID-19 e polimorfismos do gene *ACE2*.



A *University Of Siena*, Itália, tem participado de estudos na área da COVID-19, a universidade tem inteligência artificial e integra o projeto multicêntrico de pesquisa GEN-COVID que conta com a colaboração de 35 hospitais de toda a Itália e analisou amostras de DNA de 2 mil pessoas durante o verão europeu de 2020 (ANSA BRASIL, 2020). O objetivo geral deste projeto foi reunir dados de pacientes e material genético para identificar a causa genética da variabilidade clínica sendo útil para o diagnóstico, prognóstico e tratamento personalizado de COVID -19 (GEN-COVID, 2021).

O *Hospital Universitario Central Asturias* (HUCA), na Espanha, segundo o Hospital Universitario Príncipe Asturias (HUPA) contribuiu desde o começo da pandemia da COVID-19, isso se deve ao fato de os hospitais públicos de Madrid terem iniciado em 2020 pesquisas sobre o tratamento da COVID-19 (HUPA, 2021).

A produção científica múltipla (MCP), ou seja, entre vários países, é importante para medir a intensidade da colaboração internacional de um país. Neste sentido, foi observado que o Irã, França e Estados Unidos (EUA) tiveram colaborações múltiplas com outros países e produções singulares (SCP). Já o Barein, Canadá, Japão e Arábia Saudita suas publicações foram apenas com colaborações múltiplas. Enquanto a Índia, Bangladesch, Brasil, China, República Tcheca, Alemanha, Itália e Espanha tiveram apenas publicações singulares (Figura 10). O Irã foi o país que teve o maior número de colaborações, mas a taxa de publicação de vários países (MCP-ratio) do

Irã é de apenas 20%, menor do que a taxa de publicação da França (67%) e Estados Unidos (33%) (Tabela 2).

Figura 10 – País de correspondência por autor para a produção científica múltipla e singular.

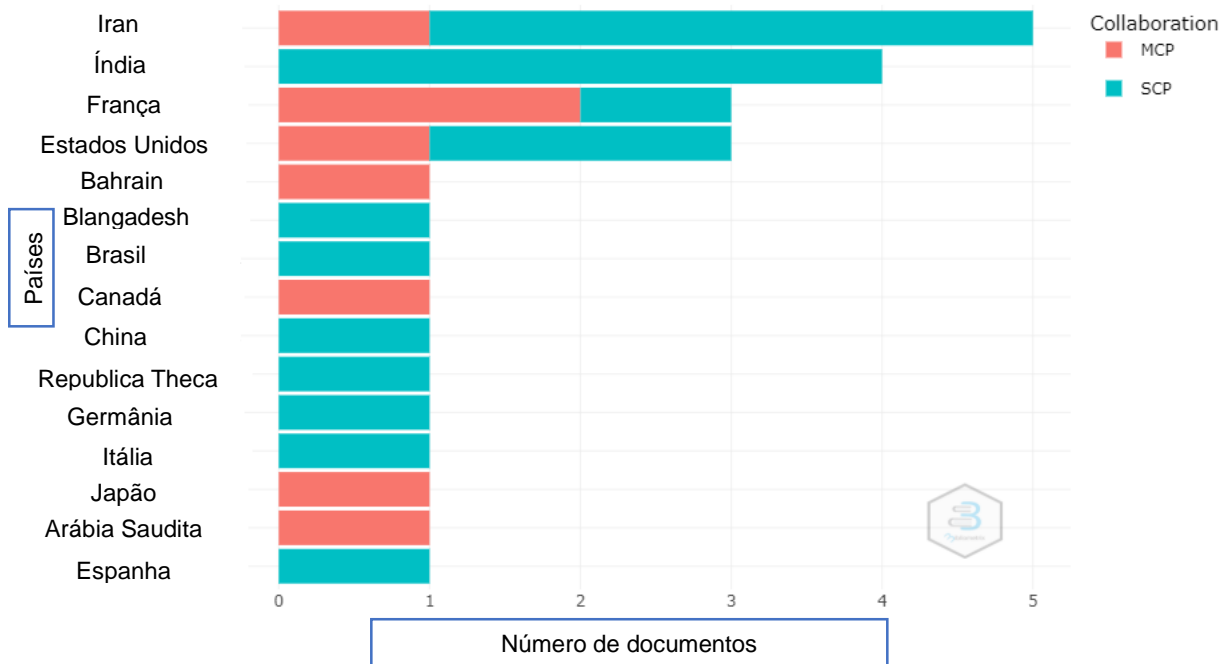


Tabela 2 - Produção e colaborações dos países que publicaram sobre polimorfismos no gene *ACE2* e COVID-19.

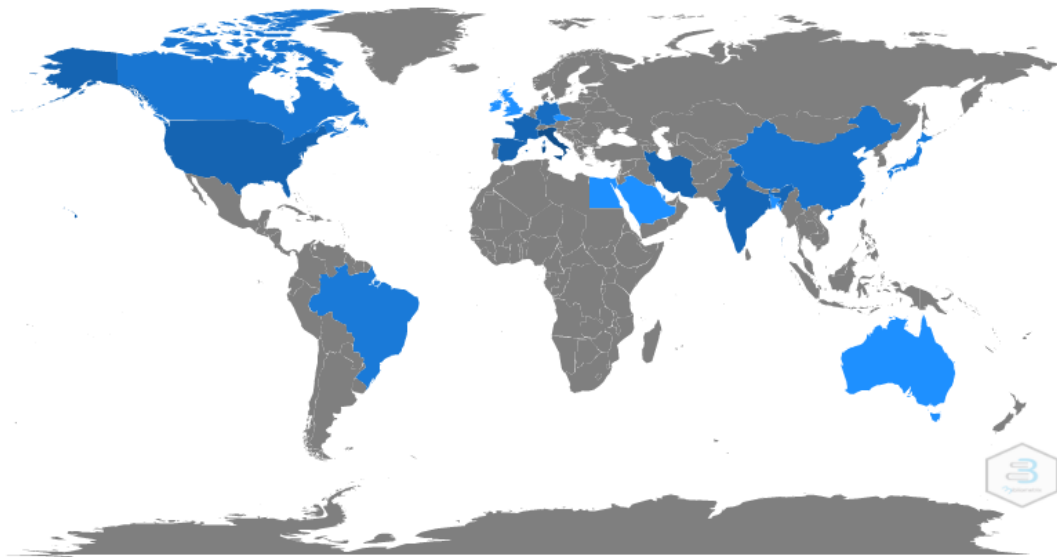
País	Artigos	SCP	MCP	MCP Ratio
IRÃ	5	4	1	0,2
ÍNDIA	4	4	0	0
FRANÇA	3	1	2	0,67
EUA	3	2	1	0,33
BARÉM	1	0	1	1
BANGLADESCH	1	1	0	0
BRASIL	1	1	0	0
CANADÁ	1	0	1	1
CHINA	1	1	0	0
REPÚBLICA TCHECA	1	1	0	0
ALEMANHA	1	1	0	0
ITÁLIA	1	1	0	0
JAPÃO	1	0	1	1
ARÁBIA SAUDITA	1	0	1	1
ESPANHA	1	1	0	0

MCP: Produção científica múltipla; SCP: Produção científica singular; MCP Ratio: Taxa da produção científica múltipla.

É de grande importância desenvolver pesquisas com colaborações entre diferentes grupos e países, isso se deve ao fato de que alcançar os objetivos de um trabalho muitas vezes é uma tarefa árdua, principalmente na atualidade. A grande limitação de verbas e equipamentos causa uma barreira em alcançar os resultados, porém com a colaboração entre pesquisadores, as dificuldades podem ser diminuídas proporcionando o alcance de metas com um grande crescimento científico dos grupos envolvidos. A questão é que ao integrar seu conhecimento com outra rede de pesquisas em outro país, o pesquisador pode até mesmo aumentar as investigações, os fundos de pesquisa e o número de citações nas divulgações dos seus resultados (OLIVEIRA EHC, *et al.*, 2018).

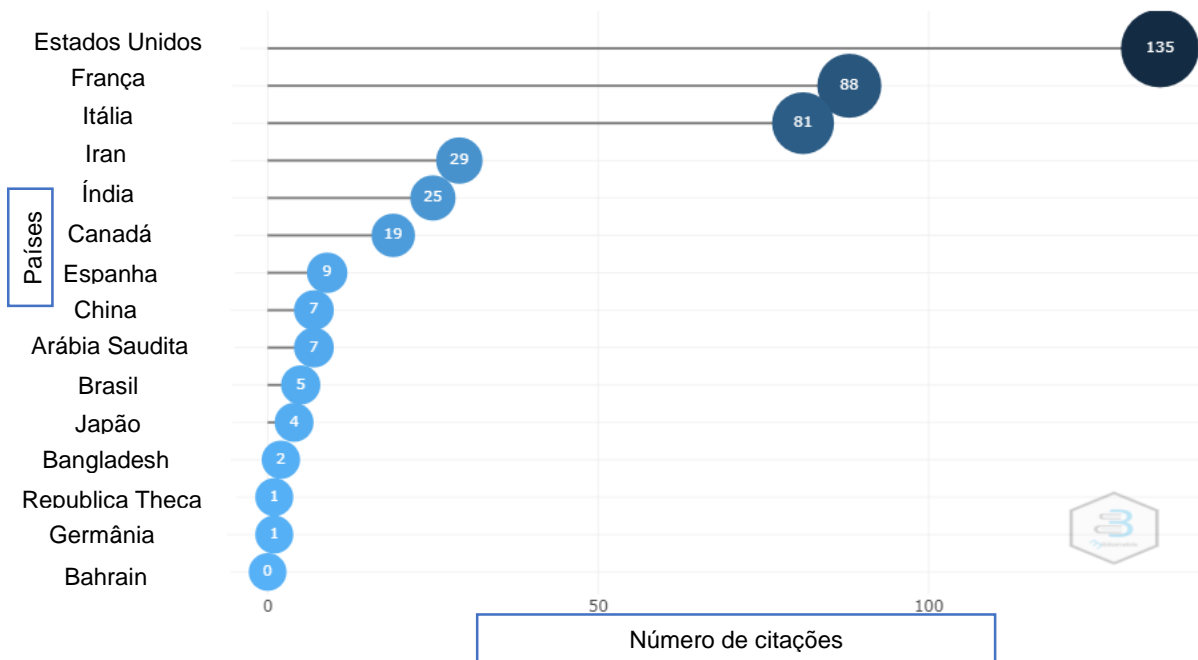
A Figura 11 apresenta, a distribuição geográfica da produção científica com base nas afiliações de todos os autores e coautores. Foi observado que houve uma distribuição da produção científica em 20 países, dentre os 10 principais deles estão Itália (71), Espanha (17), Iran (16), Estados Unidos (16), França (15), Índia (13), Alemanha (9), China (6), Canadá (5) e Brasil (4). Com relação ao número de citações e os países relacionados, foi observado que os três países mais citados foram Estados Unidos, França e Itália (Figura 12).

Figura 11 – Distribuição da produção científica em 20 países.



Diferentes tons de azul indicam diferentes taxas de produtividade. Azul escuro corresponde a alta produtividade e cinza a nenhum artigo.

Figura 12 – Distribuição do número de citações e seus países relacionados.



Cada país buscou desenvolver sua própria pesquisa para responder às suas perguntas sobre a COVID-19 de acordo com suas capacidades e infraestrutura. O continente Asiático e Europeu foram os que se destacaram em relação as produções científicas analisadas. Sendo que a Itália, chama atenção pelo número de participações nas produções, enquanto os EUA foi o país com maior citação das suas publicações.

A Itália foi o país mais produtivo, isso se deve ao fato de que a Itália foi o primeiro país europeu que experimentou o surto que a COVID-19 trouxe, e teve um grande e rápido aumento em casos positivos em um pequeno intervalo de tempo, e uma letalidade bem maior em relação aos países asiáticos. Isso levantou hipóteses e vários estudos na área de polimorfismos genético, em que a população italiana era predisposta ao polimorfismo no gene *ACE2* e que isso contribuiu para a diferença de morbidade e letalidade observada nos diferentes países (MODI, *et al.*, 2020).

O Brasil apareceu com 4 instituições que contribuíram para produção científica desta área de pesquisa. Uma produção científica, “*Genetic susceptibility of COVID-19: systematic review of current evidence*”, está relacionada à Universidade Federal de Mato Grosso, Programa de Graduação em Ciências da Saúde. A outra produção científica intitulada, ocorreram na cidade de Belém no estado do Pará entre as seguintes instituições, “*ACE2 polymorphisms as potential players in COVID-19 outcome*”, está filiada às instituições, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade

Federal do Pará; o Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Universidade Federal do Pará e o Laboratório de Biologia Molecular no Hospital Ophir Loyola.

Com o objetivo de apresentar quais os principais polimorfismos no gene *ACE2* relatados nos 28 artigos selecionados, foi realizado a leitura completa de todos os artigos científicos. Foram selecionados apenas os polimorfismos que tiveram uma associação significativa para suscetibilidade à COVID-19 e evolução da doença.

Após a análise foi obtido 37 polimorfismos que apresentaram significância segundo os autores Suryamohan, K; Khayat, AS; Pouladi, N; Möhlendick, B; Calcagnile, M; Li, Q; Hou, Y e Benetti, E (Tabela 3).

Tabela 3 - Variantes do gene *ACE2* que apresentaram resultados significativos na evolução e suscetibilidade à COVID-19.

Autores	Variantes polimórficas
Suryamohan, K e Calcagnile, M	K26R
Suryamohan, K	T92I
Khayat, AS	rs182366225; rs2097723; rs1027571965; rs889263894; rs2285666; rs35803318; rs147311723; rs142017934; rs4646140; rs5934250
Pouladi, N	rs4830542; rs233574; rs1514283; rs1514282; rs2074192; rs4240157; rs4646176; rs879922; rs4646155; rs4646188; rs2158083; rs2106809; rs1978124
Pouladi, N e Möhlendick, B	rs2285666
Calcagnile, M	I21T; A25T; E37K; T55A; E75G
Li, Q	I468V
Hou, Y	p.Arg514Gly
Benetti, E	Gly211Arg; Pro389His; Leu351Val; Lys26Arg

Os estudos com as variantes do gene *ACE2* mostraram que elas causavam alterações que podem levar a desregulações na transcrição / tradução de *ACE2* ou

na estabilidade de sua proteína, que por sua vez pode resultar na alteração da ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 e na modulação da patogênese do vírus. Adicionalmente, algumas variantes demonstraram afetar a afinidade de ligação do fator de *splicing*. Portanto, os estudos se mostraram importantes para ampliar o conhecimento sobre as variantes e proporcionar que novos estudos sejam desenvolvidos para avaliar melhor o papel dos polimorfismos do gene *ACE2* e seus impactos na suscetibilidade ao vírus e na evolução dos casos graves da doença.

5. CONCLUSÃO

- O estudo quantificou o número de trabalhos publicados que estudaram COVID-19 e o gene *ACE2* totalizando 28 artigos;
- Os autores que mais publicaram sobre o assunto estudado sendo ALIFANO, M; ALIFANO, P; FORGEZ, P e IANNELLI, A, que publicaram 1 nos anos de 2020 e 2021;
- As áreas do conhecimento envolvidas com o tema estudado e que se destacaram foram Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (36%) e Medicina (34%);
- As principais filiações institucionais que mais publicaram sobre assunto são *University Of Siena e Hospital Universitário Central Asturias*;
- Os principais países que publicaram sobre o assunto, de acordo com as afiliações, autores e coautores, foram a Itália (71), Espanha (17), Iran (16), Estados Unidos (16), França (15), Índia (13), Alemanha (9), China (6), Canadá (5) e Brasil (4);
- As revistas que mais publicaram sobre COVID-19 e gene *ACE2* foi a revista *Biochimie* e a revista *Molecular Genetics and Genomic Medicine*.
- Foi obtido 37 variantes genéticas do gene *ACE2* que apresentaram significância na evolução e suscetibilidade à COVID-19 segundo os autores Suryamohan, K; Khayat, AS; Pouladi, N; Möhlendick, B; Calcagnile, M; Li, Q; Hou, Y e Benetti, E;

REFERÊNCIAS

AL-KOOFEE, Dhafer AF; MUBARAK, Shaden MH. Polimorfismos genéticos. In: **The Recent Topics in Genetic Polymorphisms**. IntechOpen, 2019.

BAKHSHANDEH, Behnaz et al. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. **Infection, Genetics and Evolution**, p. 104773, 2021.

BENETTI, Elisa et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 11, p. 1602-1614, 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Governo Federal do Brasil. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br> >. Acesso em 21 de out. 2021.

CAO Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Análise genética comparativa do novo receptor ACE2 de coronavírus (2019-nCoV / SARS-CoV-2) em diferentes populações. *Cell Discovery* 2020; 6:11. DOI: 10.1038 / s41421-020- 0147-1.

CARPENTER, Christopher R.; CONE, David C.; SARLI, Cathy C. Usando métricas de publicação para destacar a produtividade acadêmica e o impacto da pesquisa. **Medicina de emergência acadêmica**, v. 21, n. 10, pág. 1160-1172, 2014.

COMUNIDADE Madrid, Hospital Príncipe Asturias, Hospital públicos de Madrid iniciam investigações para tratamento de Covid-19. **Comunidade Madrid**. Disponível em: <<https://www.comunidad.madrid/hospital/principeasturias/noticia/hospitales-publicos-madrilenos-inician-investigaciones-tratamientos-covid-19>> Acesso em: 17 de nov. 2021.

CORONAVÍRUS, Brasil. **Covid saúde**. Disponível em:< [Coronavírus Brasil \(saude.gov.br\)](https://www.saude.gov.br) >. Acesso em 20 de out. 2021.

CONSELHO Nacional de Secretários de Saúde. Covid-19. **Conass**. Disponível em < [PAINEL CONASS | COVID-19](#) >. Acesso em 20 de out. 2021.

COVID, WHO Dashboard. 2020. Disponível em:< [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard | WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](#) >. Acesso em: 21 de out. 2021.

CHEN J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Variação individual da expressão e regulação do gene do receptor ACE2 da SARS-CoV2. Preprints 2020.

CHOUDHARY, Sarita et al. Papel das variantes genéticas e da expressão gênica na suscetibilidade e gravidade de COVID-19. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 41, n. 2, pág. 129-138, 2021. DE SOUZA, Layse Costa et al. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.

DONNELLY, Christl A. et al. Redução mundial de casos e mortes por MERS desde 2016. **Doenças infecciosas emergentes**, v. 25, n. 9, pág. 1758, 2019.

DHAFFER, AF Al-Koofee e Shaden MH Mubarak (27 de novembro de 2019). **Genetic Polymorphisms, The Recent Topics in Genetic Polymorphisms, Mahmut Çalışkan**, Osman Erol e Gül Cevahir Öz, IntechOpen, DOI: 10.5772 / intechopen.88063. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/68164#B53> . Acesso em: 24 de nov. 2021.

ELSE, Holly. How a torrent of COVID science changed research publishing-in seven charts? **Nature**, p. 553-553, 2020.

ENZIMA de conversão da angiotensina 2 ACE2 [*Homo sapiens* (humano)]. **NCBI**. ID do gene: 59272, atualizado em 17 de outubro de 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272#bibliography>>. Acesso em 27 de out. 2021.

ESTUDO italiano revela genes que aumentam risco da Covid-19. **ANSA BRASIL**. Disponível em: https://ansabrasil.com.br/brasil/noticias/italia/noticias/2020/06/06/estudo-italiano-revela-genes-que-aumentam-risco-da-covid-19_cd115425-2cd9-4b5e-8880-b64046013fd8.html Acesso em: 17 de nov. 2021.

FATOR de impacto nas revistas científicas. **Galoá journal**. Disponível em: <<https://galoa.com.br/blog/o-que-e-fator-de-impacto-das-revistas-cientificas>>. Acesso em: 18 de nov. 2021.

GÓMEZ, Juan et al. Variantes do gene das enzimas de conversão da angiotensina (ACE, ACE2) e resultado do COVID-19. **Gene**, v. 762, p. 145102, 2020.

HOSPITAL Universitário Central das Astúrias, projetos. **Grupo Sanjose**. Disponível em: <https://www.grupo-sanjose.com/pt/p_HOSPITAL-UNIVERSITARIO-CENTRAL-DAS-ASTURIAS--HUCA--OVIEDO_15>. Acesso em: 17 de nov. 2021.

HORBACH Serge PJM. Pandemic publishing: Medical journals strongly speed up their publication process for COVID-19. **Quantitative Science Studies**, v. 1, n. 3, p. 1056-1067, 2020.

IMAI, Yumiko et al. A enzima conversora de angiotensina 2 protege contra insuficiência pulmonar aguda grave. **Nature**, v. 436, n. 7047, pág. 112-116, 2005.

IMPACT, of Host Genome on COVID-19 clinical variability. **GEN COVID**. Disponível em: <<https://sites.google.com/dbm.unisi.it/gen-covid/home?authuser=0> >. Acesso em: 17 de nov. 2021.

JIA, Hongpeng. Enzima conversora de angiotensina pulmonar 2 (ACE2) e doença pulmonar inflamatória. **Choque**, v. 46, n. 3, pág. 239-248, 2016.

MENARD, J. Antologia do sistema renina-angiotensina: uma abordagem de cem referências para os antagonistas da angiotensina II. **Jornal de hipertensão. Suplemento: jornal oficial da International Society of Hypertension**, v. 11, n. 3, pág. S3-11, 1993.

MINGERS, John; LEYDESDORFF, Loet. Uma revisão da teoria e prática em ciénciometria. **Jornal europeu de pesquisa operacional**, v. 246, n. 1, pág. 19 de janeiro de 2015.

MODI C, Boehm V, Ferraro S, Stein G, Seljak U Quão mortal é o COVID-19? Uma análise rigorosa das taxas de mortalidade excessiva e mortalidade dependente da idade na Itália. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20067074v3>

MÖHLENDICK, Birte et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. **Pharmacogenetics and Genomics**, 2021.

NATIONAL Human Genome Research Institute. **Genome**. Disponível em: <<https://www.genome.gov/>>. Acesso em: 27 de out. 2021.

OLIVEIRA, Edivaldo Herculano Corrêa de. Redes de colaboração em pesquisa e intercâmbio de conhecimento científico. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 9, n. 4, p. 7-9, 2018. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232018000400001>

PALAYEW, Adam et al. Pandemic publishing poses a new COVID-19 challenge. **Nature Human Behaviour**, v. 4, n. 7, p. 666-669, 2020.

PARRA, Maurício Rodrigues; COUTINHO, Renato Xavier; PESSANO, Edward Frederico Castro. Um breve olhar sobre a cienciometria: origem, evolução, tendências e sua contribuição para o ensino de ciências. **Revista Contexto & Educação**, v. 34, n. 107, p. 126-141, 2019.

RAZERA, Julio César Castilho. Contribuições da cienciometria para a área brasileira de Educação em Ciências. 2016.

SPINAK, E. Dicionário **enciclopédico de bibliometria, cienciometria e informetria** Caracas: UNESCO, 1996.

SCOPUS, Portal de periódicos da capes. **Scopus**. Disponível em: < [Scopus - Document search | Signed in \(capes.gov.br\)](#) > Acesso em: 6/12/2021

XIA, Shuai et al. Inibidores da entrada do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) direcionados à proteína spike. **Pesquisa de vírus**, v. 194, p. 200-210, 2014.

X. Li et al., Molecular immune pathogenesis and diagnostic of COVID-19, **Journal of Pharmaceutical Analysis**, <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.00>.

ZHENG H. e Cao, JJ (2020). Gene ACE polimorfismo e lesão pulmonar grave em pacientes com COVID-19. **The American Journal of Pathology**.

APÊNDICE



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
 PRO-REITORIA DE GRADUAÇÃO
 Av. Universitária, 1069 | Setor Universitário
 Caixa Postal 86 | CEP 74605-010
 Goiânia | Goiás | Brasil
 Fone: (62) 3946.1020 ou 1021.110
 www.pucgoias.edu.br | prograd@pucgoias.edu.br

RESOLUÇÃO n° 038/2020 – CEPE

ANEXO I
 APÊNDICE ao TCC

Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O(A) estudante Amanda Islemberg Peres Rego dos Santos do
 Curso de Ciências Biológicas Bacharelado, matrícula 20181009001414,
 telefone (99) 9882275857 e-mail amandaislemberg@hotmail.com, na qualidade de titular dos
 direitos autorais, em consonância com a Lei n° 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza a
 Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de
 Conclusão de Curso intitulado
Estudo científico sobre a tendência de Publicação Relacionada a COVID-19 e o
Redimensionamento de seu uso gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos,
 conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no
 formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF,
 SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou
 impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de
 graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 22 de novembro de 2021.

Assinatura do autor: Amanda Islemberg Peres R. dos Santos

Nome completo do autor: Amanda Islemberg Peres Rego dos Santos

Assinatura do professor-orientador: Lysa Bernardes Minasi

Nome completo do professor-orientador: Lysa Bernardes Minasi