



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ-SC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

SABINE DE ROCCO DONASSOLO

**BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INFECTADOS
PELO SARS-COV-2**

**CHAPECÓ
2023**

SABINE DE ROCCO DONASSOLO

**BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INFECTADOS
PELO SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Margarete Dulce Bagatini

Coorientadora: Me. Alana Patrícia da Silva

CHAPECÓ

2023

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

, Sabine de Rocco Donassolo
BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
INFECTADOS PELO SARS-COV-2 / Sabine de Rocco Donassolo .
-- 2023.
51 f.

Orientadora: Profa. Dra Margarete Dulce Bagatini
Co-orientadora: Me. Alana Patrícia da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Enfermagem, Chapecó, SC, 2023.

1. SARS-COV-2. 2. Estresse Oxidativo. 3.
Biomarcadores. 4. COVID-19. I. , Margarete Dulce
Bagatini, orient. II. , Alana Patrícia da Silva,
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul.
IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SABINE DE ROCCO DONASSOLO

**BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INFECTADOS
PELO SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Enfermagem da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS), como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Enfermagem.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 14/02/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof.ª Dr.ª Margarete Dulce Bagatini – UFFS
Orientadora

Me. Alana Patricia da Silva – UFSC
Coorientadora

Prof.ª Dr.ª Debora Tavares de Rezende e Silva – UFFS
Avaliadora

Prof.ª Dr.ª Gabriela Gonçalves de Oliveira – UFFS
Avaliadora

Prof.ª Dr.ª Julyane Felipette Lima – UFFS
Terceiro Membro/Suplente

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Elcida e Uriel,
Pelo apoio e amor incondicional,
Sem vocês essa conquista não teria sentido.

Ao meu irmão Fernando,
Por sempre me ouvir e mostrar que podemos resolver 99% dos problemas tendo calma.
Agradeço por trazer calma nos dias de tormenta.

Aos meus Avós Rita e Oldanir,
Pelos abraços e risos toda vez que eu chegava em casa,
Vocês são o meu porto seguro.

À minha orientadora, Margarete Dulce Bagatini,
Por me ensinar e orientar de forma humilde e calma.
Sempre serei grata por ter uma profissional como você me guiando nesta jornada.

À minha coorientadora, Alana Patricia Da Silva,
Por estar sempre presente e por acreditar em mim.
És um exemplo de mulher, pesquisadora e amiga.

À minha amiga Filomena Marafon,
Por ter me convidado e me apresentado ao mundo da pesquisa.
Jamais esquecerei teus ensinamentos e palavras.

RESUMO

A COVID-19, doença respiratória potencialmente letal causada pelo vírus SARS-CoV-2, é transmitida através do contato com pessoas infectadas, gotículas ou aerossóis. Os primeiros casos desta doença surgiram na China em Wuhan, no final de 2019. A doença pode permanecer assintomática, ou gerar sintomas leves, moderados e graves que necessitam de leitos em Unidades de Terapia Intensiva e Intubação Orotraqueal. Por conta do estabelecimento de um quadro infeccioso ocorre um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e defesas antioxidantes, gerando o quadro de estresse oxidativo. Estudos anteriores apontam que o estresse oxidativo culmina em uma piora no quadro clínico do paciente, por isso acredita-se que haja uma diferença nos níveis desses biomarcadores conforme a gravidade dos sintomas da doença. Este trabalho tem como objetivo avaliar os níveis de biomarcadores de EO em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que estiveram internados em UTI e em setores Não UTI em comparação ao grupo controle. Foram selecionados para participar da pesquisa 90 indivíduos da cidade de Chapecó-SC, através de amostra por conveniência. Sendo 30 pacientes internados em alas hospitalares Não UTI, 30 pacientes internados em UTI e 30 indivíduos controle. Os dados de caracterização de amostra demonstram um aumento de idade, peso e Índice de Massa Corporal conforme a gravidade da doença. Os resultados das análises laboratoriais demonstraram um aumento nos níveis de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico ($p < 0,0001$) e Mieloperoxidase ($p < 0,01$) nos pacientes internados em UTI em comparação ao grupo controle. Em relação aos antioxidantes não enzimáticos, observa-se uma diminuição significativa nos níveis séricos de ácido ascórbico em pacientes infectados pelo COVID-19 do grupos UTI ($p < 0,0001$) em comparação ao grupo controle. Entretanto, foi observado um aumento nos níveis de Tióis Proteicos ($p < 0,0001$) nos pacientes do grupo UTI em comparação ao grupo controle. O nível de Tióis Não Protéicos demonstrou mudança significativa no grupo de pacientes Não UTI e UTI, sendo a relevância estatística maior no grupo de pacientes Não UTI ($p < 0,01$). Dessa forma, o estudo constata a influência do estresse oxidativo no agravamento ou progressão da infecção viral pelo SARS-CoV-2.

Palavras Chave: SARS-CoV-2, Estresse Oxidativo, Biomarcadores, COVID-19.

ABSTRACT

COVID-19, a lethal respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, is transmitted through contact with infected people, droplets or aerosols. The first cases of this disease in China in Wuhan, at the end of 2019. The disease can remain asymptomatic, or generate mild, moderate and severe symptoms that occurred in beds in Intensive Care Units and Orotracheal Intubation. Due to the establishment of an infectious condition, there is a balance between reactive oxygen species and toxins and antioxidant defenses, generating oxidative stress. Previous studies indicate that oxidative stress culminates in a worsening of the patient's clinical condition, so it is believed that there is a difference in the levels of these biomarkers according to the severity of the disease's symptoms. This work aims to evaluate the levels of OS biomarkers in patients infected with SARS-CoV-2 who remain hospitalized in the ICU and in non-ICU sectors in comparison with the control group. 90 individuals from the city of Chapecó-SC were selected to participate in the research, through a sample by volunteer personnel. With 30 patients hospitalized in non-ICU hospital wards, 30 patients hospitalized in ICU and 30 control subjects. The sample characterization data show an increase in age, weight and Body Mass Index according to the severity of the disease. The results of laboratory analyzes showed an increase in the levels of Thiobarbituric Acid Reactive Substances ($p < 0.0001$) and Myeloperoxidase ($p < 0.01$) in patients admitted to the ICU compared to the control group. Regarding non-enzymatic antioxidants, a significant decrease in serum levels of ascorbic acid was observed in patients infected with COVID-19 in the ICU groups ($p < 0.0001$) compared to the control group. However, an increase in the levels of Protein Thiols ($p < 0.0001$) was observed in patients in the ICU group compared to the control group. The level of Non-Protein Thiols showed a significant change in the group of Non-UTI and UTI patients, with higher physiological expression in the Non-UTI group of patients ($p < 0.01$). Thus, the study finds the influence of oxidative stress on the worsening or progression of viral infection by SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, Oxidative Stress, Biomarkers, COVID-19.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mecanismo de ação do SARS-CoV-2 e instalação do quadro de EO.....	18
Figura 2. Determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.....	26
Figura 3. Atividade da enzima MPO.....	27
Figura 4. Quantificação de ácido ascórbico, conteúdo de vitamina C.....	28
Figura 5. Níveis séricos de PSA.....	29
Figura 6. Níveis séricos de NPSH.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra.....	26
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
ECA II	Enzima Conversora da Angiotensina II
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra Acético
EO	Estresse Oxidativo
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HOCl	Ácido Hipocloroso
HRO	Hospital Regional do Oeste
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IOT	Intubação Orotraqueal
LD	Lactato Desidrogenase
MDA	Malonaldeído
MPO	Mieloperoxidase
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
NPSH	Tióis Não Proteicos

PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCR	Proteína C Reativa
PSH	Tióis Proteicos
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Polimerase Reversa em Tempo Real
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória
SNC	Sistema Nervoso Central
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina II
UFFS	Universidade Federal Da Fronteira Sul
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
3.1 O VÍRUS SARS-COV-2 E A DOENÇA COVID-19	17
Figura 1. Mecanismo de ação do SARS-CoV-2 e instalação do quadro de EO.....	18
3.2 ESTRESSE OXIDATIVO E O PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	19
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.2 MATERIAIS, REAGENTES E EQUIPAMENTOS.....	22
4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES.....	22
4.4 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA.....	23
4.5 SEPARAÇÃO DE AMOSTRA DE MATERIAL BIOLÓGICO.....	23
4.6 ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS.....	23
4.7 ANÁLISES DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	24
4.7.1 Determinação das Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico.....	24
4.7.2 Mieloperoxidase (MPO).....	24
4.7.3 Ácido Ascórbico.....	24
4.7.4 Tióis Protéicos (PSH) e Tióis Não Protéicos (NPSH).....	24
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
4.9 DEVOLUTIVA DO ESTUDO.....	25
5. RESULTADOS.....	26
5.1 DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	26
Tabela 1. Dados de caracterização de amostra.....	26
5.2 DETERMINAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS REATIVAS AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO (TBARS).....	27
Figura 2. Determinação das substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico.....	27
5.3 MIELOPEROXIDASE (MPO).....	28
Figura 3. Atividade da enzima MPO.....	28
5.4 ÁCIDO ASCÓRBICO.....	29
Figura 4. Quantificação de ácido ascórbico, conteúdo de vitamina C.....	29
5.5 TIÓIS PROTÉICOS (PSH).....	30
Figura 5. Níveis séricos de PSH.....	30
5.6 TIÓIS NÃO PROTÉICOS (NPSH).....	31
Figura 6. Níveis séricos de NPSH.....	31
6. DISCUSSÃO.....	32

7. CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39
ANEXO A - Carta de aceite para realização do projeto guarda chuva no Hospital Regional do Oeste.....	47
ANEXO B - Termo de consentimento livre esclarecido.....	48
ANEXO C - Questionário de pesquisa.....	51

1. INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, surgiram na China, na cidade de Wuhan, província de Hubei, 41 casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Tratava-se, da infecção por uma nova cepa de coronavírus que ainda não havia sido identificada em seres humanos, o SARS-CoV-2 responsável por causar a doença COVID-19, que em casos graves evolui para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARA) (OPAS, 2021). O rápido aumento de casos pelo mundo culminou em uma conjuntura de pandemia, declarada no dia 11 de março de 2020 e que até o mês de fevereiro de 2023 culminou em mais de 6,634 milhões de mortes em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Atualmente, compreende-se que a transmissão ocorre da mesma forma que outros vírus respiratórios, através do contato direto com pessoas infectadas, gotículas respiratórias expelidas que contém o vírus, tosse ou espirros e por aerossóis que são gotículas respiratórias menores contendo vírus que podem permanecer suspensas no ar (BRASIL, 2020). De acordo com o Ministério da Saúde (2021), o período médio de incubação da infecção por SARS-CoV-2 é estimado em 5 a 6 dias, com intervalo que pode variar de 0 a 14 dias.

Ao adentrar no organismo humano, o coronavírus depende da ligação e clivagem de enzimas e proteínas, que aderem à mucosa das células do Sistema Nervoso Central e respiratório. A partir da instalação do vírus no organismo, o corpo humano passa a responder a ele, de forma assintomática, definido por teste laboratorial positivo para COVID-19 com ausência de sintomas, ou sintomática onde os pacientes podem apresentar sintomas leves do trato respiratório superior, que podem progredir para pneumonia sem risco de vida a pneumonia grave como SARA (OPAS, 2021; PEDROSA; BARROS; LEITE-LAIS, 2021).

De maneira geral, as infecções respiratórias estão relacionadas à produção de citocinas, proteínas que regulam a resposta imunológica. Entretanto, quando estão presentes em forma demasiada podem modular excessivamente a resposta inflamatória, gerando dano tecidual e morte celular (YE; WANG; MAO, 2020; VELOSSA, et al., 2021).

Isso posto, é importante destacar que estudos anteriores indicam níveis elevados de citocinas e quimiocinas no sangue de pacientes infectados pelo COVID-19, que culminam com a formação de um ambiente pró-inflamatório, contribuindo para os resultados adversos da doença. Acredita-se que a denominada tempestade de citocinas seja um dos fatores desencadeantes para o aumento de complicações como SARA, choque séptico, dano pulmonar agudo e complicações cardiovasculares em pacientes infectados, gerando diminuição na taxa de sobrevivência dos pacientes (KARKHANEI, et al., 2021).

Ainda, segundo Cárdenas-Rodríguez *et al.* (2021), a presença de doenças prévias como hipertensão, cardiopatias, diabetes e doenças respiratórias e idade avançada tendem a gerar um impacto negativo no prognóstico de indivíduos infectados.

Destaca-se que a progressão de uma doença inflamatória é geralmente associada à produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e/ou nitrogênio e os níveis de moléculas antioxidantes, ocasionando danos à macromoléculas como lípidos, proteínas e ácidos nucleicos gerando assim um quadro de Estresse Oxidativo(EO)(GADOTTI *et al.*, 2021; PÁNICO; OSTROSKY-WEGMAN; SALAZAR, 2022).

Nesse contexto, compreende-se que o EO é um distúrbio entre a produção de EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e a capacidade antioxidante, onde se percebe uma produção anormal destas moléculas reativas e/ou uma falha das defesas antioxidantes (SIES; BERNDT; JONES, 2018).

A formação deste ambiente pró inflamatório, bem como a resposta inflamatória em si tem levado pesquisadores a acreditarem que podem existir possíveis diferenças nos níveis de EO em pacientes com COVID-19, agindo em conjunto com gravidade e progressão da doença respiratória. Uma vez que, estudos têm demonstrado que a infecção viral tende a desencadear a produção maciça de EROS, impedindo o corpo de neutralizá-las, danificando moléculas e suas funções (KARKHANEI *et al.*, 2021; JAIN *et al.*, 2020). Através da comprovação científica acerca do envolvimento do EO na progressão e da doença, o uso de antioxidantes pode ser utilizado como estratégia terapêutica complementar na COVID-19 (GADOTTI *et al.*, 2021).

Mesmo que já existam estudos que comprovem a correlação entre o EO e a progressão de doenças virais, no que tange a COVID-19 os dados ainda são bastante limitados. Nesse sentido, alguns biomarcadores podem ser usados efetivamente para o prognóstico e monitoramento do EO em pacientes com COVID-19. Estes biomarcadores podem ser divididos em antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, elementos livres (Mn, Zn, Cu e Cromo) nos papéis de antioxidantes e marcadores de dano oxidativo (KALEM *et al.*, 2021; MEHRI *et al.*, 2021).

Isso posto, a questão que norteia essa pesquisa é, se o quadro de EO pode contribuir para a piora do quadro clínico de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 em pacientes internados em UTI e os não internados em UTI em comparação ao grupo controle?

A pesquisa se justifica pelo fato de que através da compreensão do avanço da doença com relação ao EO, pode-se elaborar melhores estratégias de manejo clínico, bem como

elaboração de novos fármacos e terapias que garantam uma melhor sobrevida e cura de pacientes infectados pela SARS-CoV-2.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os níveis de biomarcadores de EO em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que estiveram internados em UTI e em setores não UTI em comparação ao grupo controle.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar a caracterização da amostra (idade, sexo, peso, altura e Índice de Massa Corporal- IMC) dos pacientes incluídos na pesquisa;
2. Avaliar marcadores pró-oxidantes (TBARS, MPO) e antioxidantes não-enzimáticos (Ácido Ascórbico, PSH e NPSH) em amostras de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O VÍRUS SARS-COV-2 E A DOENÇA COVID-19

Os vírus humanos que conhecemos consistem nos menores sistemas biológicos conhecidos, medem de 10 a 500 nanômetros, cerca de 20 a 100 vezes menores do que uma bactéria comum. Não apresentam uma estrutura celular clássica, mas sim uma membrana plasmática formada por uma dupla camada de fosfolípidos e apenas uma molécula de ácido nucléico, que pode ser de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) (PROSDOCIMI; FARIAS, 2020).

Pelo fato de serem acelulares, os vírus não possuem metabolismo próprio e organelas, desde modo, quando invadem uma célula induzem a reprodução de material genético e proteínas e por essa característica recebem o nome de parasitas intracelulares obrigatórios (SANTOS, 2022).

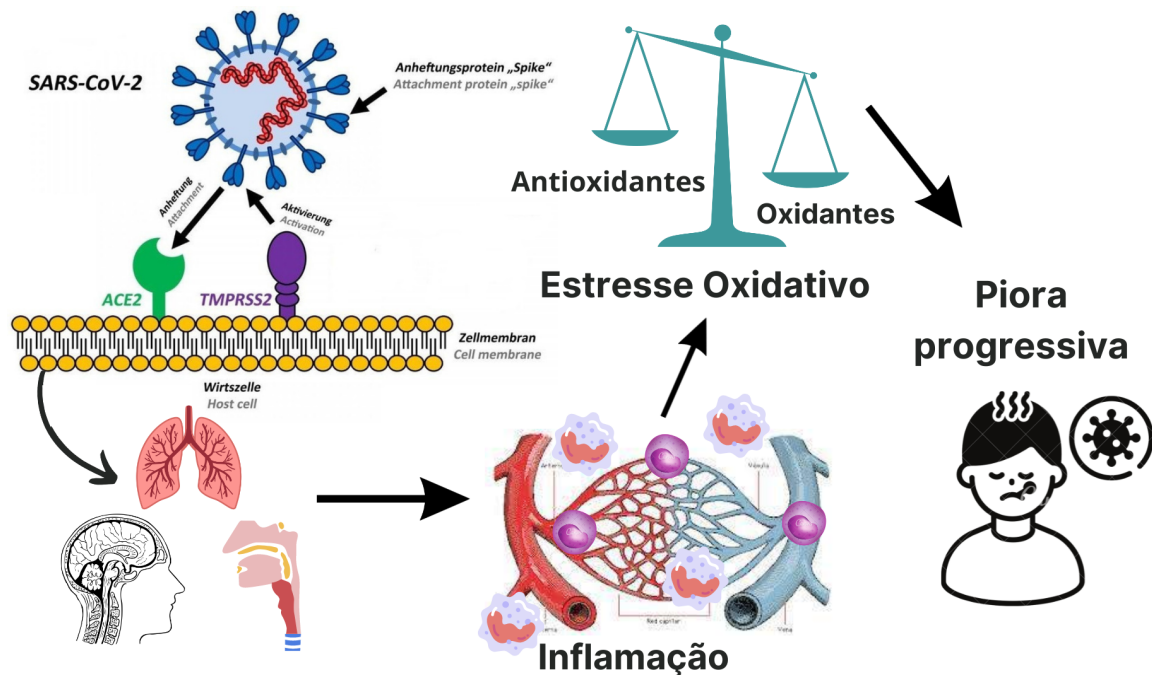
O Coronavírus ou SARS-CoV-2, é um beta coronavírus, é um vírus de RNA envelopado, que pertence ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos, descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei/China, em dezembro de 2019 (BRASIL, 2021a; BELASCO *et al.*, 2020).

O vírus se propaga através do contato com pessoas infectadas, gotículas e/ou aerossóis (BRASIL, 2020). Foi descrito na literatura que o mecanismo que envolve a atividade de clivagem da ECA2 (Enzima Conversora da Angiotensina II), que é previamente gerado pela Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) está ligado à infecção pelo coronavírus. Como a Angiotensina II possui um grande papel na vasoconstrição e elevação da pressão arterial o processamento da ECA2 induz vasodilatação, que é acentuada pela geração de Ang 1-7, um peptídeo com grande poder de vasodilatação gerado durante esse processo. A ligação do SARS-CoV-2 com a Angiotensina 2 faz com que os vírus entrem nas células e, por sua vez, reduzam a biodisponibilidade do mesmo no organismo. Devido à sua função protetora a redução de seus níveis está relacionada a fenótipos clínicos adversos, e seu papel fundamental na patogênese do SARS-CoV-2 (BELTRÁN-GARCÍA *et al.*, 2020).

Atualmente, a tese mais aceita pela comunidade científica é a de que ao adentrar no organismo humano, o coronavírus expressa a proteína skype que se liga ao ECA2. Porém, a ligação entre a proteína skype e a ECA 2 depende da clivagem e ativação pela Protease Transmembrana Serina 2 (TMPRSS2), permitindo assim a entrada do vírus na célula. Os

receptores ECA 2 são expressos em células neuronais e gliais do Sistema Nervoso Central (SNC), bem como pela mucosa olfatória e pulmonar causando assim uma inflamação sistêmica dos tecidos (MINGOTI et al, 2021; SIDARTA-OLIVEIRA *et al.*, 2020). Ademais, o estudo de Khomich *et al.* (2018), evidenciou a superprodução de EROS pelos vírus respiratórios que estão ligados a inflamação, queda no sistema de defesa celular e ao dano tecidual subsequente.

Figura 1. Mecanismo de ação do SARS-CoV-2 e instalação do quadro de EO.



Fonte: Adaptado de Bioquímica Brasil (2020).

Após a sua instalação no organismo, o corpo humano reage de maneira assintomática, onde há uma infecção, mas ausência dos sintomas, ou sintomática (BRASIL, 2021b). A confirmação diagnóstica ocorre através de exames laboratoriais sendo o padrão ouro a reação em cadeia da transcrição da Polimerase Reversa em Tempo Real (RT-PCR) na primeira semana de sintomas, já na segunda semana são realizados exames sorológicos e em casos de identificação de pior prognóstico são realizados exames laboratoriais como hemograma completo, Proteína C Reativa (PCR), dímero-D, teste de coagulação, Lactato Desidrogenase (LD), ferritina e procalcitonina (FIGUEIREDO; PAULA, 2022).

Dentre os casos sintomáticos temos três subdivisões sendo: leve, moderado ou grave. Os casos leves se caracterizam pela presença de sintomas não específicos, tosse, dor de garganta ou coriza, seguidos por, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou

cefaleia (BRASIL, 2021b). Os casos moderados tem como característica inicial os mesmos sintomas dos casos leves, até sinais de piora progressiva de outros sintomas relacionados à COVID-19, além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade que necessitam ou não de internação hospitalar. Já os casos graves se caracterizam pelo surgimento da SARA, podendo evoluir para sepse e/ou insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos e pneumonia grave, necessitando de suporte respiratório e internações em UTI (BRASIL, 2021b).

3.2 ESTRESSE OXIDATIVO E O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Assim como nas infecções pelos demais vírus respiratórios, a entrada do vírus no organismo culmina em uma resposta inflamatória exacerbada que gera uma piora progressiva do quadro dos pacientes infectados. Atualmente, duas vertentes são citadas quando se discute sobre a resposta do sistema imune: a primeira está relacionada à uma ação ineficaz devido à supressão leucocitária, e a segunda, a sua resposta exacerbada. A mais aceita é a que ocorra uma resposta exacerbada devido a uma “tempestade de citocinas”, proteínas, que são estimuladas pelo sistema imune para combater a infecção viral (NAZARÉ *et al.*, 2021). Neste sentido, acredita-se que uma resposta inflamatória excessiva ao SARS-CoV-2 seja uma das causas principais de agravamento dos sintomas e morte em pacientes com COVID-19 (MERAD; MARTIN, 2020).

Ao encontro disso, estudos recentes demonstram um aumento nos níveis de interleucinas IL-2, IL-6, IL-10 e IL-17, sendo estes polipeptídeos produzidos por leucócitos em resposta a microrganismos e outros antígenos que intermediam e regulam reações imunológicas e inflamatórias, em pacientes com COVID-19 que apresentaram sintomas moderados e graves da doença (Da Silva *et al.*, 2022; MURPHY, 2014. DELVES, P.; MARTIN, S.J; BURTON, D.R.; ROITT, I.M, 2013).

Com a instalação de um ambiente inflamatório, ocorre um desequilíbrio na produção ERO e ERN levando a uma interrupção na sinalização redox e danos lipídicos, DNA ou proteínas, conceituando o quadro de estresse oxidativo, que culmina com a piora do quadro clínico e sobrevida dos pacientes (PINCEMAIL *et al.*, 2021).

O estudo Martín-Fernández *et al.*,(2021), avaliou o perfil completo de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes de 108 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com diferentes sintomas da doença. O estudo constatou que pacientes com sintomas graves apresentaram maiores níveis de peroxidação lipídica em comparação aos pacientes com

sintoma leve da doença. Revelando que os níveis elevados de peroxidação lipídica são associados a um maior risco de intubação ou morte de pacientes infectados.

Uma pesquisa realizada no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) analisou os níveis dos antioxidantes de vitamina C e grupamentos tióis em pacientes com SARS CoV-2, visando compreender o envolvimento do estresse oxidativo na COVID-19, principalmente em relação ao agravamento da doença. A pesquisa constatou uma diminuição das taxas dos antioxidantes e Vitamina C no grupo moderado/grave em comparação ao grupo de pacientes com sintomas leves da doença. Além disso, a pesquisa aponta as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) como um achado frequente nos pacientes com sintomas graves da doença (SOUZA *et al.*, 2021).

Já o estudo de Gadotti *et al.*, (2021), incluiu 77 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, sendo que 44 destes apresentaram sintomas moderados da doença e 33 necessitaram de internações em leitos de UTI e intubação orotraqueal. Além disso, 57% dos pacientes eram portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e 29% de Diabetes Mellitus (DM). Porém no que diz respeito aos resultados das análises de EO, as mesmas não demonstraram diferença estatística significativa.

Entretanto, estudos anteriores apontam o estresse oxidativo como um dos principais condicionantes para o início e progressão das DCNT como, HAS, DM, Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (DPOC) e doenças cardíacas, sendo estes os principais fatores de risco para um mau prognóstico de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, correlacionadas a maiores índices de mortalidade e suscetibilidade a infecções (ARRUDA *et al.*, 2020; SOARES; MENA; COLPO, 2021).

Cita-se que produção de EROs estão ativamente ligadas ao processo de envelhecimento e surgimento de DCNT, uma vez que estes são geralmente produzidos pelo metabolismo, mas podem se exacerbar na presença de xenobióticos. Facilitando assim, a contaminação e complicações ao serem infectados pela SARS-CoV-2, já que estes estão expostos a níveis elevados de EO diariamente (PREVEDELLO *et al.*, 2021).

No que tange o efeito das defesas antioxidantes em pacientes infectados pelo coronavírus, estudos recentes destacam seu benefício frente à doença, uma vez que estes têm como objetivo proteger as células contra os efeitos dos radicais livres e ou atuar como sequestradores de radicais, abordagem farmacológica muito usada como tratamento potencial durante a pandemia (KHOMICH *et al.*, 2018; CECCHINI; CECCHINI, 2020).

O estudo de Trujillo-Mayol *et al.*,(2021), evidencia a importância do consumo de quantidades adequadas de antioxidantes diariamente, uma vez que a dieta equilibrada fornece

as vitaminas, minerais e compostos fenólicos necessários para ativar as respostas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas. Porém, a maioria das dietas apresenta quantidade deficiente de vitamina D, nesse sentido a suplementação antioxidante pode melhorar a resposta do organismo frente a ameaça viral e resistência à infecção, principalmente de indivíduos idosos e propensos à obesidade (GRANT *et al.*, 2020).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP-UFFS), *campus* Chapecó, Santa Catarina/ Brasil pelo protocolo nº 35443820.2.2001.5564 e parecer de nº 4.333.214. Os pacientes do grupo controle selecionados para integrarem a pesquisa foram incluídos no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Os protocolos realizados neste estudo seguiram todos os padrões éticos necessários sobre o envolvimento com participantes humanos exigidos pelo comitê de pesquisa institucional e nacional.

4.2 MATERIAIS, REAGENTES E EQUIPAMENTOS

Os reagentes e produtos químicos que foram utilizados neste estudo foram adquiridos da empresa *Sigma-Aldrich*® Inc. (St. Louis, MO, EUA) e Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha). Os demais reagentes foram de pureza química. Todas as análises de medição foram realizadas usando um espectrofotômetro de microplacas *Multiskan GO* ® (Thermo *Fisher Scientific* ®, EUA).

4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Trata-se de um estudo transversal quantitativo, por amostra por convêniência, que incluiu 90 indivíduos do sexo masculino e feminino da cidade de Chapecó-SC. O estudo foi realizado nos meses de março e dezembro de 2022, com indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos que aceitaram participar do estudo de forma voluntária, quando incapazes de responder por si mesmos a autorização e questionário de pesquisa foi respondida e assinada por familiares. Os pacientes investigados tiveram diagnóstico de COVID-19 confirmado através da coleta de material biológico por swab nasofaríngeo, confirmados por RT-PCR, a partir disto os pacientes selecionados foram divididos em 2 grupos de acordo com a gravidade da doença sendo, 30 casos moderados e 30 casos graves. As amostras sanguíneas dos indivíduos que compuseram estes dois grupos foram coletadas por uma profissional de enfermagem, no setor da Clínica Médica e UTI do Hospital Regional do Oeste (HRO), conforme o número de pacientes infectados presentes nos setores. Ademais, foram selecionados 30 indivíduos saudáveis (grupo controle - CT), do sexo masculino e feminino (idade \geq 18 anos), sem sintomas de síndrome gripal. Estes pacientes tiveram a negatividade da

doença confirmada através de um teste de RT-PCR após a coleta de swab nasofaríngeo. Destaca-se que os sujeitos que foram selecionados para compor o grupo controle não apresentaram histórico de DCNT, como diabetes, hipertensão, câncer, doenças cardiovasculares ou problemas respiratórios como DPOC. O chamamento deste grupo ocorreu por meio de divulgação em canais de rádio e mídias sociais. A coleta de material biológico deste grupo foi realizada nas dependências da reitoria da UFFS (Av. Fernando Machado, 108 E - Centro, Chapecó - SC).

4.4 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA

A divisão dos pacientes positivos para COVID-19 em UTI e não UTI ocorreu seguindo o Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Especializada (BRASIL, 2020) e as Diretrizes para Manifestações Clínicas de Novos Coronavírus da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020), corroborando com a análise das manifestações clínicas, como desfecho, tipo de internação e uso de ventilação mecânica (VM). Deste modo, reunindo as definições das diretrizes, e as manifestações clínicas dos pacientes, foram considerados do não UTI os casos de pacientes internados no setor da Clínica Médica e demais unidades de internação, sem necessidade de VM. Em contrapartida, os pacientes do grupo UTI foram aqueles com pior evolução e necessidade de VM e internação em unidades ou centros de tratamento intensivo.

4.5 SEPARAÇÃO DE AMOSTRA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Foram coletados 6 tubos de amostra sanguínea de cada indivíduo incluído no estudo para realização das análises de biomarcadores de EO. Sendo que, para estas análises foram utilizadas amostras de plasma e soro sanguíneo. O tubo de plasma com Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético (EDTA), tubo de tampa roxa, que foi centrifugado a 3.500 rpm por 15 minutos. O soro foi retirado do tubo de tampa amarela com gel separador. Os demais componentes sanguíneos foram separados e armazenados conforme protocolo de separação implantado no laboratório de pesquisa.

4.6 ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Após a centrifugação o plasma e o soro foram armazenados em *ependorfs* devidamente identificados com o código correspondente a cada paciente e guardados em um ultrafreezer com temperatura a -80°C até a realização das análises.

4.7 ANÁLISES DE ESTRESSE OXIDATIVO

4.7.1 Determinação das Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

A geração de radicais livres e lipoperoxidação são reações extremamente rápidas e comumente mensuradas por seus produtos, principalmente as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), dentre as quais o malondialdeído é o principal. A formação do malondialdeído (MDA), pela quebra de ácidos graxos poliinsaturados, é um método conveniente para determinar o grau de lipoperoxidação lipídica (LPO), sendo assim uma ferramenta para monitorar as propriedades antioxidantes de qualquer substância. O MDA, quando aquecido em presença do ácido tiobarbitúrico, forma um composto de coloração rosa, o qual foi medido espectrofotometricamente a 532 nm (JENTZSCH et al., 1996; OHKAWA, H.; OHISHI, H.; YAGIK, 1979).

4.7.2 Mieloperoxidase (MPO)

A Mieloperoxidase é uma peroxidase humana presente nos grânulos dos neutrófilos, sendo capaz de gerar HOCl, um agente antioxidante capaz de combater patógenos (KOCK, 2021). Neste estudo, a atividade da MPO foi analisada espectrofotometricamente usando um sistema de peroxidase modificado envolvendo fenol, 4-aminoantipirina (AAP) e H₂O₂. Os resultados foram expressos em μmol quinoneimina/mg de proteína

4.7.3 Ácido Ascórbico

O ácido ascórbico ou vitamina C, atua como um cofator enzimático, capaz de eliminar os radicais livres (REIS et al., 2015). Dessa forma, avaliamos o teor de ácido ascórbico pelo método de Jacques-Silva et al. (2001) com leitura de absorvância em 520 nm.

4.7.4 Tióis Protéicos (PSH) e Tióis Não Protéicos (NPSH)

Os níveis de tióis protéicos (PSH) e Tióis Não Protéicos (NPSH) foram determinados de acordo com o protocolo de Ellman (1959) adaptado. O ensaio colorimétrico foi realizado em tampão fosfato 1M, pH 7,4 e expresso em porcentagem em relação ao controle. Ambos foram lidos a uma absorvância de 412 nm.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas no software no software *GraphPad Prism*® 8.0, versão teste para acadêmicos. A normalidade foi testada pelo teste de

Kolmogorov-Smirnov e os *outliers* foram avaliados pelo Teste de Grubbs. A diferença entre as médias dos grupos foi analisada pelo análise de variância (ANOVA), seguido de pós-teste de *Tukey*, para dados paramétricos, onde considera-se como H0 que as variâncias das médias são assumidas iguais e em H1 as variâncias das médias não são iguais. A correlação de variáveis foi procedida pelo teste de correlação de Pearson, e os dados significativos foram analisados pelo teste de regressão linear, onde considerou-se as correlações positivas (+1) e negativas (-1), e conforme o valor de r as mesmas foram classificadas: $0 < 0,1$ correlação nula; $0,1 < 0,3$ correlação fraca; $0,3 < 0,6$ correlação moderada; $0,6 < 0,9$ correlação forte e; $0,9 < 1$ correlação muito forte. Os resultados dos parâmetros analisados foram expressos de forma gráfica e apresentados como média e desvio padrão. Considerou-se estatisticamente significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese nula foi menor que 5% ($p < 0,05$).

4.9 DEVOLUTIVA DO ESTUDO

Os resultados deste estudo estão sendo organizados para publicação em revistas da área, para que faça parte da literatura científica e sirva de subsídio para outros estudos relacionados aos biomarcadores de EO em pacientes infectados pela SARS-CoV-2.

5. RESULTADOS

5.1 DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os dados de caracterização dos pacientes incluídos na pesquisa estão descritos na Tabela 1, onde detalha-se a idade, sexo, peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC). Os dados são expostos através da média dos resultados coletados. A média de idade dos pacientes do grupo controle corresponde a 33,12 anos sendo 63,33% do sexo feminino e 36,33% do sexo masculino. O grupo não-UTI apresenta média de idade de 56,16 anos, sendo 46,42% do feminino e 53,57% do sexo masculino. A média de idade do grupo UTI é de 53,36 anos sendo 46,66% do sexo feminino e 53,33% do sexo masculino.

A média e desvio padrão do peso dos pacientes do grupo controle corresponde a 68,67 kg, a altura 1,67cm, e IMC de 24,62 Kg/m². No grupo de pacientes não-UTI, a média de peso é de 79,31 kg, altura de 1,63cm e IMC de 29,35 Kg/m². Já no grupo de pacientes UTI a média do peso é de 90,08kg, a altura de 1,57cm e a média do IMC corresponde a 36,55 Kg/m².

Tabela 1. Dados de caracterização de amostra

Dados de caracterização da amostra (Grupo Controle, N-UTI e UTI)			
Grupo	Controle	N-UTI	UTI
Idade	33,12 anos	56,16 anos	53,36 anos
Sexo			
Feminino	63,33%	46,42 %	46,66%
Masculino	36,66%	53,57%	53,33%
Peso	68,67 kg	79,31 kg	90,08 kg
Altura	1,67 cm	1,63 cm	1,57 cm
IMC	24,62 kg/m ²	29,35 kg/m ²	36,55 kg/m ²

Fonte: A autora (2022). Dados expressos em porcentagem(%), peso (kg), centímetros (cm) e quilogramas por metro quadrado (kg/m²).

5.2 DETERMINAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS REATIVAS AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO (TBARS)

O quantitativo das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico no organismo dos pacientes Controle, COVID Não UTI e COVID UTI estão ilustrados na Figura 1. Onde observa-se aumento de dano oxidativo nos pacientes do grupo UTI em comparação ao grupo controle. Porém, não se observa aumento significativo das concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) ao se comparar o grupo de pacientes Controle e COVID Não UTI.

Figura 2. Determinação das substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

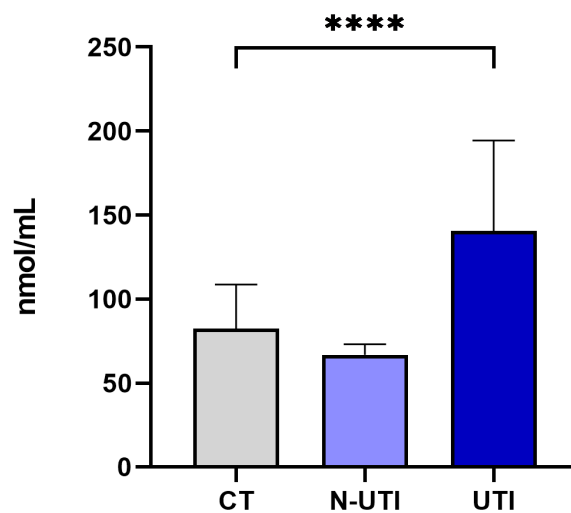


Figura 1. Quantificação das substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico. Legenda: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em amostras de soro nos grupos Controle (CT) (n= 30), COVID Não UTI (N-UTI) (n= 30) e COVID UTI (UTI) (n= 30). Análise estatística: ANOVA unidirecional seguido do teste pós-hoc de Tukey. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$); **** ($p < 0,0001$). Todos indicam diferenças significativas em relação ao grupo de controle. Fonte: A autora (2022). Fonte: A autora (2022).

5.3 MIELOPEROXIDASE (MPO)

Os resultados da atividade da enzima MPO estão representados na Figura 2. Os níveis de MPO estão significativamente aumentados em pacientes COVID-19 do grupo UTI em relação ao grupo controle. Não se observa mudança significativa nos parâmetros de MPO do grupo Não UTI quando comparado ao grupo controle.

Figura 3. Atividade da enzima MPO

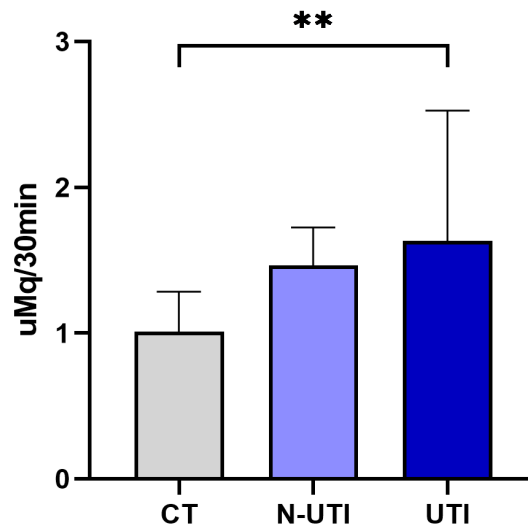


Figura 2. Atividade da enzima Mieloperoxidase. Legenda: Concentrações de mieloperoxidase (MPO) em amostras de plasma nos grupos Controle (CT) (n= 30), COVID Não UTI (N-UTI) (n= 30) e COVID UTI (UTI) (n= 30). Análise estatística: ANOVA unidirecional seguido do teste pós-hoc de Tukey. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); ***($p < 0,001$); ****($p < 0,0001$). Todos indicam diferenças significativas em relação ao grupo de controle. Fonte: A autora (2022). Fonte: A autora (2022).

5.4 ÁCIDO ASCÓRBICO

O resultado estatístico do quantitativo do conteúdo de Ácido Ascórbico está ilustrado na Figura 3. Observa-se uma diminuição significativa nos níveis de ácido ascórbico em pacientes infectados COVID-19 do grupos Não UTI e UTI em comparação ao grupo controle.

Figura 4. Quantificação de ácido ascórbico, conteúdo de vitamina C

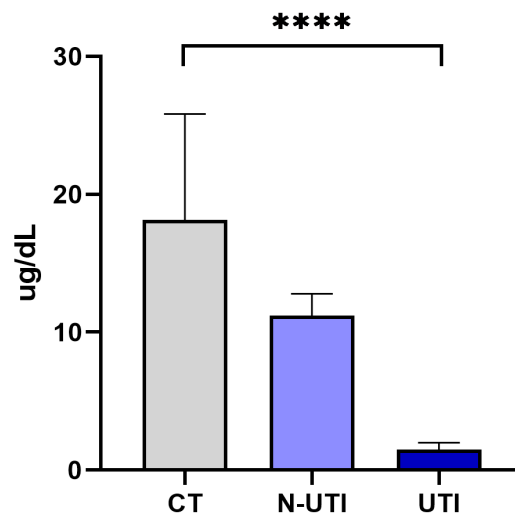


Figura 3. Quantificação de ácido ascórbico, conteúdo de vitamina C. Legenda: Concentrações do antioxidante exógeno vitamina C em amostras de soro nos grupos Controle (CT) (n= 30), COVID Não UTI (N-UTI) (n= 30) e COVID UTI (UTI) (n= 30). Análise estatística: ANOVA unidirecional seguido do teste pós-hoc de Tukey. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$); **** ($p < 0,0001$). Todos indicam diferenças significativas em relação ao grupo de controle. Fonte: A autora (2022). Fonte: A autora (2022).

5.5 TIÓIS PROTÉICOS (PSH)

Os níveis do marcador antioxidante PSH estão ilustrados na Figura 4. É possível observar um aumento significativo nos níveis de PSH dos pacientes UTI e Não UTI, tendo uma mudança significativa maior nos pacientes não UTI em comparação ao grupo controle.

Figura 5. Níveis séricos de PSH

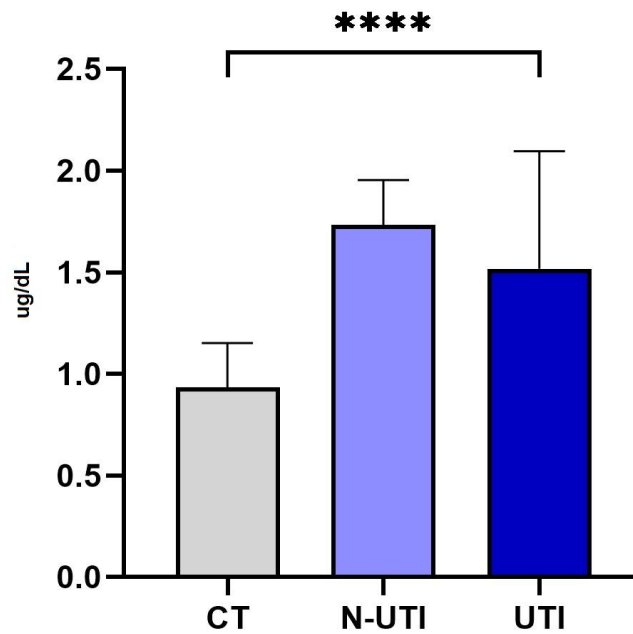


Figura 4. Níveis Séricos de PSH. Legenda: Concentrações de não tióis protéicos (NPSH) em amostras de plasma nos grupos Controle (CT) (n= 30), COVID Não UTI (N-UTI) (n= 30) e COVID UTI (UTI) (n= 30). Análise estatística: ANOVA unidirecional seguido do teste pós-hoc de Tukey. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); ***($p < 0,001$); ****($p < 0,0001$). Todos indicam diferenças significativas em relação ao grupo de controle. Fonte: A autora (2022). Fonte: A autora (2022).

5.6 TIÓIS NÃO PROTÉICOS (NPSH)

O quantitativo de NPSH está ilustrado na Figura 5. Onde, é possível observar aumento significativo nos parâmetros de todos os grupos de pacientes, tendo significância maior o grupo de pacientes não UTI.

Figura 6. Níveis séricos de NPSH

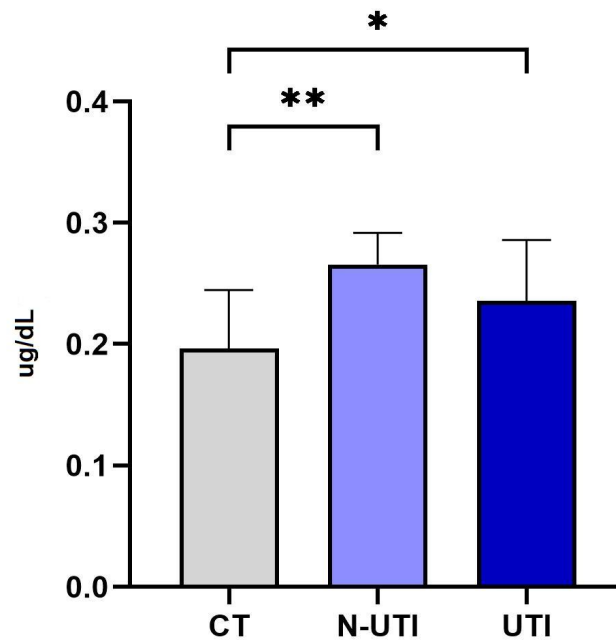


Figura 5. Níveis séricos de NPSH. Legenda:Concentrações de não tióis protéicos (NPSH) em amostras de plasma nos grupos Controle (CT) (n= 30), COVID Não UTI (N-UTI) (n= 30) e COVID UTI (UTI) (n= 30). Análise estatística: ANOVA unidirecional seguido do teste pós-hoc de Tukey. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); ***($p < 0,001$); ****($p < 0,0001$). Todos indicam diferenças significativas em relação ao grupo de controle. Fonte: A autora (2022). Fonte: A autora (2022).

6. DISCUSSÃO

Esse trabalho avaliou os níveis e os efeitos do EO no organismo de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que estiveram internadas em setores não UTI e UTI. Através disso, foi possível identificar alterações significativas nos parâmetros dos marcadores pró-oxidantes e antioxidantes não enzimáticos, corroborando com os dados previamente encontrados na literatura científica que sugerem que níveis elevados de inflamação, aumento do EO e desregulação da resposta imune podem contribuir para a patogênese e as consequências da infecção por COVID-19 (SUHAIL et al., 2020; ÇAKIRCA et al., 2021). O estudo de Mehri *et al.*(2021) destaca que, o EO é um fator essencial no aumento da gravidade da COVID-19 em alguns pacientes, e está associado à disfunção pulmonar, tempestade de citocinas e sepse viral derivada da infecção por SARS-CoV-2.

No que tange os dados epidemiológicos e antropométricos dos pacientes, o estudo constatou um aumento progressivo da idade, peso, altura e IMC conforme a gravidade dos pacientes, ou seja, pacientes internados em UTI apresentam maior média de idade, peso, menor altura e maior IMC do que pacientes do grupo não-UTI e grupo controle, dados que corroboram com a literatura científica (SANTOS *et al.*, 2021; ROVANI, 2022).

Destaca-se que os distúrbios metabólicos como obesidade e sobrepeso, além de serem fatores de risco para a infecção pela SARS-CoV-2 também podem gerar uma hiper-reatividade imunológica às respostas metabólicas prejudicadas e ao comprometimento na função pulmonar, diminuindo o volume expiratório e a capacidade vital dos indivíduos (KADER et. al, 2020; SILVA et. al, 2021).

O estudo de Richardson *et al.* (2020), incluiu 5,700 pacientes infectados por SARS-CoV-2 na cidade de Nova York e analisou dados demográficos, comorbidades de base, sinais vitais, uso de VM, uso de terapia real e mortalidade nos indivíduos incluídos na pesquisa. O estudo constatou que, pessoas mais velhas, homens e aqueles com DCNT tiveram maior prevalência nesta série de casos.

Ademais, estudos indicam que o EO e a inflamação estão fortemente ligados ao envelhecimento e tendem a contribuir para um mau funcionamento do sistema imune que tende a aumentar os índices de mortalidade em pacientes idosos infectados pelo SARS-CoV-2 (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020).

Destaca-se que o EO ocasiona danos a biomoléculas importantes para manutenção do organismo, como lípidos, proteínas e ácidos nucleicos (PÁNICO; OSTROSKY-WEGMAN; SALAZAR, 2022; SUHAIL et al., 2020; ALAM; CZAJKOWSKY, 2022). Nosso estudo

demonstrou um aumento nos níveis de TBARS em pacientes do grupo UTI em comparação ao grupo controle, indicando que o ácido tiobarbitúrico pode estar associado à gravidade da doença nesses pacientes. Sendo o TBARS, um produto final da peroxidação lipídica, processo no qual ocorre a oxidação dos lipídios gerando alterações na integridade das membranas celulares e o rearranjo de sua bicamada lipídica, fator o que leva a inativação de receptores e enzimas ligadas à membrana, aumentando a permeabilidade do tecido (FAN, 2021).

Esses resultados corroboram aos encontrados por Yildiz et al. (2021), onde foi observado um aumento nos níveis de TBARS em pacientes com quadro clínico de pneumonia grave causada pela SARS-CoV-2 em comparação ao grupo controle, revelando a possível associação com comprometimento pulmonar e a gravidade da doença. Os níveis de TBARS chegaram a ser três vezes maiores nos pacientes com diagnóstico de COVID-19 em comparação com o grupo controle (MEHRI et al., 2021).

Ainda no que tange os marcadores pró oxidantes, o estudo buscou avaliar a atividade da enzima MPO, uma peroxidase humana presente principalmente em grânulos de neutrófilos, sendo esta, a única enzima capaz de gerar ácido hipocloroso (HOCl), um importante agente oxidante responsável pelo combate de patógenos. A MPO gera armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) que são estruturas em forma de teias de aranha que atuam na captura e morte de microorganismos. Entretanto, este mecanismo também é muito associado à progressão e causa de várias doenças, uma vez que, possui uma grande capacidade de acentuar a inflamação e danificar os tecidos, devido ao dano no DNA das células mesmo em casos de ausência de infecções (KOCK, 2021). Este estudo conseguiu observar aumento de sua atividade no grupo de pacientes internado em UTIs em comparação ao grupo controle.

Hipóteses indicam um aumento nos níveis de MPO devido a entrada da SARS-CoV-2 nas células alveolares gerando um aumento em potencial de neutrófilos infiltrados, em consequência disto, há uma grande liberação de MPO no organismo, que tende a gerar a liberação de potenciais oxidantes para resposta imune. Essa resposta imune acelera o dano pulmonar e de outros tecidos, e o acúmulo desses oxidantes no sangue pode causar a destruição de proteínas sanguíneas, principalmente a hemoglobina, que gera hipóxia nos tecidos. Além disso, este desequilíbrio pode aumentar os níveis de ferro livre prejudicando a função fisiológica normal e destruindo além de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos (PINCEMAIL et al., 2021; SIRAKI, 2021).

Os resultados deste estudo corroboram os encontrados por Ueland *et al.*, (2021), onde os níveis de MPO foram significativamente maiores em pacientes do grupo UTI em comparação ao grupo não UTI, e apresentavam uma correlação positiva com as contagens de

neutrófilos. Vale ressaltar que os níveis circulantes de MPO são um fator de risco independente associado a eventos trombóticos e à doença cardiovascular. As NETs como uma estrutura mais complexa (que também inclui MPO), estão envolvidos na inflamação cardíaca, infarto do miocárdio e fibrilação atrial, embora não esteja claro se eles são a causa ou a consequência dessas morbidades (SIRAKI, 2021). Coletivamente, esses dados sugerem uma forte associação entre os níveis de MPO e a gravidade do quadro clínico em pacientes acometidos por COVID-19.

Embora as espécies reativas sejam frequentemente formadas após infecções virais, as defesas antioxidantes, como componentes enzimáticos e não enzimáticos, protegem o organismo, evitando o EO (MEHRI et al., 2021). Nesse sentido, buscamos analisar os níveis de marcadores antioxidantes não enzimáticos em pacientes com COVID-19 para verificar se há uma diminuição nos níveis de defesas de acordo com a gravidade da doença, uma vez que, diante dos resultados podem se estabelecer novas estratégias de tratamentos da doença.

No que diz respeito a quantificação de Ácido Ascórbico ou conteúdo de Vitamina C, nosso estudo constatou uma diminuição significativa nos níveis de Vitamina C no organismo dos pacientes não-UTI e UTI em relação ao grupo controle. A vitamina C é uma vitamina essencial hidrossolúvel e com excelente potencial antioxidante, cuja deficiência resulta em EO, inflamação e diminuição da imunidade (PEDROSA; BARROS; LEITE-LAIS, 2021). A deficiência de vitamina C pode influenciar a progressão da doença humana, da mesma forma que, uma doença também pode causar deficiência de vitamina C (XING et al., 2021). Nas infecções respiratórias virais, como a COVID-19, a vitamina C desempenha funções fisiológicas relevantes, com papel importante na redução da incidência, duração, mortalidade e na neutralização dos efeitos do estresse oxidativo durante a infecção (SILVA *et al.*, 2022; ZATTI; FERLITO; BRANCO, 2022)

Em nosso estudo, observamos um declínio nos níveis séricos de vitamina C em pacientes com COVID-19 de acordo com a gravidade. Foi observado um quadro de hipovitaminose C em pacientes do grupo não UTI, enquanto os pacientes do grupo UTI apresentavam um quadro de deficiência de vitamina C. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados por CHISCANO-CAMÓN *et al.*, (2020) onde níveis indetectáveis de vitamina C foram observados em 94,4% dos pacientes com COVID-19 com 17,5 dias após a internação na UTI. Um estudo piloto encontrou baixos níveis séricos de vitamina C na maioria dos pacientes de UTI com COVID-19 em estado crítico, onde idade avançada e baixo nível de vitamina C apareceram como fatores de risco co-dependentes para mortalidade (ARVINTE; SINGH; MARIK, 2020). Esses achados se justificam pelo fato de que, infecções demandam

maiores níveis de vitamina C devido ao aumento da inflamação e dos requisitos metabólicos (CARR; MAGGINI, 2017).

Para manter os níveis fisiológicos de vitamina C, a ingestão diária recomendada é de 200 mg/dia, que pode ser obtida da dieta normal, resultando em uma concentração em estado estacionário de 70–85 $\mu\text{mol/L}$ (12,33–14,98 mg/L) (XING et al., 2021). Entretanto, isso é suficiente para prevenir a deficiência de vitamina C, mas pode ser inadequado quando uma pessoa está sob exposição viral e estresse fisiológico (HOLFORD et al., 2020). Nesse sentido, o uso terapêutico da vitamina C pode ser razoável para pacientes com pneumonia que apresentam baixos níveis plasmáticos de vitamina C (PEDROSA; BARROS; LEITE-LAIS, 2021).

Os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores da vitamina C a tornam um potencial candidato terapêutico, tanto para a prevenção e melhora da infecção por SARS-CoV-2, quanto como terapia adjuvante nos cuidados intensivos da COVID-19 (HOLFORD *et al.*, 2020). Diversos estudos têm demonstrado que a administração intravenosa de vitamina C pode diminuir os níveis de marcadores inflamatórios e ser útil no tratamento de pacientes com sintomas de COVID-19 moderada a grave, atuando na redução da mortalidade e permanência na UTI (HIEDRA et al., 2020; LIU et al., 2020; HOLFORD et al., 2020).

Vale ressaltar que as concentrações séricas de vitamina C em pacientes com COVID-19 geralmente são desconhecidas. Portanto, é necessário administrar uma dose adequada de vitamina C nesses pacientes com base no monitoramento das medidas de concentrações séricas para cada paciente. Uma vez que, a ingestão de altas doses deste antioxidante podem aumentar a oxalúria humana e o risco de desenvolver cálculos renais, sendo que doses maiores que 2 g podem causar eventos gastrointestinais adversos, como dor abdominal, diarreia e/ou náusea (XING *et al.*, 2021).

Ainda, acerca das defesas antioxidantes, os tióis são sistemas de defesa do organismo que desempenham um papel protetor nas células e tecidos contra os efeitos nocivos das espécies reativas. Os tióis exibem propriedades antioxidantes por meio de diferentes mecanismos, como componente do tampão redox tiol-dissulfeto, inibidores de radicais e quelantes de íons metálicos (ÇAKIRCA et al., 2021). A homeostase tiol-dissulfeto é um parâmetro indicativo de EO, e desempenha um importante papel na patogênese de vários distúrbios clínicos, incluindo a patogênese da COVID-19 (KALEM et al., 2021).

Nesse sentido, foi observado um aumento nos níveis de PSH e NPSH no grupo de pacientes não-UTI, levantando-se a hipótese de que este processo possa estar relacionado a

uma resposta rápida do organismo a entrada do vírus e seu processo inflamatório, levando a um aumento destas defesas antioxidantes (EREL *et al.*, 2021; TAY *et al.*, 2020).

O estudo constatou também, uma diminuição nos níveis de NPSH e PSH no grupo de pacientes UTI, algo que pode estar ligado ao prolongamento do processo inflamatório, em concomitância à possíveis pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV), sepse, SARA e/ou outras complicações que debilitam o organismo e o impossibilitam de produzir defesas antioxidantes a longo prazo (OLIVEIRA, 2019; DAGCIOGLU *et al.*, 2021).

Como supracitado, estudos indicam que o aumento de espécies reativas contribuem para o agravamento da COVID-19, nesse sentido, o uso de antioxidantes poderia atenuar o quadro de lesão celular ocasionado pelo EO, gerando uma melhora no o desfecho clínico. Sendo que, os dois principais danos estudados são os macromoleculares teciduais e o da interrupção dos circuitos tiol redox executados especialmente pela glutatona (CARVALHO *et al.*, 2021).

Atualmente, sabe-se que a glutatona atua como um abundante antioxidante e que a manutenção do equilíbrio dissulfeto-tiol, que é um aspecto importante na entrada viral, reatividade viral e fusão viral (SUHAIL *et al.*, 2020). Biswas, Chida e Rahman (2006) explicam que a glutatona fornece à célula um ambiente redutor, além de manter as proteínas em um estado reduzido. Medicamentos à base de tiol podem ser incluídos entre as possíveis estratégias tanto na prevenção quanto na terapia do COVID-19 (METE *et al.*, 2021). Recentemente, os pesquisadores se concentraram no uso de agentes contendo tiol, como glutatona, N-acetilcisteína e ácido alfa-lipóico no tratamento de pacientes com COVID-19 para reduzir a extensão do dano oxidativo o que vem mostrando resultados promissores (ÇAKIRCA *et al.*, 2021).

Os estudos de Bartolini *et al.* (2021) obtiveram resultados contrários ao deste estudo, onde os níveis de tióis eram maiores nos grupos de pacientes internados em UTI, porém, o estudo também sugere o uso da Glutatona como estratégia de reposição antioxidante e de efeito antiviral.

O estudo de Mete *et al.*, 2021, analisou os efeitos da terapia medicamentosa antiviral na dinâmica de homeostase tiol/dissulfeto em pacientes com COVID-19. A partir disso, o estudo constatou que os níveis médios de tiol total e nativo pré-tratamento iniciais (primeiras 24 horas) com antivirais foram significativamente inferiores aos valores pós-tratamento (após 15 dias).

Os achados deste trabalho reforçam o papel do EO com a patogênese e gravidade da infecção em pacientes COVID-19. Estudos sugerem que a inibição do EO nos estágios

iniciais da infecção viral pode inibir a ligação de proteína viral nas células hospedeiras e atenuar a progressão da doença para casos graves (METE,2021). Nesse sentido, o monitoramento dos biomarcadores de EO em pacientes COVID-19 torna-se importante no manejo clínico da doença. A aplicação de terapia com antioxidantes pode ser útil como uma abordagem promissora para reduzir o estresse oxidativo e as complicações associadas às infecções virais. No entanto, mais experimentos são necessários para revelar os efeitos potenciais dessas abordagens terapêuticas e para determinar o tempo de início dos efeitos antioxidantes e sua dose eficaz, de acordo com a necessidade de cada paciente.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a ação dos marcadores pró oxidantes e antioxidantes enzimáticos no organismo de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Os dados encontrados no estudo são concomitantes aos citados na literatura científica, uma vez que os níveis de EO mostraram-se aumentados conforme a gravidade dos sintomas dos pacientes em comparação ao grupo controle.

Esses resultados sugerem fortemente a ação do EO perante a infecção por SARS-CoV-2, uma vez que este é capaz de promover um ambiente pró inflamatório que contribui para uma pior prognóstico dos pacientes.

É importante salientar a relevância deste estudo para a área da enfermagem, uma vez que a atuação do enfermeiro está fortemente ligada ao combate da disseminação do vírus e assistência aos pacientes infectados. Esses resultados podem auxiliam na formulação de novos métodos terapêutico farmacológicos que diminuam a gravidade dos sintomas, tempo de internação e consequente melhora no prognóstico aos indivíduos infectados e com sintomas de pós-covid.

Ademais, no que tange o tema descrito, é possível determinar atividades relacionadas com todas as dimensões da enfermagem. Na dimensão assistencial o conhecimento sobre o SARS-CoV-2, seu modo de transmissão, sintomas e fatores agravantes é de suma importância na atenção primária, secundária e/ou terciária, considerando o alto fluxo de usuários que ainda, apesar das constantes estratégias de vacinação entram em contato com o vírus.

Em relação a dimensão gerencial, é importante ressaltar que a gestão e gerenciamento do cuidado envolvem as principais questões de saúde, podendo abranger a infecção por SARS-CoV-2.

No tocante às dimensões de ensino, pesquisa e política o tema é igualmente relevante, uma vez que a atuação na enfermagem está intrinsecamente ligada a realização de ações de educação e promoção em saúde, além de pesquisar sobre a temática visando a maior qualificação dos atendimentos e obtenção de conhecimento que contribua com a criação de novas políticas públicas de saúde.

REFERÊNCIAS

- ALAM, Mohammad Shah; CZAJKOWSKY, Daniel M.. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, [S.L.], v. 63, p. 44-57, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.001>.
- ARRUDA, Daniela Évilla Gomes *et al.* Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. **Comunicação em Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 31, n. 03, p. 79–88, 2021.
- ARVINTE, Cristian; SINGH, Maharaj; MARIK, Paul E.. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: a pilot study. **Medicine In Drug Discovery**, [S.L.], v. 8, p. 1-4, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROMES METABÓLICAS- ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 06 dez. 2022.
- BARTOLINI, Desirée *et al.* SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. **Redox Biology**, [S.L.], v. 45, p. 1-10, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2021.102041>.
- BELASCO, Angélica Gonçalves Silva *et al.* Coronavírus 2020. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 1-2, mar. 2020.
- BELTRÁN-GARCÍA, Jesús *et al.* Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. **Antioxidants**, [S.L.], v. 9, n. 10, p.1-20, set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9100936>.
- BIOQUIMICA BRASIL. **SARS-CoV-2: Um olhar bioquímico à pandemia**. Disponível em: <https://bioquimicabrasil.com/2020/05/18/2247/>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- BISWAS, Saibal; CHIDA, Asiya Seema; RAHMAN, Irfan. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 71, n. 5, p. 551-564, fev. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2005.10.044>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é a Covid-19?**. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>. Acesso em: 20 jul. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Especializada**. 1. ed. Brasília: 2020. Disponível

em:

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sintomas**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>. 2021b. Acesso em: 25 jan. 2022.

ÇAKĐRCA, Gökhan *et al.* Thiol level and total oxidant/antioxidant status in patients with COVID-19 infection. **Irish Journal Of Medical Science (1971 -)**, [S.L.], v. 191, n. 4, p. 1925-1930, 1 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-021-02743-8>.

CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, Noemí *et al.* Use of Antioxidants for the Neuro-Therapeutic Management of COVID-19. **Antioxidants**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 971, 17 jun. 2021.

CARR, Anitra; MAGGINI, Silvia. Vitamin C and Immune Function. **Nutrients**, [S.L.], v. 9, n. 11, p.1-25, nov. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9111211>.

CARVALHO, Matheus Grilo de Oliveira *et al.* Pharmacological and toxicological evaluation of the N-acetylcysteine in clinical management of COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 131-147, abr. 2021. Revista Brasileira de Analises Clinicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.202100960>.

CECCHINI, Rubens; CECCHINI, Alessandra Lourenço. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. **Medical Hypotheses**, [S.L.], v. 143, p. 110-102, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102>.

CHISCANO-CAMÓN, Luis *et al.* Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-3, ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03249-y>.

DAGCIOGLU, Basri Furkan *et al.* Thiol levels in mild or moderate COVID-19 patients: a comparison of variant and classic covid :19 cases. **International Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 75, n. 11, p. 1-6, 29 ago. 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14753>.

DELGADO-ROCHE, Livan; MESTA, Fernando. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. **Archives Of Medical Research**, [S.L.], v. 51, n. 5, p. 384-387, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>.

DELVES, P.; MARTIN, S.J; BURTON, D.R.; ROITT, I.M. **Fundamentos de Imunologia**. 12ª Edição – São Paulo: Guanabara Koogan. 2013.

ELLMAN, George L. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 70–77, maio. 1959. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6).

EREL, Özcan *et al.* A sensitive indicator for the severity of COVID-19: thiol. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 921-928, 28 jun. 2021. The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK-ULAKBIM) - DIGITAL COMMONS JOURNALS. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2011-139>.

FAN, Jeane. **Efeito da suplementação de eriocitrina no perfil lipídico, capacidade antioxidante e peroxidação lipídica em indivíduos com pré-diabetes**. 2021. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araranguá, 2021.

FIGUEIREDO, Sônia Aparecida; PAULA, Fernanda Borges de Araújo. Diagnóstico da COVID-19 em laboratórios de análises clínicas. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-12, 13 jan. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.25286>.

GRANT, William B. *et al.* Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 4, p.1-19, abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>.

HIEDRA, Raul *et al.* The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 1259-1261, 1 ago. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>.

HOLFORD, Patrick *et al.* Vitamin C—An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 12, p.1-17, 7 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123760>.

JACQUES-SILVA, M. C.; NOGUEIRA, C. W.; BROCH, L. C.; ROCHA, J. B. T. Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in brain of mice. **Pharmacology Toxicology**. v. 88, n. 3, p. 119-125, 2001.

JAIN, Sushil K. *et al.* The potential link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 161, p. 84-91, dez. 2020. Elsevier BV.

KADER, Rafael Lopes *et al.* Perfil da Covid-19 em indivíduos com sobrepeso/obesidade em hospital terciário. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, n.1 p. 1-2, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101810>.

KALEM, Ayse Kaya *et al.* A useful and sensitive marker in the prediction of COVID-19 and disease severity: thiol. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 166, p. 11-17, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.009>.

KARKHANEI, B. *et al.* Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with covid-19. **New Microbes And New Infections**, [S.L.], v. 42, p.1-8, jul. 2021. Elsevier BV.

KELES, E.s. *et al.* Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. **New Microbes And New Infections**, [S.L.], v. 36, p. 1-5, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100723>.

KHOMICH, Olga *et al.* Redox Biology of Respiratory Viral Infections. **Viruses**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1-27, jul. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v10080392>.

KOCH, Mariana Schechtel *et al.* ASPECTOS GERAIS DA MIELOPEROXIDASE E SEU ENVOLVIMENTO EM DOENÇAS: uma breve revisão / general aspects of myeloperoxidase and its involvement in diseases. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 28677-28691, 2021. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n3-536>.

KOCH, Mariana Schechtel *et al.* Aspectos gerais da mieloperoxidase e seus desenvolvimento em doenças: uma breve revisão / general aspects of myeloperoxidase and its involvement in diseases. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 28677-28691, 2021. Brazilian Journal of Development.

LIU, Yang *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 656-657, jun. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30232-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30232-2).

MINGOTI, Maiqueli Eduarda Dama *et al.* Covid-19, Estresse Oxidativo e Neuroinflamação na Rota da Depressão. In: II SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL, 2., 2021, Chapecó. **Anais [...]**. Chapecó: Uffs, 2021. p. 1-4

MARTÍN-FERNÁNDEZ, Marta *et al.* Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. **Redox Biology**, [S.L.], v. 48, n. 8, p. 1-7, dez. 2021. Elsevier BV.

MEHRI, Fereshteh *et al.* Changes in oxidative markers in COVID-19 patients. **Archives Of Medical Research**, [S.L.], v. 52, n. 8, p. 843-849, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.06.004>.

METE, Ayşe Özlem *et al.* Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 7, n. 90, p. 1-5, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174306>.

MURPHY, K. **Imunobiologia de Janeway**. 8ª Edição. Editora ARTMED, 2014.

NAZARÉ, Kelvyn Alves *et al.* Relação entre a infecção pela SARS CoV 2 e a inflamação acentuada e um fator agravante no COVID -19. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, Muriaé, v. 36, n.1, p.46-52, set. 2021.

OHKAWA H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric

acid reaction. **Anal Biochem.** [S.L.], v. 95, n. 2, p. 51-358. 1958.

OLIVEIRA, Filipe Rodolfo Moreira Borges de. **Influência do ambiente redox em parâmetros inflamatórios da pneumosepse.** 2019. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

OPAS. **Histórico da pandemia de COVID-19.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 14 jul. 2022.

OUR WORLD IN DATA. **Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people.** Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. Acesso em: 05 mar. 2022.

PÁNICO, Pablo; OSTROSKY-WEGMAN, Patricia; SALAZAR, Ana María. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage. **Mutation Research/Reviews In Mutation Research**, [S.L.], v. 789, p.2-8, jan. 2022. Elsevier BV.

PEDROSA, Lucia F.C.; BARROS, Acsa N.A.B.; LEITE-LAIS, Lucia. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: a narrative review. **Clinical Nutrition Espen**, [S.L.], v. 47, p. 9-27, fev. 2022. Elsevier BV.

PINCEMAIL, Joël *et al.* Oxidative Stress Status in COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for Severe Pneumonia. A Pilot Study. **Antioxidants**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 1-12, 7 fev. 2021.

PREVEDELLO, Maiara Trindade *et al.* Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura /antioxidantes and their relationship with free radicals, and chronic non communicable diseases. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 552-558, 7 jun. 2021. South Florida Publishing LLC.

PROSDOCIMI, Francisco; FARIAS, Sávio Torres de. Vírus: reinterpretando sua história natural e sua importância ecológica. **Revista Heliuss**, Sobral, v. 3, n. 3, p. 1792-1811, jul. 2020.

REIS, Ronielli Cardoso *et al.* Compostos bioativos e atividade antioxidante de variedades melhoradas de mamão. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 45, n. 11, p. 2076-2081, nov. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

RICHARDSON, Safiya *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **Jama**, [S.L.], v. 323, n. 20, p. 20-52, maio. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

ROVANI, Samyra Soligo. **Parâmetros antropométricos e laboratoriais de pacientes com Covid-19 internados em unidade de terapia intensiva.** 2022. 40 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, 2022.

SANTOS, Paloma Stephany Andrade *et al.* Perfil epidemiológico da mortalidade de pacientes internados por Covid-19 na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário.

Brazilian Journal Of Development, [S.L.], v. 5, n. 7, p. 45981-45992, 2021.

SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "Vírus"; **Brasil Escola**. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/virus-2.htm>. Acesso em 20 de julho de 2022.

SIDARTA-OLIVEIRA, Davi *et al.* SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin–kallikrein, renin–angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-19, 11 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annuaeview of BI Riochemistry**, v. 86, p. 715–748, 2018.

SILVA, Gilnei Bruno *et al.* High levels of extracellular ATP lead to different inflammatory responses in COVID-19 patients according to the severity. **Journal Of Molecular Medicine**, [S.L.], v. 100, n. 4, p. 645-663, 2022.

SILVA, Giordana Maronezzi da *et al.* Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, [S.L.], v. 34, p. 1-9, dez. 2021. **Acta Paulista de Enfermagem**. <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2021ar02321>.

SILVA, Lisandra Mikaely Barboza da *et al.* Influência da suplementação de micronutrientes em pacientes com COVID-19. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 1-11, mar. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27601>.

SIMAS, Luisa Amábile Wolpe; GRANZOTI, Rodrigo Otávio; PORSCH, Leticia. Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal Of Natural Sciences**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 80-85, maio. 2019. Brazilian Journal of Natural Sciences. <http://dx.doi.org/10.31415/bjns.v2i2.53>.

SIRAKI, Arno G. The many roles of myeloperoxidase: from inflammation and immunity to biomarkers, drug metabolism and drug discovery. **Redox Biology**, [S.L.], v. 46, p. 2-13, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2021>.

SOARES, Esthefani Lettnin; MENA, Rahyane; COLPO, Ana. Estresse oxidativo tem papel central na gênese de doenças crônicas. In: CONGREGA URCAMP, 17., 2021, [S.L.]. **Anais [...]**. [S.L.]: Open Journal Systems, 2021. p. 184-190.

SOUZA, Alieni Bitencourt de *et al.* Perfil dos Pacientes com Covid-19 e relação dos antioxidantes vitamina C e grupamentos tióis com gravidade da doença. In: CONGRESSO INTERNACIONAL EM SAÚDE, 8., 2021, [S.L.]. **Anais [...]**. [S.L.]: Fapergs, 2021. p. 1-3.

SUHAIL, Shanzay *et al.* Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: a review. **The Protein Journal**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 644-656, out. 2020.

TAY, Matthew Zirui *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 20, n.1, p. 363-374, 2020.

TRUJILLO-MAYOL, Igor *et al.* Western Dietary Pattern Antioxidant Intakes and Oxidative Stress: importance during the sars-cov-2/covid-19 pandemic. **Advances In Nutrition**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 670-681, maio. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmaa171>.

UELAND, Thor *et al.* Elevated plasma sTIM-3 levels in patients with severe COVID-19. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 147, n. 1, p. 92-98, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.007>.

VELLOSA, José Carlos Rebuglio *et al.* Estresse Oxidativo: uma introdução ao estado da arte / oxidative stress. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 10152-10168, 2021. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n1-688>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard**. 2020. Disponível em : <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 14 jul. 2022.

XING, Yaru *et al.* Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: an ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, [S.L.], v. 196, p.1-7, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113927>.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 607-613, jun. 2020. Elsevier BV.

YILDIZ, Hanifi *et al.* Analysis of endogenous oxidative damage markers and association with pulmonary involvement severity in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. **Infectious Diseases Now**, [S.L.], v. 51, n. 5, p. 429-434, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2021.06.302>.

ZATTI, Pedro Henrique; FERLITO, João Vitor; BRANCO, Catia dos Santos. Estudo do papel do estresse oxidativo e dos antioxidantes na infecção por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1-16, jun. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31346>

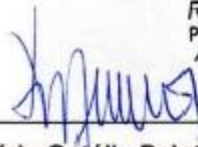
ANEXO A - Carta de aceite para realização do projeto guarda chuva no Hospital Regional do Oeste

Criciúma, 08 de julho de 2020.

CARTA DE ACEITE

Declaramos, para os devidos fins que se fizerem necessários, que concordamos em disponibilizar o Hospital Regional do Oeste localizado na Rua Florianópolis, 1448 E. Bairro Santa Maria. Chapecó/SC 89812-021, para o desenvolvimento da pesquisa intitulada **"INVESTIGAÇÃO DE MARCADORES NEUROINFLAMATÓRIOS E DE DANO NEURONAL E SUAS RELAÇÕES COM TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM SUJEITOS POSITIVOS PARA COVID-19"** sob a responsabilidade do professor(a) responsável Gislaine Zilli Réus pelo período de execução previsto no referido projeto.

Rogério Getúlio Delatorre
Presidente Diretoria Executiva
Associação Hospitalar Lenoir
Vargas Ferreira



Rogério Getúlio Delatorre

Presidente da Associação Lenoir Vargas Ferreira

ANEXO B - Termo de consentimento livre esclarecido

Título da Pesquisa: Biomarcadores de Estresse Oxidativo em Pacientes Infectados pelo SARS-CoV-2.

Objetivo: Avaliar os níveis de biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentam sintomas moderados e graves da doença em comparação ao grupo controle.

Período da coleta de dados:

Tempo estimado da coleta: 40 minutos

Local da Coleta: Hospital Regional do Oeste (UTI Geral e Clínica Médica), Reitoria da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Pesquisadores/ Orientadores: Margarete Dulce Bagatini

Alana Patrícia da Silva

Sabine De Rocco Donassolo

Como convidado (a), para participar voluntariamente da pesquisa acima intitulada e aceitado participar do estudo declaro que;

Poderei desistir a qualquer momento, bastando informar minha decisão diretamente ao pesquisador responsável ou à pessoa que está efetuando a pesquisa.

Por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, não haverá nenhuma remuneração, bem como não terei despesas para com a mesma. No entanto, fui orientado (a) da garantia de ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS 466/2012, foi garantido a mim (participante da pesquisa) e ao meu acompanhante (quando necessário) o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte, alimentação e hospedagem (quando necessário) nos dias que for necessária minha presença para consulta e exames.

Foi expresso de modo claro e afirmativo o direito de assistência integral gratuita devido a danos/diretos/indiretos e imediatos/tardios pelo tempo que for necessário a mim (participante da pesquisa), garantido pelo(a) pesquisador(a) responsável (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Estou ciente da garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Item IV. 3.h, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Os dados referentes a mim serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução CNS nº 466 de 2012- Conselho Nacional de Saúde- podendo eu solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Estou ciente também que os resultados desta pesquisa serão publicados em periódicos e eventos científicos. Os indivíduos da pesquisa serão convidados a participar dos eventos. Destacamos que os resultados divulgados serão do coletivo dos participantes, sem menção a qualquer dado individual.

Após as análises previstas nesta pesquisa, os materiais coletados serão armazenados em biorrepositórios da UFFS, sob guarda dos pesquisadores responsáveis. A utilização destes materiais para novas análises somente será realizada após nova consulta ao CEP da instituição com o consentimento de cada participante.

Para tanto, fui esclarecido(a) também sobre os procedimentos, riscos e benefícios a saber:

DETALHES DOS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA

Será realizada uma coleta de sangue da veia do antebraço (esquerdo ou direito) por um profissional habilitado.

RISCOS

Há risco de perda de confidencialidade e este risco será amenizado pelo comprometimento dos pesquisadores em manter a privacidade dos dados pessoais dos participantes da pesquisa.

Os entrevistados podem se sentir desconfortáveis durante a coleta de amostra sanguínea, além do surgimento de um pequeno hematoma local, ambos transitórios. O risco de infecção é mínimo e serão minimizados com a coleta sendo realizada por profissionais da Enfermagem e Farmacêuticos da UFFS, além da aplicação do protocolo de segurança preconizado pela OMS. Será oferecido um lanche para evitar o desconforto após o procedimento. Existe também o risco de ter dificuldade em atingir o “n” previsto para o recrutamento conforme o cálculo estatístico, pois os pacientes podem se negar a participar da pesquisa devido a exigência da coleta sanguínea. Além disso, muitos voluntários podem ser perdidos pois se enquadram nos critérios de exclusão.

BENEFÍCIOS

Os indivíduos participantes da pesquisa serão voluntários e não terão qualquer ganho financeiro ou de atendimento do profissional da área da saúde. No entanto, serão ressarcidos os custos com transporte dos participantes. A pesquisa de dados gerais e das bases biológicas

servirá de subsídio para o atendimento do comportamento da nova doença COVID-19 na população da região sul do Brasil. Será salientada para os participantes a importância de sua participação na pesquisa e tratará a possibilidade de busca de soluções para o tratamento e entendimento do curso da COVID-19.

Declaro ainda, que tive tempo adequado para poder refletir sobre minha participação na pesquisa, consultando, se necessário, meus familiares ou outras pessoas que possam me ajudar na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a Resolução CNS nº 466 de 2012.

Diante de tudo o que até agora fora demonstrado, declaro que todos os procedimentos metodológicos e os possíveis riscos, detalhados acima, bem como minhas dúvidas foram devidamente esclarecidos, sendo que, para tanto, formou ao final da presente declaração, em duas vias de igual teor e forma, ficando na posse de uma e outra sido entregue ao (á) pesquisador(a) responsável (o presente documento será obrigatoriamente assinado na última página e rubricado em todas as páginas pelo(a) pesquisador(a) responsável/pessoa ela(a) delegada e pelo(a) participante /responsável legal).

Em caso de dúvidas, sugestões e/ou emergências relacionadas à pesquisa, favor entrar em contato com o (a) pesquisador (a) Margarete Dulce Bagatini pelo telefone (49) 9919-4832.

Em caso de denúncias favor entrar em contato com o Comitê de Ética-CEP/UFGS pelo email cep.ufgs@ufgs.edu.br ou através do telefone (49) 2049-3745.

O Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos (CEP) da UFGS pronuncia-se no aspecto ético, sobre todos os trabalhos de pesquisa realizados, envolvendo seres humanos. Para que a ética se faça presente, o CEP/UFGS revisa todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos. Cabe ao CEP/UFGS a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética e da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes das referidas pesquisas. O CEP/UFGS também tem o papel consultivo e educativo de forma a fomentar a reflexão em torno da ética na ciência bem como a atribuição de receber denúncias e requerer sua apuração.

Voluntário/Participante

Assinatura

Nome: _____

CPF: _____

Professor Responsável pela Pesquisa

Assinatura:

Nome: Margarete Dulce Bagatini

CPF: _____

ANEXO C - Questionário de pesquisa

Nome Completo:		
Setor de internação/ número de prontuário:		
Idade:	Sexo:	Raça:
Peso:	Altura:	IMC:
Fator Sanguíneo:		
Possui alguma Doença de Base (Diabetes, Hipertensão, Asma, Obesidade, Tabagismo, Câncer, etc) ? Se sim, qual?		
Alguém da família teve COVID-19? Quem é, e como foi a evolução? Precisou de internação hospitalar?		
Estava utilizando medicamentos para tratamento precoce? Se sim, quais?		