



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E SAÚDE- PPGCS**

AISLAN ERICK PEREIRA DE SOUSA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM SUCO DE UVA COMO
TRATAMENTO ADJUVANTE SOBRE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA,
FORÇA E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM COVID- 19**

**TERESINA-PI
2021**

AISLAN ERICK PEREIRA DE SOUSA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM SUCO DE UVA COMO
TRATAMENTO ADJUVANTE SOBRE INFLAMAÇÃO
SISTÊMICA, FORÇA E ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM COVID- 19**

Dissertação de mestrado apresentado como requisito de aprovação no curso de Mestrado em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí sob a orientação do Prof^o Doutor Marcos Antônio Pereira Dos Santos

Linha de Pesquisa: Investigação para diagnóstico em saúde

Orientador: Prof^o Doutor Marcos Antônio Pereira dos Santos.

**TERESINA-PI
2021**

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Serviço de Processamento Técnico

S725e Sousa, Aislan Erick Pereira de.
Efeito da suplementação com suco de uva como tratamento adjuvante sobre inflamação sistêmica, força e estresse oxidativo em pacientes hospitalizados com COVID- 19 / Aislan Erick Pereira de Sousa. -- Teresina, 2021.

77 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Marcos Antônio Pereira dos Santos.

Bibliografia

1. COVID-19. 2. Resveratrol. 3. Inflamação. 4. Estresse oxidativo. 5. Força muscular. I. Santos, Marcos Antônio Pereira dos. II. Título.

CDD 613.2

AISLAN ERICK PEREIRA DE SOUSA

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM SUCO DE UVA COMO TRATAMENTO
ADJUVANTE SOBRE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA, FORÇA E ESTRESSE
OXIDATIVO EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID- 19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí para obtenção do título de mestre em Ciências e Saúde

Linha de Pesquisa: Investigação para diagnóstico em saúde

Aprovada em __/____/____

Banca examinadora:

Presidente: Prof^o Doutor Marcos Antônio Pereirados Santos - UFPI

1^o Examinador: Prof^a Dr^a Glêbia Alexa Cardoso - UERN

2^o Examinador: Prof^a Dr^a Clarissa Romero Teixeira - FIOCRUZ-CE

Examinador Suplente: Prof^o Doutor José Arimateia Dantas Lopes - UFPI

“Meu filho, o mundo é difícil. Você não vai encontrar um rio de leite com as beiradas de cuscuz em cada esquina como em sua casa”

Ademar Pereira de Sousa
Meu pai.

AGRADECIMENTOS

À Deus, primeiramente, por ter me dado forças para suportar o pior momento da minha vida e prosseguir com essa jornada tão árdua;

À minha esposa, Rayane Teresa e aos meus filhos, Miguel Heitor e Gael Magalhães que sempre me incentivaram e acreditaram em mim, mesmo nas horas mais difíceis, além de compreenderem a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização desse trabalho, sem vocês não teria conseguido. Sempre vou amá-los incondicionalmente;

Ao meu saudoso Pai, Ademar Pereira (in memoriam), que me ensinou através do exemplo, sempre acreditou no meu potencial e com certeza estar muito feliz por mais esta conquista;

À minha mãe, Rosimaria Brito, que apesar de toda dor conseguiu transmitir sua força e incentivo para todos nós;

Às minhas irmãs Rosa Kélia, Aléssia Maria e Daiane Pereira por todo carinho, amor e força e dedicação. Aos meus sobrinhos Maria Clara, Ruan Artur e Ayra Rosa que de alguma forma contribuíram para que este sonho se tornasse realidade;

À minha sogra, Tais Angélica e Sogro Francisco Eduardo, por sempre estarem dispostos a ajudar. Aos cunhados Ranyel Alisson e Francisco Ramos que nunca negaram apoio nessa trajetória;

Ao meu amigo Bruno Viana e ao grupo NEFADS pelo incentivo e apoio na busca de mais conhecimentos;

A toda equipe da unidade de reabilitação, “dos postos” e do “setor Covid”, do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí - HU-UFPI, pois sempre estavam dispostos a ajudar com concelhos, incentivo e apoio no decorrer desse trabalho;

Às equipes do laboratório de análise clínicas, de nutrição clínica e de produção do HU-UFPI pela ajuda na execução deste trabalho;

Aos amigos da turma de mestrado que ajudaram a concluir com êxito o curso, minimizando as dificuldades nas disciplinas obrigatórias;

À universidade Federal do Piauí e aos docentes e funcionários do programa de pós-graduação de ciências e saúde pela dedicação e empenho em tornar esse curso cada vez melhor;

Ao professor Doutor Alexandre Sérgio, aos professores Doutores Regis Gomes

e Guilherme Werneck pela disponibilidade em ajudar-me com a análise dos dados; À Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ) pelo apoio na confecção e publicação do artigo fruto desse trabalho;

Às professoras Doutoras Glêbia Alexa e Clarissa Romero por aceitarem participar da banca e terem contribuído de forma decisiva na conclusão deste trabalho;

Ao meu orientador Prof^o Doutor Marcos Antônio Pereira dos Santos, obrigado pelo apoio, incentivo e paciência. “Né meu anjo”;

A todos os meus primos, primas e amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

SOUSA, Aislan Erick P. De. **Efeito da Suplementação com Suco de Uva como Tratamento Adjuvante Sobre a Inflamação Sistêmica, Força e Estress Oxidativo em Pacientes Hospitalizados com COVID- 19.** 2021. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências e Saúde, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

INTRODUÇÃO: Em dezembro de 2019 surgiu na China, um vírus que causa a doença COVID-19. Provoca inflamação sistêmica, falência de múltiplos órgãos e morte. O suco de uva é potencialmente anti-inflamatório e anti-oxidante, devido principalmente ao resveratrol no qual pode melhorar o estado metabólico de pacientes com COVID-19. **OBJETIVO:** Avaliar o efeito da suplementação do suco de uva tinto integral na inflamação sistêmica, na força e no estresse oxidativo em pacientes hospitalizados com a COVID-19. **METODOLOGIA:** Ensaio clínico controlado com 36 pacientes, acometidos pela COVID-19, de ambos os sexos e maiores de 18 anos, randomizados, na qual, dezesseis (16) pacientes fizeram parte do grupo controle (GC) e vinte (20) pacientes do grupo tratado com suco de uva (GSU). Os pacientes do grupo experimental receberam 10 ml/kg de peso corporal de suco de uva por dia durante o período de internação. Foram aplicados questionários, teste de força com dinamômetro e coletas sanguíneas antes e após a intervenção, para análises de parâmetros hemodinâmicos, imunorregulação, inflamação sistêmica, força, marcadores da função renal e estress oxidativo. Teste de ANOVA two -Way para medidas repetidas foram realizados para comparar o efeito do suco de uva nas variáveis do estudo, além da análise multivariada por meio da regressão linear múltipla. Adotou-se o nível de significância $p \leq 0,05$. **RESULTADOS:** Diminuição no tempo de internação GC $9,94 \pm 5,698$ vs GSU $6,85 \pm 3,167$ ($p= 0,047^*$), redução no nível do marcador inflamatório PCR, GC $85,38 \pm 66,133$ vs $56,51 \pm 73,294$, GSU $57,66 \pm 56,386$ vs $16,35 \pm 26,818$. Aumento de 3.01 kgf no teste FPPMD 3 e de 2.11 kgf no teste FPPMND 3 **CONCLUSÃO:** A suplementação com suco de uva foi capaz de melhorar parâmetros como redução do tempo de internação, diminuição da inflamação e aumento da força em pacientes internados com COVID-19.

Palavras – chave: COVID-19, resveratrol, inflamação, estress oxidativo, força muscular.

ABSTRACT

SOUSA, Aislan Erick P. De. **Effect of Grape Juice Supplementation as an Adjuvant Treatment on Systemic Inflammation, Force and Oxidative Stress in Hospitalized Patients with COVID-19.** 2021. Dissertation (Masters) - Postgraduate Program in Science and Health, Federal University of Piauí, Teresina -PI.

INTRODUCTION: In December 2019, a virus that causes the disease COVID-19 appeared in China. It causes systemic inflammation, multiple organ failure and death. Grape juice is potentially anti-inflammatory and anti-oxidant, especially resveratrol which cannot improve the metabolic state of patients with COVID-19. **OBJECTIVE:** To evaluate the supplementation of red grape juice in systemic inflammation, strength, oxidative stress in patients hospitalized with COVID-19. **METHODOLOGY:** Randomized clinical trial with 36 patients affected by COVID-19, of both genders and over 18 years of age, in which sixteen (16) patients were part of the control group (CG) and twenty (20) patients of the group treated with grape juice (GSU). Patients in the experimental group received 10 ml/kg of body weight of grape juice daily during the hospital stay. Questionnaires, strength test with a dynamometer and blood samples taken before and after the intervention were used to analyze hemodynamic parameters, immunoregulation, systemic inflammation, strength, markers of renal function and oxidative stress. Two-way ANOVA test for repeated measures were performed to compare the effect of grape juice on the study variables, in addition to multivariate analysis using multiple linear regression. The significance level of $p < 0.05$ was adopted. **RESULTS:** Decrease in hospital stay GC $9.94 + 5.698$ vs GSU $6.85 + 3167$ ($p = 0.047 *$), reduction in the level of the inflammatory marker PCR, GC $85.38 + 66.133$ vs $56.51 + 73,294$, GSU $57, 66 + 56,386$ vs $16.35 + 26,818$. Increase of 3.01 kgf in the FPPMD 3 test and 2.11 kgf in the FPPMND 3 test **CONCLUSION:** Grape juice supplementation was able to improve parameters such as reduced length of stay, decreased inflammation and increased strength in patients hospitalized with covid- 19 .

Keywords: COVID-19, resveratrol, inflammation, oxidative stress, Muscle Strength.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO.	42
---------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - INFORMAÇÃO NUTRICIONAL DO SUCO UTILIZADO NA PESQUISA.....	41
TABELA 2 – APRESENTA AS CARACTERÍSTICAS OBSERVADAS NAS AMOSTRAS DOS GRPOS CONTROLE E GRUPO SUCO DE UVA.....	43
TABELA 3 – PARÂMETROS DE SAÚDE PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO COM SUCO DE UVA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19	44
TABELA 4 – ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO COM SUCO DE UVA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGHU-PI - Aplicativo de Gestão dos Hospitais Universitários- Piauí

BRIX - Escala Numérica que Mede a Quantidade de Sólidos Solúveis

CAEE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CAT – Catalase

CGE - equivalentes de cianidina-O-3-glucosídeo

CNO₂ – Catete Nasal de Oxigênio

DAC – Doença Arterial Coronariana

DH – Dieta Hiperlipídica

DM - Diabetes mellitus

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DP – Desvio Padrão

DRC – Doença Renal Crônica

ECA II – Enzima Conversora de Angiotensina 2

EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético

ELISA - Ensaio imunoabsorvente ligado a enzima

ENOS - Espécies reativas de nitrogênio

EROS - Espécies reativas de oxigênio

FCR- Frequência Cardíaca de Repouso

FPP – Força de Preensão Palmar

FPPMD - Força de Preensão Palmar Mão Dominante

FPPMND - Força de Preensão Palmar Mão Não Dominante

FWD - Dilatação Mediada pelo Fluxo

g – Unidade de Medida “Grama”

GAE - gálico equivalentes de ácido

GC - Grupo controle

GM-CSF - Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos

GSU - Grupo suco de uva

GPX - Glutathione Peroxidase

GR - Glutathione Redutase

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

HB - Hemoglobina

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

HU-UFPI – Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IF- γ – Interferon Gama

IGA - Imunoglobulina A

IGM - Imunoglobulina M

IGG - Imunoglobulina G

IL-4 - Interleucina 4

IL-5 - Interleucina 5

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

IMC - Índice de Massa Corporal

Kcal - Kilocaloria

Kgf – Kilograma Força

KJ - Kilojoule

LDL-c - Colesterol Lipoproteína de Baixa Densidade

LOG – Logarítimo

LTDA - Sociedade de Responsabilidade Limitada

MAPA – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento

MDA - Malodialdeido

MEC - Ministério da Educação e Cultura

MHC1 - Complexo Principal do Histocompatibilidade 1

MHC2 - Complexo Principal do Histocompatibilidade 2

mg - Miligramas

mg/dl - Miligramas por Decilitros

ml – Mililitros

mm/Hg – Milímetros de Mercúrio

MPO – Mieloperoxidase

N – Número da Amostra

NaNo₂ – Nitrito de Sódio

NF-KB - Factor Nuclear Kappa B

NO – Óxido Nítrico

O₂ - Oxigênio

OH - Hidroxila

OMS - Organização mundial da saúde

ONOO – Peroxinitrito

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAMP'S - Padrões moleculares associados a patógenos

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PCR - Proteína C reativa

PLAQ = Plaquetas

PPGCS - Programa de pós graduação em ciências e saúde

PROTEÍNA S – Proteína Spike

RL's – Radicais Livres

RNA - Ácido ribonucléico

RNL – Razão entre Neutrófilos e Linfócitos

R₀ - Número básico de reprodução

RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real

SARS-COV-2 - síndrome respiratória aguda grave – coronaviridae 2

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SOD - Superóxido dismutase

Spo2% - Porcentagem de Saturação Periférica de Oxigênio

SPSS - Statistical Packages for the Social Sciences

TBARS - Ácido tiobarbitúrico

TCD4+ - Linfócitos T CD4+

TCD8+ - Linfócitos T CD8+

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TH1 - células T helper 1

TH2 - Células T helper 2

TNF- Fator de Necrose Tumoral

μL – Microlitro

μmol - Micromol

VOC – Variante de Preocupação

WBC - Contagem Total de Leucócitos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	GERAL	18
2.2	ESPECÍFICOS.....	18
3	JUSTIFICATIVA	18
4	REFERENCIAL TEÓRICO	19
4.1	SARS-COV- 2 E A DOENÇA COVID – 19	19
4.2	RESPOSTA IMUNE	22
4.3	INFLAMAÇÃO	25
4.4	ESTRESSE OXIDATIVO	26
4.5	ALIMENTOS FUNCIONAIS	28
4.5.1	SUCO DE UVA	29
5	METODOLOGIA	33
5.1	ASPECTOS ÉTICOS	33
5.2	DESENHO DO ESTUDO	33
5.2.1	TIPO DE ESTUDO	33
5.2.2	PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	34
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
5.5	DIAGNÓSTICO DA COVID-19.....	35
5.6	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	35
5.7	INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	35
5.7.1	VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E ANTROPOMÉTRICAS	36
5.7.2	COLETA SANGUÍNEA.....	36
5.7.3	FREQUÊNCIA CARDÍACA, PRESSÃO ARTERIAL	36
5.7.4	FORÇA DE PREENSÃO PALMAR (FPP)	37
5.7.5	ANÁLISE BIOQUÍMICAS	37
5.7.6	CONTEÚDO FENÓLICO E ANTOCIANINAS MONOMÉRICAS	39
5.8	INTERVENÇÃO NUTRICIONAL	40
5.9	MEDIDAS DE RESULTADO.....	41
5.10	ANÁLISE DOS DADOS	41
6	RESULTADOS	42
7	DISCUSSÃO	51
8	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE	73
	ANEXO A	75
	ANEXO B	76

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus ou SARS-Cov-2 é o responsável pela COVID-19, doença que até 2021 infectou e matou mais de 4 milhões de pessoas ao redor do mundo. Trata-se de uma doença infecciosa, sistêmica, aguda e grave que pode ser mortal devido a danos alveolares e insuficiência respiratória progressiva, com uma taxa de letalidade que chegou a 5,8% em Wuham, China, a 0,7% no restante da China, sendo diferente em alguns outros países (ORSINI *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; ARAÚJO, L. *et al.*, 2020).

Para se ter uma estimativa do poder de infecção dos vírus, utiliza-se o R_0 (R-zero) que é epidemiologicamente definido como o número de pessoas que podem ser contaminadas por apenas um sujeito infectado. Em Wuham no início da epidemia foi estimado que o R_0 chegou entre 3,3-5,5 (CHEN, 2020).

Segundo a Organização Mundial de saúde (OMS) já foram registrados mais de 188 (cento e oitenta e oito) milhões de casos da COVID-19 e mais de 4 (quatro) milhões de mortes no mundo (OMS, 2021). No Brasil o número de casos confirmados já ultrapassou os 19 (dezenove) milhões e o número de mortes já alcançou mais de 530 (quinhentos e trinta) mil (BRASIL, 2021). Em todo Piauí já foram registrados mais de 300.000 (trezentos) mil casos e mais de 6 (seis) mil mortes, sendo a capital, Teresina, a cidade com maior número de casos e mortes, 101.999 (cento e um mil novecentos e noventa e nove) e 2.484 (dois mil oitocentos e oitenta e quatro) respectivamente (BRASIL, 2021).

Segundo Chen (2020), o sujeito pode apresentar sintomas de 1 a 14 dias após a infecção. Zhou *et. al.* (2020) afirma que entre os sintomas mais observados em pacientes de dois hospitais em Wuhan, China, estavam febre, tosse, produção de escarro e fadiga, além de baixa SpO₂ (saturação de oxigênio (SPO₂%)), queda na pressão arterial e diarreia (MINUSSI *et al.*, 2020; YUEN *et al.*, 2020).

O sequenciamento genético completo indica que o novo coronavírus é um betacoronavírus do mesmo subgênero do SARS-Cov (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus) e que os seus genes de ligação ao receptor e os receptores utilizados para a entrada nas células, a enzima conversora de angiotensina II (ECAII) também são semelhantes, daí, então, um grupo de estudo do coronavírus do comitê internacional de taxonomia de vírus propôs designá-lo de SARS-Cov-2 (SOUSA *et*

al., 2020; MINUSSI et al., 2020; CHEN, 2020; PESSOA et al., 2020).

Sendo uma doença sistêmica, afeta principalmente o trato respiratório superior e inferior, devido ao grande número de células epiteliais contendo receptores ECA II, mas podem, também, afetar outros sistemas, como por exemplo, os sistemas gastrointestinais e cardíaco (CHEN, 2020; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

Prognósticos ruins para a evolução da doença estão ligados a indivíduos mais idosos, pacientes que tenham comorbidades associadas como diabetes, hipertensão, obesidade e doenças coronarianas (STEIN, 2020; ZHOU et al,2020). Vale ressaltar que, várias dessas comorbidades são adquiridas por meio do estilo de vida inadequado como má alimentação e comportamento sedentário (MINUSSI et al., 2020). Diabetes, hipertensão e doenças cardíacas têm se mostrado um fator determinante no desfecho da COVID-19 (OLIVEIRA; MORAIS, 2020). Além disso, um fenômeno chamado de tempestade de citocinas em que o sistema imune lança uma resposta inflamatória exagerada parece estar ligada a casos graves de COVID-19 (HENDERSON et al., 2020; JOSE; MANUEL, 2020).

Outros fatores também contribuem para um desfecho ruim na doença, como, por exemplo, o estresse oxidativo. Segundo Dias e colaboradores (2020) a relação entre o vírus SARS-Cov-2 e o desequilíbrio entre o sistema oxidante e o sistema antioxidante parece inequívoco, pois, para os autores, o processo de estresse oxidativo, provocado pelo vírus, desempenha um papel crucial na produção de citocinas e inflamação favorecendo a replicação viral e manifestações da doença.

Outro fator é o tempo de permanência em hospitais que contribuem para baixa descarga mecânica, diminuição da atividade neuromuscular o que desencadeia um processo adaptativo da musculatura, provocando hipotrofia muscular, devido a um desbalanço entre a produção e a degradação protéica e apoptose das células musculares, favorecendo uma diminuição de massa muscular e de força (GREVE et al., 2020).

Por outro lado, é bem sabido que alguns nutrientes têm capacidade de melhorar o estado metabólico, sendo a uva, um dos alimentos com a maior concentração de polifenóis, um dos mais reconhecidos em estudos com populações com estado metabólico afetado, em termos de inflamação sistêmica, estresse oxidativo (diabéticos e hipertensos e cardiopatas) (BASSANESI; TOUGUINHA; SALVADOR, 2020; SOUZA; VIEIRA; PUTTI, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o efeito da suplementação do suco de uva tinto integral na inflamação sistêmica, força e estresse oxidativo em pacientes hospitalizados com a COVID-19.

2.2 ESPECÍFICOS

Caracterizar os pacientes acometidos pela COVID-19 nos aspectos sexo, idade, peso, índice de massa corporal (IMC), comorbidades, hábitos de vida;

Avaliar o efeito da suplementação com suco de uva nos aspectos tempo de internação, na imunorregulação, no marcador inflamatório, na função renal, na força e no estresse oxidativo;

Verificar os resultados das variáveis respostas ajustando com as variáveis de controle

3 JUSTIFICATIVA

Este trabalho justifica-se pela necessidade de submeter novas estratégias coadjuvantes de tratamento para pacientes acometidos pela COVID-19, na busca de melhores resultados no prognóstico de cura destes pacientes. O suco de uva e seus componentes, com ações comprovadamente anti-inflamatórias e anti-oxidantes podem auxiliar nesse tratamento.

Os resultados deste estudo fazem parte da importante busca da comunidade científica mundial para encontrar alguma intervenção que impeça ou minimize o agravamento da COVID-19 para níveis mais severos.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 SARS-COV- 2 E A DOENÇA COVID – 19

Em dezembro de 2019 surgiu na China, mais especificamente em Wuham província de Hubei, um surto de pneumonia de causa desconhecida, denominado, mais tarde, de síndrome respiratória aguda 2 grave (SARS - CoV – 2), nome dado pelo comitê internacional de taxonomia de vírus, ao novo vírus que causa a doença COVID -19. O SARS-CoV-2 é um Betacoronavírus capaz de infectar humanos, morcegos e animais selvagens, pertencentes à família *Coronaviridae*. Esse novo coronavírus possui uma estrutura composta por RNA positivo com projeções em sua superfície que lhe confere a aparência de uma coroa, foram descritos inicialmente em 1966 por Tyrell e Bynoe (DUARTE, 2020; DE MACEDO JUNIOR, 2020; YUEN et. al., 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Desde o seu surgimento, na China, a COVID-19, sigla que representa a abreviação do termo em inglês para “doença por coronavírus” (CORONAVÍRUS DISEASE 2019) (GASPAR; DOMINGUES; BARBOSA, 2020) vem espalhando-se ao redor do mundo, primeiro através do contato com carnes de animais silvestres, depois, com contaminação de pessoa para pessoa através de gotículas de saliva, secreções e excreções respiratórias disseminadas por espirros, tosses etc. (SOUSA et al, 2020).

A doença tem um alto poder de transmissão, visto que, pacientes assintomáticos podem se constituir em fontes de infecção, influenciando o sentido e o tamanho da epidemia, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarar que o surto da enfermidade, em curso, constitui uma emergência de saúde pública de importância internacional, chegando ao status de pandemia, em 11 de março de 2020. Segundo dados da OMS, a COVID-19 já matou mais de 4 (quatro) milhões de pessoas com mais de 216 países, áreas ou territórios afetados (OMS, 2020; COVID, CDC, TEAM, 2020; ARAÚJO et al, 2020).

A estrutura do vírus consiste de material genético ácido ribonucleico (RNA) (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020) recoberta por uma camada lipoproteica que o protege. Nessa camada, existem projeções de proteínas spike ou proteínas “S” que dão uma característica de coroa ao vírus (daí o nome coronavírus) (SOUSA et al., 2020)

O mecanismo de ação acontece da seguinte forma: Após o contato, o vírus se liga às células sadias do organismo, para tanto, utiliza-se da proteína spike ou proteína “S” encontradas em sua estrutura. Essas proteínas são as chaves da porta de entrada. Na membrana celular existe um receptor, a enzima conversora de angiotensina II (ECAII) que é a fechadura. Quando a proteína “S” do vírus encontra a ECAII a porta se abre e o vírus penetra na célula liberando todo seu material genético (BOECHAT; CHORA; DELGADO, 2020; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020). A célula, então, passa a trabalhar para o vírus, iniciando uma produção em massa de novos vírus. Com a produção, as células não suportam e acabam literalmente explodindo liberando os vírus recém produzidos para infecção de novas células (PESSOA et al., 2020; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020)

A doença possui um período inespecífico de incubação variando entre 4 a 14 dias, como afirma Araújo et al, 2020, “... tem-se observado que o período de incubação do vírus varia de 4 a 14 dias, sendo que a maioria dos casos ocorre nos primeiros quatro a cinco dias após a exposição”. Com o sujeito infectado, o vírus se liga às células sadias através da glicoproteína “S” presente em sua estrutura e da enzima conversora de angiotensina (ECA II) presente na composição das células, que segundo Sousa et al (2020) encontra-se em grande expressividade nas células pulmonares, além de células dos rins, coração, trato gastrointestinal e vasos sanguíneos. (PASCOAL et al., 2020).

Pelos sintomas, pode-se sugerir a infecção por COVID-19, e essa suspeita é confirmada com maior confiabilidade através da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR ou RT-qPCR), a qual é considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico da COVID-19. Este método baseia-se na análise de amostras de secreções respiratórias para identificação do gene alvo. Um segmento de RNA (ácido ribonucleico) do vírus SARS-CoV-2 é replicado e transformado em uma cópia de DNA para depois ser amplificado pela reação em cadeia de polimerase (PCR) e logo após identificado (WACKERHAGE et al, 2020; ARAÚJO-FILHO et al., 2020).

Existem vários protocolos validados no mundo que estabelecem processos de realização do RT-PCR tendo como alvo a detecção de diferentes genes, como por exemplo N (nucleoproteína), E (envelope), S (spike) e RdRP (RNA polimerase dependente de RNA) que são proteínas estruturais comuns aos coronavírus,

envolvidos em vários processos virais (BENRAHMA et al.,2020). No Brasil, utiliza-se o protocolo Charité/Berlim e a recomendação do Ministério da saúde é que o gene alvo seja o “E” pela sua maior sensibilidade (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020; BRITO et al,2020)

Infelizmente, pela alta demanda causada pela pandemia, a necessidade de profissionais especializados e equipamentos específicos, o RT-PCR se torna inviável para teste da população em massa, fazendo algumas empresas criarem uma alternativa para o diagnostico rápido do vírus baseados em anticorpos e antígenos (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020). Os chamados testes rápidos têm como alvo identificar anticorpos IgA, IgM e IgG por meio da técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sendo a sensibilidade maior na identificação de anticorpo IgA do que IgM em pacientes com COVID-19 com 92,7% contra 85,4% de resultado positivo, respectivamente. (DIAS et al., 2020).

Os testes rápidos apresentam uma sensibilidade muito menor em relação ao RT-PCR, pois, como possui relação direta com anticorpos, os mesmos podem aparecer somente após o 5º dia de infecção, além de ter resultados cruzados com outros vírus, porém, são importantes na identificação de pacientes que já foram infectados e tiveram sintomas leves, confirmação de doença prévia de COVID-19 e esclarecimentos diagnósticos. (DIAS et al., 2020; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020; WACKERHAGE et al, 2020).

A COVID-19 pode ser assintomática ou provocar uma série de sinais e sintomas, leves a graves. Cerca 80% a 85% não necessitam de hospitalização, porém, 15% a 20% dos pacientes mais graves necessitam de atendimento hospitalar por apresentarem dificuldades respiratórias e desses casos aproximadamente 5% necessitaram de tratamento e suporte ventilatório, principalmente os mais idosos e portadores de comorbidades (SOUSA et al, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Estes podem ser afetados por dispneia grave e hipoxemia que ocorrem aproximadamente em uma semana após o contato com o vírus, e podem, rapidamente, evoluir para aumento no número de leucócitos, aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas, síndrome da angústia respiratória aguda grave, sepse, falência de múltiplos órgãos, morte (AYLWARD; BRUCE (WHO); LIANG, 2020; GUO et al., 2020; OLIVEIRA; MORAIS, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020; LAUER et. al.,2020)

Segundo De Brito e colaboradores (2020) a doença COVID-19 pode ocorrer três estágios diferentes, são eles: estágio 1, fase assintomática na qual o vírus se encontra incubado e pode ser detectado ou não pelos testes; estágio 2, já apresentando alguns sintomas não graves; e estágio 3, período associado a sintomas respiratórios graves com altos níveis de carga viral. Existem trabalhos enfatizando um fenômeno chamado de “hipoxímia silenciosa” na qual os estágios 1 e 3 se confundem, devido o paciente se apresentar assintomático e ter níveis extremamente baixos de Saturaçã o de oxigênio (DE BRITO et al. 2020; JURNIOR; LOURENÇO, 2020; ALVES, 2020)

O SARS-Cov-2 tem a capacidade de sofrer mutações, resultando em múltiplas variantes que podem ter características diferentes em relação as suas cepas originais. Desde setembro de 2020, novos tipos de variantes do vírus causador da COVID-19 vem sendo descobertas, como a linhagem B.1.1.7 referida como variantes de preocupação (VOC) 202012/01, circulante no Reino Unido, com 17 mutações no genoma viral, principalmente na proteína “S” (spike). Essas mutações podem apresentar uma capacidade ligante maior, entre as proteínas “S” e os receptores de ACE2, aumentando a afinidade de ligação e conseqüentemente a entrada na célula. Outras variantes que surgiram foram a B.1.351 ou 501.Y.V2 detectada na África do sul em outubro de 2020 e a variante B.1.1.28 ou linhagem 501.Y.V3 ou P.1 detectada no Brasil, mais especificamente em Manaus, em dezembro de 2020 (CASCELLA et al., 2020)

Hoje, apesar dos avanços, sem precedentes, proporcionados pela comunidade científica na elaboração de vacinas e tratamentos adequados para a COVID-19, essas variantes ameaçam todo o trabalho realizado até aqui, sendo necessário a conscientização da população em geral nos cuidados, já bastantes difundidos, como higienização das mãos, uso de máscaras e distanciamento social, para evitar a disseminação do vírus evitando o surgimento de novas variantes.

4.2 RESPOSTA IMUNE

Constantemente o organismo é alvo de ataques de toda natureza, mas felizmente, o corpo humano é dotado de um sistema capaz de defendê-lo, chamado de sistema imune (VILAR et al.,2020; ALMEIDA et al, 2021; SPO2%TLER, 2017).

Este sistema é composto de duas principais linhas de defesa, a inata e adaptativa (FERREIRA et al.2019; MARQUESI; REIGOTA; DE OLIVEIRA BUENO,2018).

O sistema de defesa inato possui como defesas as barreiras físicas composta principalmente pela pele e mucosas dos tratos digestivos, urinário e respiratório (FREIRE, 2018). Quando essas barreiras são quebradas e o patógeno entra no corpo, este sistema atua rapidamente na condução de células fagocitárias (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos) para o local da lesão. Estas, por conseguinte, através de seus receptores altamente especializados, reconhecem facilmente os padrões moleculares associados a patógenos (PAMP'S) que não estão presentes em células de mamíferos, ativando diversos mecanismo de defesa, tais como a fagocitose, a liberação de proteínas inflamatórias e a secreção de citocinas e quimiocinas. (MULLER; DI BENEDETTO; PAWELER, 2019; SPO2%TLER,2017; CRUVINEL et al., 2010).

Na resposta adaptativa uma defesa mais especializada, específica, fica por conta do sistema adaptativo, através dos linfócitos B e linfócitos T (BIASEBETTI; RODRIGUES; MAZUR, 2018). Tais células atuam de forma mais específica, não generalizada, sendo responsáveis, também, pela defesa contra microrganismos intracelulares e extracelulares, imunidade celular e imunidade humoral respectivamente, além de gerar memória imunológica, afim de que, o organismo tenha uma resposta específica mais rápida e potente contra os invasores (MARQUESI; REIGOTA; DE OLIVEIRA BUENO, 2018; CHAGAS et al., 2019)

Os linfócitos T são responsáveis pela resposta imune celular através das células TCD4+ auxiliares e TCD8+ citotóxicas (ALVES: JUVENALI, 2020). As células TCD4+ auxiliam no recrutamento e ativação de linfoncitos B e linfócitos T CD8+. Os antígenos ou patógenos ao ivandirem o organismo são fagocitados por magrófagos, capturados por células dentrídicas ou ativam os linfócitos B, essas células, por sua vez, apresentam na suprficie de membrana fragmentos do antígeno capturado através do complexo MHC2, são as chamadas "células apresentadoras de antígenos". Os linfócitos que possuem na sua membrana proteínas tipo CD4, se ligam ao complexo MHC2, liberam citocinas que ativam os linfócitos B quando forem células tipo Th2, através da IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, e quando forem células do tipo Th1 através do INF gama, aumentam a ativação de magrofagos e também os linfócitos TCD8+, estes se ligam ao complexo MHC1 das células infectadas, reconhecendo-as como

uma células infectadas, liberam toxinas que acabam por perfura-las em sua membrana, matando-as ou induzindo-as à apoptose (FREIRE et al., 2018; ALVES: JUVENALI, 2020; CRUVINEL et al., 2010)

Chagas (2019) salienta que a resposta imune adaptativa humoral possui dois níveis de resposta, a primária, que consiste na resposta logo após o primeiro contato com o antígeno, seja naturalmente ou por vacinação, levando a sensibilização de linfócitos B virgens, nos quais se transformam em plasmócitos, produzindo imunoglobulinas (Ig's) ou anticorpos, assim como, em linfócitos B de memória. A resposta secundária vem com os linfócitos B de memória, criados na fase primária, quando, havendo um segundo contato do mesmo antígeno elas o reconhecerão rapidamente produzindo uma resposta rápida, duradoura e mais intensa em relação à produção Ig's.(FACCINI et al., 2020)

Lembrando que esse complexo sistema trabalha de forma conjunta e harmônica, tendo as citocinas como a responsável pela comunicação efetiva deste sistema. Citocinas são proteínas solúveis capazes de atuar como mensageiras do sistema imune inato e adaptativo, além de regular a resposta deste sistema e de outros, através da maturação, ativação, inibição, proliferação e diferenciação de células. (CAVALCANTE et al., 2020; REIGOTA; DE OLIVEIRA, 2017; NUNES; CORDOVA,2017) . O termo citocina vem do grego, na qual “cito” significa célula e “kinos” significa movimento, termo apropriado, pois, como são moléculas muito pequenas tem a capacidade de moverem-se bem rapidamente nos fluidos corporais recrutando e ativando diferentes células imunes para atuarem em conjunto (VIEIRA et al., 2020)

Existem diversos tipos de citocinas que podem ser produzidas pelo organismo como as citocinas pró-inflamatórias (interleucinas IL-1B, fatores de necrose tumoral (TNF alfa), interferons (IF- γ e IF- β), IL-6,IL-12) interleucinas anti-inflamatórias como a IL-10 e IL-4, e quimiocinas. São elas as responsáveis pela “tempestade de citocinas”, um dos eventos mais comum na síndrome respiratória aguda grave (SARS), que é um processo de inflamação exacerbada e descontrolada das células imune em resposta ao agente agressor, na qual é responsável pela severidade da doença COVID-19.(DO NASCIMENTO ANTÔNIO et al., 2020; ERRANTE; ROCHA; DOS SANTOS; DA SILVA; MENEZES , 2020)

Tempestade de citocinas é um processo inflamatório causado por uma

resposta exagerada do sistema imune, na qual, o vírus, sendo produzido em grande quantidade no sujeito infectado, estimula a produção de células T CD4+ que após a diferenciação para células Th1 liberam citocinas chamada de IL-6, interferon gama e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Esse GM-CSF pode aumentar a liberação de mais IL-6 e outros fatores inflamatórios, através da ativação dos monócitos, levando os pacientes à síndrome do desconforto respiratório agudo (PASCOAL et al., 2020). Autopsias realizadas em pacientes que evoluíram para SARS, apresentaram hiperativação de células T efectoras (CD8+) (VIEIRA, EMERY, ANDRIOLO, 2020)

4.3 INFLAMAÇÃO

Inflamação, do Latin *Inflammati*, que significa atear fogo, ou processo inflamatório, nada mais é, do que uma situação em que o organismo tenta se proteger de um infecção ou lesão de tecidos, causados por micróbios, agentes físicos, químicos, reações imunológicas ou necrose tecidual, além de traumas mecânicos e doenças autoimunes (DE SOUZA; DA SILVA, 2018; SANDORVAL et al., 2017; FREITAS et al., 2019).

Quando o organismo entra em contato com o agente agressor, começa uma série de reações em cascata com a intenção de eliminar tal agente, iniciando o processo inflamatório. A inflamação pode ser dividida em três fases: 1) Fase aguda: na qual são liberadas substâncias que promovem a vasodilatação; 2) Fase Subaguda: ocorre o início da ação fagocitária com a infiltração de leucócitos e células fagocitárias; 3) Fase Crônica Proliferativa: caracterizada pela inflamação prolongada, degeneração do tecido e fibrose (PEDROSO; BATISTA, 2017).

Durante a inflamação aguda, pode-se observar 5 sinais característicos que estão sempre presentes. Após o estímulo agressor, há uma vaso-constricção reflexa, a fim de evitar uma perda excessiva de sangue e nutrientes no caso de um corte, por exemplo. Os mastócitos, presentes nos tecidos, estimulados pela vasoconstricção, liberam substâncias vasodilatadoras como a histamina e heparina, aumentando o tamanho do vaso e permitindo uma maior passagem de sangue e fluídos. Esse evento, explica os três primeiros sinais, que incluem o calor, o rubor e edema, pois, com o aumento de sangue, haverá um aumento de temperatura, uma vermelhidão surgirá devido a cor do sangue e o influxo maior de sangue para os tecidos causará

o edema (DE LIMA NETO et al., 2019; RESENDE, 2018; MARQUESI; REIGOTA; DE OLIVEIRA BUENO,2018).

Segundo Resende (2018), a dor é provavelmente originária da estimulação de receptores após a migração de leucócitos e liberação de mediadores químicos durante a inflamação. Já Freitas et al.(2019) afirma que a dor se deve pela diminuição do limiar excitatório dos neurotransmissores, surgindo o quarto sinal característico e, por fim, temos o quinto sinal, a perda de função celular na qual ocorre quando o processo inflamatório se torna sistêmico e crônico (FREITAS et al., 2019).

É certo que a inflamação acontece constantemente no organismo, a fim de estabelecer uma homeostase no indivíduo, entretanto, com o SARS-Cov-2 a resposta inflamatória é exacerbada, ou seja, há uma produção excessiva e prolongada de citocinas e quimiocinas, no intuito de destruir o agente infeccioso, provocando a “tempestade de citocinas”, situação que resulta em morbidades e mortes (PESSANHA et al., 2021)

4.4 ESTRESSE OXIDATIVO

Radicais livres (RL) são moléculas tóxicas que não possuem estabilidade eletrostática, pois, apresentam elétrons desemparelhados, a mais ou a menos, na sua última camada de valência, devido aos processos de oxidação (perda de elétrons) e redução (ganho de elétrons) sendo instáveis e altamente reativos com proteínas, lipídeos e DNA (SOUZA et al.,2020). Todo processo fisiometabólico do organismo humano resulta na produção de RL em diferentes vias e situações, como, por exemplo, no exercício físico, no metabolismo mitocôndrial, na via do ácido úrico, nos fagócitos, no processo de isquemia e, na inflamação. Vários fatores podem contribuir para o aumento dos níveis de RL no organismo, entre eles podemos citar: radiação, tabagismo, medicamentos, pesticidas e outros (CAMPOS; LEME, 2018; VELLOSA et al., 2021)

A produção de RL's são constantes no ciclo de respiração celular, mas somente cerca de 3% do oxigênio molecular, a cada ciclo metabólico, é transformado em radicais livres (CAMPOS; LEME, 2018). Desse metabolismo, ocorrido especialmente nas mitocôndrias, são geradas as espécies reativas de oxigênio (ERO's) (TOSCANO, 2015). Para produção de energia, o oxigênio molecular tende a perder 2 elétrons , tornando as moléculas instáveis, ou seja, produzindo as ERO's, na

qual passam a “procurar” outros átomos, no intuito de “doar” ou roubar” elétrons para se estabilizarem novamente (SIMAS; GRANZOTI; PORSCH, 2019). As ERO's, para se estabilizarem, vão em busca de componentes essenciais das diversas células, atacando inclusive o DNA (ácido ribonucleico) causando lesões nas suas estruturas e provocando danos aos tecidos. Esse é um mecanismo importante na patogenia de várias enfermidades, tais como doenças cardiometabólicas, doenças inflamatórias crônicas, doenças reumáticas e síndrome metabólica (BOLZAN; SCHUCH, 2017)

Outros tipos de radicais livres são as espécies reativas de nitrogênio, entre estas e as espécies reativas de oxigênio as que mais se destacam são: peroxinitrito (ONOO⁻), hidroxil (•OH), superóxido (O₂^{-•}), peróxido de hidrogênio (H₂O₂), singlet oxigênio (1O₂) e óxido nítrico (•NO), ácido hipocloroso, radical hidroperóxil, radical alcóxil (LO•) e hidroperóxido [L(R)OOH]. (BOLZAN; SCHUCH, 2017).

O óxido nítrico, por exemplo, é um importante vasodilatador, mais quando interage com o superóxido, um poderoso pró-oxidante, produz o peróxido de nitrito um oxidante muito forte prejudicial aos tecidos principalmente ao endotélio (DOS SANTOS; DA SILVA; MENEZES, 2020)

O malonaldeído (MDA) resultado da quebra de lipídeos durante os processos de peroxidação lipídica é um dos marcadores indiscutíveis de dano oxidativo. Estudos anteriores indicam que, entre outros marcadores, os níveis séricos de MDA são mais elevados significativamente em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e possuem uma correlação positiva com outras doenças graves (ABOLHASANI et al., 2019)

De acordo com Bolzan e Schuch (2017), quando existe uma desregulação entre a produção, neutralização e eliminação, em favor do aumento de radicais livres no corpo, ocorre o estress oxidativo, ou seja, altos níveis de oxidação lipídica e baixos níveis de atividade antioxidante.

Segundo Dos Santos, Da Silva e Menezes (2020), o estress oxidativo é uma das causas principais da disfunção endotelial caracterizada pela produção de moléculas mensageiras e moléculas de adesão pró-inflamatórias sendo um fator principal para um estado pró-inflamatório do indivíduo.

Devido a alta toxicidade desses radicais o organismo criou o sistema anti-oxidante na qual é capaz de neutralizar e eliminar os radicais livres tão rápido quanto sua produção, protegendo o organismo de danos. Enzimas como glutaciona

peroxidase (GPx), glutathione redutase (GR), superóxido dismutase (SOD), e catalase (CAT) são algumas que fazem parte desse sistema (BOLZAN; SCHUCH, 2017; VELLOSA et al., 2021)

Nosso corpo possui dois tipos de sistemas antioxidativos, o endógeno e o exógeno, ambos com a mesma função, proteger o organismo contra o excesso e ataques de radicais livres, principalmente de oxigênio (ERO's) e de nitrogênio (ENO's) entre outras.

No sistema antioxidante exógeno, o organismo lança mão de substâncias que não são produzidas pelo corpo, sendo necessária a ingestão de alimentos ricos nessas substâncias, como por exemplo: Betacaroteno, vitaminas A, B, C, D e E e os flavonóides encontrados nas uvas e seus derivados. (SIMAS; GRANZOTI; PORSCH, 2019). Segundo Viana et al. (2019) a alimentação rica em antioxidantes diminuem a inflamação sistêmica e hepática, pois, os agentes antioxidantes podem influenciar na inibição de peroxidação lipídica provocada por radicais livres, promovendo assim, uma ação protetora das membranas celulares.

Segundo Velloso e colaboradores (2021) o mecanismo de defesa antioxidantes funcionam de duas maneiras diferentes, a primeira, quando os agentes antioxidantes doam prótons impedindo o processo inicial de formação de RL (radicais Livres) e segundo, atuando na decomposição de peróxidos e hidroperóxidos tornando-os inativos. Com isso o sistema antioxidante é o responsável por manter o equilíbrio entre a produção de EROS e RL, evitando o estresse oxidativo, e portanto, auxiliando na prevenção de doenças e na melhoria da qualidade de vida.

4.5 ALIMENTOS FUNCIONAIS

Os alimentos possuem um importante papel, tanto na nutrição como no tratamento cura e prevenção de doenças. Existem alimentos que são capazes de proporcionar potenciais benefícios no combate e redução de várias doenças, incluindo as doenças crônicas não transmissíveis, câncer e diabetes, são os chamados alimentos funcionais. Segundo Santos e colaboradores (2018) alimentos funcionais são aqueles capazes de exercer suas funções nutricionais e ainda proporcionar efeitos benéficos à saúde. Na sabedoria popular estes alimentos são usados amplamente como anti-inflamatório, antibióticos, hipocolesterolêmico (SANTOS et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018)

Os benefícios do consumo de frutas e hortaliças e sua relação inversa com a incidência de doenças cardiovasculares, câncer, síndrome metabólica, hipertensão arterial são apontados de forma positiva por vários estudos, sendo seu papel benéfico atribuído principalmente aos nutrientes como vitaminas A, C e E além dos conteúdos fenólicos encontrados nos vegetais (SANTOS et al., 2018)

Segundo Silva e colaboradores (2019), os efeitos benéficos atribuídos aos alimentos na saúde se deve aos efeitos das atividades antioxidantes ou às propriedades sequestradoras de radicais livres existentes nos componentes bioativos dos alimentos. Os compostos bioativos são metabolitos provenientes das ações de defesa das plantas contra pragas e radiação ultravioleta, infecções ou danos físicos (OLIVEIRA et al., 2018). Diversas plantas possuem compostos bioativos capazes de auxiliarem no combate a inflamação e estresse oxidativo tais como própolis, café, açafreão, gengibre, murici, gabioba, babaçu, uva entre outras (SILVEIRA et al., 2021; SANTOS et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; SILVA et al., 2019; MOURA et al., 2018).

4.5.1 Suco de uva

Quando a alimentação cumpre suas funções nutricionais básicas e, além disso, produzem efeitos fisiológicos e metabólicos favoráveis à saúde pode-se dizer que são alimentos funcionais. Segundo o documento da American Dietetic Association de 2004 fazem parte desse grupo de alimentos funcionais o suco de uva e o vinho tinto. A busca por melhor qualidade de vida, a redução do risco de desenvolver doenças e melhor qualidade das frutas aumentou o consumo desse tipo de alimento (LEAL et al., 2017; SOUZA; VIEIRA; PUTTI, 2018).

Segundo Wurz e colaboradores (2020), desde 2006 observou-se um aumento exponencial na comercialização do suco de uva, dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Engenharia e Estatística) o Brasil é um dos três maiores produtores de frutas do mundo, a uva juntamente com a melancia e a banana são responsáveis por 58,5% do volume total da fruticultura mundial, sendo a uva, produzida pela videira (parreira) classificada botanicamente por *Vitis spp*, uma das frutas com maior grau de valorização. A uva possui uma produção anual de cerca de 73 milhões de toneladas no mundo, existindo aproximadamente 60 espécies e estão localizadas geralmente no hemisfério norte, Ásia e Americas (SCHWARTZ et al., 2020; VENQUIARUTO et al., 2021; MOREIRA et al., 2017).

No Brasil, a produção de uva e conseqüentemente de seus derivados se baseiam principalmente nas uvas do grupo das *vitis labruscas* conhecidas como americanas e híbridas, jacquez (GOULART & CARDOSO, 2019), as tintas principalmente a Bordô, Isabel e Concord. (BASSANESI et al., 2020; BENDER et al., 2020).

A legislação brasileira classifica os sucos de uva em 6 diferentes tipos, são eles: 1) Suco de uva integral; 2) suco de uva concentrado; 3) suco de uva desidratado, pode apresentar somente 3% de umidade; 4) suco de uva adoçado com açúcar; 5) suco de uva processado, obtido através da diluição do suco desidratado ou concentrado (BASSANESI et al., 2020). Sendo exigências legais o não adionamento de aromas sintéticos e corantes, possuir uma acidez mínima de 410mg/100g e teor mínimo de sólidos solúveis de 14° Brix, apresentando cores e sabores característicos. (VENQUIARUTO et al., 2021).

Os polifenólicos compõem a maior gama de antioxidantes naturais abrangendo cerca de 8.000 compostos diferentes, estando presente em diversos tipos de alimentos vegetais (VENQUIARUTO et al., 2021). Esses compostos estão presentes na casca, na polpa e semente dos frutos, além de serem responsáveis pelas características próprias dos vinhos, como sabor, corpo e adstringência. Também são correlacionados aos efeitos benéficos para saúde humana, pois, desempenham papel importante na proteção celular, no sequestro ou inibição das espécies reativas de oxigênio, desempenhando forte ação antioxidante, além da ação anti-inflamatória, antimicrobiana, gastroprotetora e analgésica (SOUZA; VIEIRA; PUTTI, 2018).

Os compostos fenólicos ou polifenóis são substâncias biologicamente ativas, que apresentam em sua composição um ou mais núcleos aromáticos possuindo substituinte hidroxílicos. Os flavonóides costumam se apresentar com 15 carbonos formando seu núcleo principal (ROBASKEWICZ; DAMBRÓS; SANTIN, 2016). De acordo com Toscano e colaboradores (2015) os compostos polifenólicos podem ser divididos em flavonoides e não flavonóides. Os flavonóides dividem-se em flavanois (catequina, epicatequina e procianidinas), flavonois (caempferol, isorhamnetina, quercetina, rutina, mirecitina) e antocianinas (malvidina, cianidina, delphinidina, petunidina, peonidina, perlagonidin. Os não flavonóides, por sua vez, dividem-se em ácidos fenólicos (gálico, caféico, clorogênico, siringico, cúmarico, vanílico e ferrúlico)

e estilbeno (trans-resveratrol) (WURZ et al, 2020) essa classificação depende da quantidade de anéis de fenol e elementos estruturais que os ligam (TROIAN; VICENZI; ALVES, 2016; ROBASKEWICZ; DAMBRÓS; SANTIN, 2016; DOS SANTOS; DA SILVA; MENEZES, 2020).

Entre os principais compostos polifenólicos encontrado nas uvas e seus derivados, temos o resveratrol, composto do tipo estilbeno com substâncias capazes de ações benéficas à saúde. Inicialmente indentificado em 1940 em raízes de lírios e depois em espécies de uvas *vitis vinífera* é um dos mais conhecidos polifenóis. O estudo de seus benefícios ganhou força com a compreensão do chamado “paradoxo francês”, na qual atribuía-se aos franceses uma menor taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares por conta do consumo diário de algumas taças de vinho durante as refeições. Após a sua descoberta e devido às suas propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes diversos estudos vem sendo conduzidos para prevenção e redução dos impactos em várias doenças (LEAL et al., 2017).

A quantidade total de compostos fenólicos na uva depende da espécie, da variedade, maturação e manejo e, dependente do tratamento que a uva enfrenta na produção do suco, tais como: tipo de extração, tempo de interação entre as cascas e sementes com o suco, além de, tratamentos térmicos e enzimáticos, que também podem interferir na quantidade destes compostos (GOULART; CARDOSO, 2019; VENQUIARUTO et al., 2021)

Wurzs e colaboradores (2020) creditam o acúmulo de compostos fenólicos e aromáticos ao suco de uva e seus derivados, ao fato de altitudes elevadas como diferencial dos produtos de Santa Catarina. Trabalho realizado com suco de uva integral, na cidade de Bento Gonçalves, indicou teor de polifenóis totais entre 66,44 e 107,95 mg/L, os autores relatam que a diferença na média desses teores estão relacionados aos diferentes processamentos empregados pelas indústrias e, que no trabalho em questão, mesmo com muita variação, devido à diversidade de cultivares empregadas, manteve a concentração exigida pela legislação brasileira (TROIAN; VICENZI; ALVES, 2016). Trabalho realizado por Bassanesi e colaboradores, (2020) indica que sucos de uvas tintos possuem uma maior atividade antioxidante em relação a outros tipos sucos brancos e néctares.

O estress oxidativo, provocados por radicais livres em demasia, está associado a diversas doenças como diabete melitus, hipertensão e doenças cardiovasculares.

Na contra-mão, os antioxidantes podem diminuir o risco de dano oxidativo (LEAL et al., 2017), principalmente pelos compostos fenólicos presentes nas uvas e seus derivados (DOS SANTOS; DA SILVA; MENEZES, 2020). Estudos têm demonstrado que os compostos fenólicos são responsáveis por prevenir o estresse oxidativo, a oxidação da lipoproteína de baixa densidade(LDL-c), danos ao DNA, agregação plaquetária, além da proteção nas doenças coronarianas e agir como anti-inflamatórios e antivirais (BASSANESI et al., 2020; VENQUIARUTO et al., 2021; MOREIRA et al., 2017). Estudos relatam que o consumo alimentar rico em polifenóis estão associados a menores riscos de doenças cardiovasculares (DOS SANTOS; DA SILVA; MENEZES, 2020).

Apoiada no fato já constatado de que a severidade da COVID-19 guarda relação direta com o estado metabólico do paciente (estresse oxidativo e inflamação sistêmica). O questionamento que se faz é, se o suco de uva é potencialmente anti-inflamatório e antioxidante, e estes efeitos têm sido vistos em condições patológicas (diabéticos e hipertensos), este alimento pode melhorar o estado metabólico de pacientes com COVID-19 e impedir ou minimizar o avanço da doença para níveis mais severos.

A nossa hipótese é que o suco de uva com todas as suas propriedades acima relacionadas, pode contribuir de forma positiva, na melhora sistêmica dos pacientes acometido pela COVID-19, nos parâmetros de inflamação, força e estresse oxidativo, auxiliando de forma adjuvante no tratamento do paciente.

5 METODOLOGIA

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Foram obedecidos todos os aspectos contidos na resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que trata de ética em pesquisa envolvendo seres humanos, com a finalidade de garantir a confidencialidade, privacidade, proteção da imagem, não estigmatização e não utilização de informações que venham conferir prejuízos às pessoas envolvidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Além disso, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário do Piauí da Universidade Federal do Piauí HU-UFPI CAAE 37076620.1.0000.8050 com parecer favorável com **Número do Parecer:** 4.287.623 (ANEXO A). Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos e riscos da participação e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE).

5.2 DESENHO DO ESTUDO

Os potenciais pacientes foram identificados pelos pesquisadores e discutido junto à equipe médica do Hospital Universitário do Piauí da Universidade Federal do Piauí HU-UFPI, a participação do voluntário no estudo. Uma vez caracterizados e com permissões pessoal, médica e governamental para o estudo, deu-se o início aos processos de intervenções.

Inicialmente foram coletados amostras de sangue periférico, para análise de marcadores do estresse oxidativo e realizado teste de força com dinamômetro hidráulico de prensão palmar. Na alta hospitalar foi recolhido novamente amostras de sangue e realizado novo teste de força. Dados hemodinâmicos, imunoregulatórios, de inflamação foram coletados no aplicativo de gestão dos hospitais universitários (AGHU).

5.2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, um ensaio clínico controlado e randomizado. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal Do Piauí (HU-UFPI), localizado no município de Teresina, capital do estado do Piauí.

5.2.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Trinta e seis (36) voluntários foram selecionados junto ao Hospital Universitário do Piauí HU- UFPI. A amostra foi composta de forma aleatória de acordo com a admissão de pacientes no hospital que tinham diagnóstico confirmados para COVID-19.

Os pacientes foram randomicamente alocados em dois grupos, baseados no modelo de randomização pré-definido, um grupo de 40 números na faixa de 1 pra 2. Assim, obtivemos 2, 2, 1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 1, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 1, 1, 1, 1. (www.randomizer.org) sendo:

1 - Ingestão de 10 ml/kg de suco de uva por dia, distribuídos em duas doses e tratamento tradicional;

2 - Grupo de controle e tratamento tradicional.

O tratamento tradicional incluiu todas as intervenções necessárias, conforme orientações do protocolo de manejo clínico de pacientes suspeitos e diagnosticados com COVID-19 documento número CDA: 23524.002456/2021-33-11472418-25/01/2021-HU-UFPI e conduda determinada pelo médico assistente, tais como medidas de suporte, sintomáticos, e prevenção de complicações.

Após a randomização, dezesseis (16) pacientes foram alocados no grupo controle (GC) e vinte (20) pacientes no grupo tratado com suco de uva (GSU).

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os voluntários de ambos os sexos maiores de 18 anos de idade que apresentaram confirmação da doença COVID-19, entre os dias 20 de outubro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021, e que estavam com capacidade funcional para ingerir alimentos, além de concordarem em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram dificuldades em

ingerir alimentos ao longo do estudo, vieram a óbito e/ou não realizaram os testes finais no momento da alta hospitalar, além de recomendações médicas para não ingestão da bebida.

5.5 DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O diagnóstico da doença foi dado através do histórico do paciente e avaliações clínicas, como a presença de síndrome gripal que segundo Souto (2020) tem como sintomas febre ($>37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, mialgia e fadiga, dispneia, sintomas do trato respiratório superior e sintomas gastrintestinais como diarreia, juntamente com exames laboratoriais, testes rápidos, que por exemplo, detectam a resposta imune do sujeito e exames de imagens, como o raio X e tomografia computadorizada do tórax, que detectam opacidades assimétricas em vidro fosco bilateral sem derrames pleurais. Como estes achados não são específicos da COVID-19 foi necessário, para o diagnóstico final, a detecção de material genético viral (RNA) através de testes moleculares, que de maneira em geral, usam a transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para confirmação de infecção por SARS-CoV-2 (SOUTO, 2020; ESTEVÃO, 2020; BERTALOZI et al., 2020).

5.6 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

A dose ofertada para os pacientes da pesquisa baseou-se em estudos anteriores, como no trabalho de O'Byrne e colaboradores (2002), sendo, portanto, seguras para realizações das intervenções.

As intervenções tiveram duração pelo período de internação hospitalar. No momento da admissão e alta, foram coletados o sangue para avaliação de parâmetros de estresse oxidativo (Malondialdeído – MDA, Mieloperoxidase – MPO e Peroxidonitrito). Os demais dados como hemograma, marcadores de inflamação sistêmica (Proteína C Reativa), marcadores de função renal, foram coletados em prontuários junto ao aplicativo de gestão dos hospitais universitários do Piauí (AGHU-PI), também na admissão e alta hospitalar.

5.7 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Ao iniciar o estudo, os voluntários selecionados foram submetidos a um protocolo de avaliação conforme descrito a seguir:

5.7.1 Variáveis sociodemográficas e antropométricas

Por meio de um questionário e avaliação direta, foram investigadas as variáveis sociodemográficas (idade, peso, altura, grau de instrução, estado civil, arranjo domiciliar etc.) (ANEXO B), e, em seguida, as variáveis relacionadas às condições de saúde (IMC, tabagismo e comorbidades). Devido à alta transmissibilidade da doença e segurança dos pesquisadores alguns dados, como peso e altura, foram coletados de forma referida (CASTRO, MORAES, FREITAS, 2010; CARVALHO et al., 2014)

5.7.2 Coleta sanguínea

Foram coletadas amostras de sangue venoso periférico, para exames de estresse oxidativo, em tubos à vácuo semi anticoagulantes (para ensaios usando soro) e em tubos contendo anticoagulantes EDTA e Citrato. A coleta desse material aconteceu no momento em que o colaborado realizou a coleta de sangue para os exames solicitados rotineiramente pelos médicos assistentes. As amostras foram centrifugadas por 350 xg por 10 min à temperatura ambiente para separação do soro, que foi aliquoteado e armazenado em temperatura de -80°C até uso (TOSCANO, 2015)

5.7.3 Frequência cardíaca, pressão arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) além da frequência cardíaca (FC), foram aferidas por um técnico em enfermagem devidamente capacitado no momento das suas atividades rotineiras. A medida foi realizada após descanso de 3 a 5 minutos. Foi solicitado que o participante permanecesse deitado em decúbito dorsal, com as pernas relaxadas e descruzadas, com os braços estendidos ao longo do corpo e com as palmas das mãos voltadas para cima. Durante as mensurações foram utilizados os aparelhos de monitorização PORTAL DX 2020 da DIXTAL® Manaus-AM, Brasil. Foram realizadas pelo menos duas medidas no intervalo de um (1) minuto conforme preconiza a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2016).

5.7.4 Força de preensão palmar (FPP)

Para avaliação da força muscular, foi verificada a força de preensão palmar por meio do dinamômetro manual. A aferição foi realizada por um avaliador treinado, utilizando o Dinamômetro de preensão manual analógico Crown® com capacidade de 100 Kgf e divisão de 1 Kgf. Os pacientes executaram o teste em posição deitada, com os braços estendidos ao lado do corpo, antebraço e punho em posição neutra. Os pacientes foram instruídos a realizar três contrações isométricas máximas, com uma breve pausa (30 segundos) entre as medidas. Foram obtidas três medidas de cada mão (dominante e não dominante). Os valores da medida da força de preensão manual foram agrupados como mão dominante (direita nos destros, e esquerda nos canhotos) e não dominante (esquerda nos destros, e direita nos canhotos), no qual as medidas foram demonstradas em quilogramas/força [kg/f] (FERNANDES, MARINS, 2011).

5.7.5 Análise bioquímicas

Glicemia, Hemograma, PCR, creatinina, ureia

A determinação da glicose capilar foi realizada pela punção da polpa do dedo médio com o uso de lanceta descartável após antissepsia da região com etanol 70% através de fitas reagentes eletroquímicas utilizando aparelho portátil glicosímetro Accu-Chek Active (Roche Diagnóstica), os resultados foram dados em mg/dl. Os valores glicêmicos medidos durante o dia (manhã, tarde e noite) registrados no aplicativo de gestão dos hospitais universitários foram usados para calcular a média de glicemia do paciente usada no estudo (SOARES et al., 2019)

As amostras de sangue periférico coletadas em EDTA foram processadas em um analisador hematológico automatizado sysmex XT-4000i™ (São Paulo - Brasil) com onda de 570 nm, após homogeneização de 15 minutos. Os parâmetros do hemograma analisados pelo contador hematológico e utilizados no estudo foram: concentração de hemoglobina (HB), contagem total de leucócitos (WBC) e contagem de plaquetas (PLQ) (DALANHOL et al., 2010)

A concentração plasmática de PCR foi determinada pelo método imunoturbidimétrico com látex para a determinação quantitativa de proteína C reativa (PCR) utilizando o KIT comercial linha turbitest AA CRP hs da Wiener lab® (Rosário, Argentina) seguindo as instruções do fabricante. Os resultados foram aferidos em

contador CMD 800 Series Modular Systems® da Wiener lab® (Rosário, Argentina). Os valores de referência aplicados foram 0 – 5mg/L.

A concentração de creatinina sérica foi determinada pelo Método cinético para a determinação de creatinina em soro, plasma ou urina, utilizando o KIT comercial linha líquida creatinina cinética AA da Wiener lab® (Rosário, Argentina) seguindo as instruções do fabricante. Contador CMD 800 Series Modular Systems® da Wiener lab® (Rosário, Argentina). Os valores de referência aplicados para soro foram: em Homens: 7 - 13 mg/l; Mulheres: 6 - 11 mg/l.

A concentração de ureia foi determinada pelo Método cinético para a determinação de ureia em soro, plasma ou urina, utilizando o KIT comercial linha líquida úreia cinética AA da Wiener lab® (Rosário, Argentina) seguindo as instruções do fabricante. contador CMD 800 Series Modular Systems® da Wiener lab® (Rosário, Argentina) com onda de 340 nm. Os valores de referência aplicados para soro foram: Soro ou plasma: 0,10 - 0,50 g/l como ureia (4,7 - 23,4 mg/dl como BUN).

Marcadores de capacidade oxidante

A capacidade oxidante foi avaliada por meio da peroxidação lipídica quantificada pelo malondialdeído – MDA por meio da reação do ácido tiobarbitúrico (TBARS) com os produtos de decomposição dos hidroperóxidos (OHKAWA; OHISHI; YAGI, 1979). Foi usado cerca de 250 µl de soro, incubado em banho maria por 1h (uma hora) a 37°C . Precipitada com ácido perclórico AA 35% foi centrifugada a 14000 rpm à 4°C por 20 minutos. Logo após foi adicionado ao sobrenadante 400ul de ácido tiobarbitúrico a 0,6% à 100°C por 60 minutos. O material resultante foi lido em espectrofotômetro ultravioleta (Biotek ELx800™ Curitiba, PR, Brasil) em comprimentos de ondas de 532nm, 510 nm e 560 nm em temperatura ambiente, então foi realizado o cálculo da curva da relação entre as ondas e obtido o valor.

A medida de atividade da mieloperoxidase - MPO baseou-se na velocidade de formação do produto de oxidação da o-dianisidina na presença de H₂O₂ (BRADLEY et al., 1982). A leitura foi realizada em microplaca ELISA por adição de 10 µL de homogenato em 200 µL da solução de leitura, constituída com 27 mL de H₂O destilada, 3 mL de tampão fosfato pH 6,0, 15 mL de H₂O₂ a 1% e 5 mg de o-dianisidina. A monitorização da velocidade de formação do produto de oxidação da o-dianisidina foi realizada pela observação do aumento da absorbância da mistura a

450 nm, obtendo-se leitura no tempo zero e após um minuto. A atividade da MPO foi calculada a partir da velocidade máxima da reação, e o resultado expresso em unidade de MPO por microlitro (U MPO/ μ l) de amostra, sendo uma unidade de MPO definida como a quantidade em μ mol de H₂O₂.

A concentração de nitrito foi determinada pelo método de Griess, conforme descrito por Green et al (1982). Após desproteinização pela adição de solução de sulfato de zinco, de acordo com o método de Romitelli et al (2007) e Moshage et al. (1995). Foi adicionado a 100 μ l de reagente de Griess e a absorbância foi lida a 550 nm após 10 minutos. O branco utilizado foi de 100 μ l do reagente mais 100 μ l de tampão fosfato de potássio, e os padrões de nitrito de sódio (NaNO₂) foram feitos por duas diluições seriadas, para obter soluções nas seguintes concentrações: 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 e 1,56 μ M. Um espectrofotômetro Biotek ELx800™ (Curitiba, PR, Brasil) foi utilizado para as leituras de absorbância.

5.7.6 Conteúdo fenólico e antocianinas monoméricas

O conteúdo fenólico total no suco de uva foi determinado pelo método espectrofotométrico proposto por Singleton e Rossi (1965), com pequenas modificações. Este método é baseado na oxidação de compostos fenólicos em presença de solução de carbonato de sódio e Folin-Ciocalteu (Sigma-Aldrich®). O conteúdo fenólico foi quantificado pela leitura da absorbância a 760 nm em espectrofotômetro (Multiskan GO, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), com curva de calibração obtida do ácido gálico (Sigma-Aldrich®). A quantificação das antocianinas monoméricas totais foi realizada de acordo com o método proposto por Lee et al. O suco de uva, após centrifugação, foi diluído com soluções tampão de cloreto de potássio KCl 0,025 M (pH = 1,0) e acetato de sódio CH₃-COONa 0,4 M (pH = 4,5) e foi lido a 520 nm e 700 nm em espectrofotômetro (Multiskan GO, Thermo Scientific, Waltham, MA, EUA). A leitura a 700 nm foi realizada para compensar a turbidez da amostra. O valor de absorbância final (FA) foi calculado a partir da equação:

$$FA = (A_{520nm} - A_{700nm})_{pH\ 1,0} - (A_{520nm} - A_{700nm})_{pH\ 4,5}$$

A concentração de antocianinas foi calculada e expressa como malvidin-3-O-glucosídeo, seguindo a equação:

$$\text{Antocianinas (mg.L}^{-1}\text{)} = FA \times MW \times DF \times 1000 \div (\epsilon \times l)$$

Em que MW = peso molecular de malvidin-3-O-glucosídeo (449,2); DF = fator de diluição (10); e ϵ = absorvidade molar de malvidin-3-O-glucosídeo (28000)

5.8 Intervenção nutricional

Alimentação ofertada aos pacientes com COVID-19 seguiu as recomendações do manual de dietas do HU-UFPI, CDA (carimbo de aprovação) : 23524.032612/2020-18 – 11262836 – 10/02/2021, na qual diz que a alimentação hospitalar deve garantir a todos os seus pacientes aporte necessário de calorias e nutrientes, recuperação e preservação do estado nutricional. Para tanto, as dietas ofertadas seguiam um padrão, com valor energético total de aproximadamente 2500 kcal (kilocalorias), levando-se em conta as condições fisiopatológicas do paciente, bem como os hábitos alimentares e baseados nas Recomendações de Macronutrientes: Gorduras Totais (20 - 35 %); Carboidratos (45 - 65 %); Proteínas (10 - 35 %).

Na prescrição dietética era considerado, pelos nutricionistas, as características individuais e clínicas do paciente, tipo de patologia, anamnese alimentar, avaliação nutricional e identificação das necessidades e/ou problemas nutricionais, promovendo mudanças pontuais para uma melhor evolução clínica, minimizando os possíveis efeitos deletérios da doença no estado nutricional.

As mudanças pontuais incluíam a consistência dos alimentos, tipo de alimento consumido, aumento ou diminuição no valor energético da dieta, eliminação de alimentos específicos, ajuste na proporção de gorduras, proteínas e carboidratos.

Os pacientes do grupo experimental, além da dieta ofertada, receberam 10 ml/kg de suco de uva por dia durante o período de internação. Considerando possíveis dificuldades de alimentação, esta dose foi dividida em duas frações diárias, ao longo do dia (entre 6h e 18h).

Sobre a intervenção com o suco de uva ressalta-se que um dos critérios de exclusão foi a recomendação médica para não ingestão da bebida, dessa forma, os médicos assistentes que acompanhavam os pacientes foram consultados.

De acordo com as vinícolas, para a produção de 1 litro do suco de uva, são necessárias aproximadamente 1,8 kg de uvas roxas. O suco foi do tipo tinto, integral da marca Aurora®, lote 233940, com data de fabricação de 18/08/2020 com validade até 18/08/2022, registro MAPA (Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento)

nº: RS0011465-6.000005. A tabela 1 mostra as informações nutricionais do suco de uva para porção de 200ml, Tendo um conteúdo fenólico total (mg GAE / L) 1293,25 ± 29,93 e conteúdo total de antocianina (CGE mg / L) 33,89 ± 0,40.

Tabela 1 - Informação Nutricional do Suco Utilizado na Pesquisa

QUANTIDADE POR PORÇÃO		% VD(*)
Valor Energético	126 Kcal** = 527 kj***	6
Carboidratos	31g	10
Fibra Alimentar	0,8g	3

(*) Valores diários de referência com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kj. Fonte: Cooperativa vinícola Aurora LTDA. (**) Kilocaloria. (***) Kilojoule.

5.9 Medidas de resultado

O desfecho primário foi a melhora clínica pela diminuição da inflamação sistêmica com redução do marcador inflamatório PRC (proteína C reativa). O desfecho secundário foi o tempo de internação hospitalar. Também analisamos os parâmetros laboratoriais, incluindo a hemodinâmica, imunorregulação e marcadores da função renal, além da força por meio do teste de força de preensão palmar com dinamômetro específico, na admissão e alta hospitalar, após a randomização.

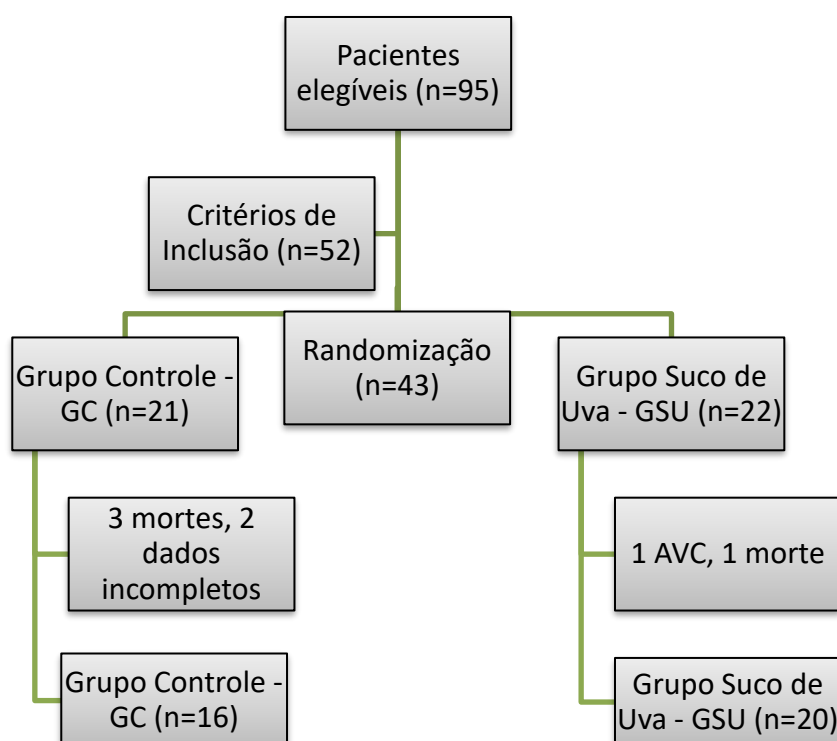
5.10 Análise dos dados

Os dados foram alocados em planilha Excel. Após verificação da normalidade e homogeneidade dos dados por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Levene, as variáveis que não apresentaram distribuição normal e simetria foram transformadas em logaritmo. Foi utilizado o teste t de Student para variáveis numéricas e o teste qui-quadrado para variáveis categóricas. Os resultados obtidos foram apresentados em média e desvio padrão da média. Foi realizado o teste ANOVA two-way para medidas repetidas, com o teste post hoc de *Bonferroni*, para comparar o efeito do suco de uva nas variáveis de estudo. A análise de regressão linear foi empregada para avaliar a associação entre a suplementação com suco de uva e o tempo de internação e a melhora dos parâmetros específicos de saúde controlando os valores pré-intervenção. Adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$ e as análises foram realizadas no software Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS versão 21).

6 RESULTADOS

Noventa e cinco (95) pacientes foram internados nas dependências do hospital universitário com o protocolo COVID-19. Cinquenta e dois (52) pacientes não puderam participar da pesquisa por não atenderem aos critérios de inclusão, como, por exemplo, idade acima de 18 anos, doença confirmada pelo COVID-19 e capacidade funcional para alimentação. Quarenta e três (43) pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Sete (7) pacientes não responderam à pesquisa, ficando de fora do estudo por apresentarem dificuldades na ingestão alimentar durante o estudo, faleceram e / ou não realizaram os exames finais no momento da alta hospitalar, além de recomendações médicas para não ingestão da bebida, houve quatro (4) óbitos.

Figura 1 - Fluxograma do estudo.



Participaram da pesquisa um total de 36 pacientes, destes, 24 pacientes eram do sexo masculino (66,66%) e 12 eram do sexo feminino (33,33%). A tabela 2 apresenta a caracterização da amostra.

Nas variáveis peso e IMC, os pacientes do grupo experimental apresentaram valores significativamente maiores em relação ao grupo controle, peso ($p = 0,010$) e

índice de massa corporal (IMC) ($p = 0,009$) (tabela 2).

O número de hipertensos, diabéticos e fumantes não diferiram estatisticamente entre os grupos (tabela 2).

Tabela 2 – Apresenta as características observadas nas amostras dos grupos controle e grupo suco de uva.

VARIÁVEIS	CONTROLE (GC) n=16		SUCO DE UVA (GSU) n=20		P valor
	n/DP	%	n/DP	%	
Idade/Anos	58,81 ± 11,92	-	50,70 ± 13,62	-	0,06
Peso/kg	67,56 ± 14,66	-	81,46 ± 15,56	-	0,01*
IMC/kg/m ²	25,50 ± 5,06	-	30,46 ± 5,57	-	0,009*
Homens	12	75	12	60	0,34
Mulheres	4	25	8	40	
Hipertensos	9	56,25	6	30	0,11
Diabéticos	9	56,25	6	30	0,10
Fumantes	5	31,25	2	10	0,10

Fonte: Próprio Autor. * $P \leq 0,05$. GC= Grupo Controle; GSU= Grupo Suco de Uva; N=número de pacientes; DP= Desvio Padrão; IMC= Índice de Massa Corporal; kg/m²= Kilograma por metro quadrado

Na tabela 3 são apresentados os valores das variáveis estudadas dos grupos controle e suco de uva nos momentos pré e pós intervenção.

Tabela 3 – Parâmetros de saúde pré e pós intervenção com suco de uva em pacientes hospitalizados com COVID-19

VARIÁVEL	CONTROLE		SUCO DE UVA		Pvalor
TEMP. INTER./DIA	9,94 ± 5,69		6,85 ± 3,16		0,04*
VARIÁVEIS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	Pvalor
FCR	83,50 ± 14,25	83,06 ± 14,39	76,05±8,62	73,40±10,87 *	0,028
PAS	129,31 ± 8,70	117,10±13,10	123,97±10,28#	111,83±14,42#	0,01/0,06
PAD	74,19 ± 10,87	69,74 ± 8,24	76,13±8,60	72,75 ± 10,77	
SPO ₂ %	94,88 ± 3,13	94,44 ± 3,61	94,41±2,81	94,60 ± 3,23	
GLIC.	131,75 ± 50,83	150,69±30,17	118,90±36,34	119,90 ± 34,31	
HB	11,63 ± 2,62	11,41±2,22	12,96 ±1,31*	13,41 ± 1,73*	0,05/0,00
LEUC.	10,31 ± 3,15	11,12 ± 10,70	8,02±4,21*	11,60 ± 6,49#	0,02/0,001
SEG.	73,21 ± 40,42	80,57 ± 38,50	235,71±260,2	511,57±533,82	
LINF.	21,14 ± 23,48	15,36 ± 8,27	44,14±48,70	56,14 ± 56,30	
MONÓC.	5,54 ± 2,76	5,71 ± 3,68	12,86±10,51	32,14 ± 38,61*	0,022
RNL	642,86 ± 442,29	719,57 ± 503,22	686,71±771,1	877,57±438,76	
PLAQ.	275,69 ±118,41	351,19 ± 127,09	295,30±13,21	356,25±159,12	
URÉIA	34,80 ± 12,96	32,95 ± 12,64	32,91±13,27	38,74 ± 11,16#	0,02
CREAT.	0,90 ± 0,19	0,82 ± 0,22	0,96±0,30	0,93±0,19	
PCR	85,38 ± 66,13	56,51 ± 73,29#	57,66±56,38	16,35 ± 26,81#	0,03/0,001
FPPMD_1	16,63 ± 8,0,16	16,13 ± 6,66	21,34±8,12	20,31 ± 8,32	
FPPMD_2	16,75 ± 7,55	15,82 ± 6,29	22,20±11,13	20,11 ± 8,31	
FPPMD_3	17,89 ± 9,00	16,31 ± 7,89*	23,05±10,53	23,65 ± 11,65*	0,03
FPPMND_1	16 ± 5,92	17,38 ± 6,01	18,60±7,11	20,50 ± 9,75	
FPPMND_2	15,33 ± 4,87	16,88 ± 6,12	19,30±7,58	19,68 ± 8,10	
FPPMND_3	16,69 ± 6,46	17,13 ± 6,74	19,45±7,52	19,48 ± 6,45	
MDA	9,4210 ± 0,19	9,71 ± 0,67	9,45±0,10	9,18±1,84	
MPO	9,13 ± 0,46	9,30 ± 0,41	8,89±0,31	9,29±0,53#	0,01
NITRITO	8,91 ± 0,13	8,87 ± 0,48	8,89±0,10	8,99 ± 0,25	

Fonte: Proprio Autor. * = diferença entre um grupo e outro, em um mesmo momento (INTERGRUPOS); # = diferença entre os momentos pré e pós do mesmo grupo (INTRAGRUPOS); FCR= Frequência Cardíaca de Repouso; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão arterial Diastólica; SPO₂%= Spo₂%uração Periférica de Oxigênio; GLIC.= Glicemia; HB= Hemoglobina; LEUC.= Leucócitos; SEG.= Segmentados; LINF.= Linfócitos; MONOC.= Monócitos; RNL= Razão entre Neutrófilos e Linfócitos; PLAQ.= Plaquetas; MAG.= Magnésio; CREAT.= Creatinina; PCR= proteína C Reativa; FPPMD= (coninua...)

(continuação...)

Força de Preensão Palmar (Mão Dominante; FPPMND= Força de Preensão Palmar Mão Não Dominante; MDA= Malondialdeido; MPO= Mieloperoxidase.

A tabela 4 apresenta os resultados da regressão linear ajustado para as variáveis de controle do grupo pré- intervenção com o grupo suco de uva.

Tabela 4 – Análise de regressão linear pré e pós intervenção com suco de uva em pacientes hospitalizados com COVID-19

VARIÁVEL	RESULTADO CONTROLADO	P VALOR	IC - 95%	
TEMPO	-3.08	0.04	-6.13	-0.04
INTERNAÇÃO				
FCR	-5.57	0.16	-13.49	2.35
PAS	-4.08	0.45	-15.04	6.87
PAD	0.58	0.87	-6.88	8.05
SPO ₂ %	0.25	0.78	-1.59	2.10
GLICEMIA	-23.84	0.15	-57.36	9.68
HB	0.84	0.04	0.00	1.69
LEUCÓCITOS	1.88	0.27	-1.59	5.35
SEGMENTADOS	1.59	0.28	-1.36	4.54
LINFÓCITOS	-0.32	0.15	-0.76	0.12
MONÓCITOS	0.13	0.51	-0.29	0.57
RNL	2.43	0.22	-1.54	6.41
PLAQUETAS	-10.58	0.78	-89.22	68.06
URÉIA	0.44	0.90	-6.73	7.63
CREATININA	0.04	0.47	-0.08	0.17
PCR	-35.26	0.05	-71.89	1.36
FPPMD1	1.21	0.57	-3.17	5.61
FPPMD 2	0.57	0.76	-3.34	4.48
FPPMD 3	3.01	0.15	-1.24	7.26
FPPMND1	0.81	0.64	-2.76	4.39
FPPMND 2	1.26	0.48	-2.39	4.91
FPPMND 3	2.11	0.27	-1.75	5.98
MDA	0.14	0.72	-0.71	1.00
NITRITO	-0.26	0.32	-0.82	0.28
MPO	1.18	0.69	-4.87	7.24

Fonte: Próprio Autor; IC= Intervalo de Confiança; FCR= Frequência Cardíaca de Repouso; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão arterial Diastólica; SPO₂%= Spo₂%uração Periférica de Oxigênio; HB= Hemoglobina; RNL= Razão entre Neutrófilos e Linfófitos; PCR= proteína C Reativa; FPPMD= Força de Preensão Palmar Mão Dominante;(continua...) (continuação...) FPPMND= Força de Preensão Palmar Mão Não Dominante; MDA= Malondialdeído; MPO= Mieloperoxidase.

Tempo de Internação

Houve uma diferença estatística no tempo de internação entre os grupos ($p = 0,047$) na qual o GSU permaneceu internado cerca de 3 dias a menos. Controlando o resultado com regressão linear o resultado permaneceu o mesmo indicando que o suco de uva contribuiu para redução do tempo de internação dos pacientes.

Hemodinâmica

A frequência cardíaca de repouso (FCR) apresentou-se maior no GC em relação ao GSU, em torno de 8,92% no início da pesquisa, sem significância estatística. A tabela 3, mostra que a FCR teve uma pequena queda em ambos os grupos, ao final da pesquisa, de maneira não significativa. Controlando o resultado entre os grupos com regressão linear, observa-se uma redução de 5 batimentos por minuto no GSU em relação ao GC (tabela 4).

No início do estudo, em média, os dois grupos apresentavam valores compatíveis com normotensos tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica e sem diferenças estatísticas entre os dois, todavia no GC a PAS iniciou 4,12% maior em relação ao GSU. Como pode ser visto na tabela 3, os pacientes tratados com suco de uva apresentaram redução significativa da pressão sistólica em 9,79%. Por outro lado, os pacientes do grupo controle também apresentaram redução significativa na mesma variável, na ordem de 9,44%, de modo que na análise de interação tempo x grupo, não houve diferença estatística entre os dois grupos (os valores pressóricos pós-intervenção eram estatisticamente semelhantes) porém, quando controlada por regressão linear a PAS reduziu cerca de 4 mm/Hg (tabela 4).

Enquanto isso, não houve diferença estatística na pressão diastólica.

Ao iniciar a pesquisa, ambos os grupos possuíam, estatisticamente, valores semelhantes nos níveis de Saturação de oxigênio (Spo2%). Após a intervenção os dois grupos permaneceram com o SPO2% bem semelhantes, com um leve aumento, sem significância estatística, no grupo tratado com suco de uva.

Glicemia

Ao iniciar a pesquisa os pacientes do GC tinham um índice glicêmico um pouco maior, cerca de 9,98%, em relação ao GSU mais sem significância estatística, entretanto, percebeu-se que ambos os grupos tinham um nível de glicemia elevado.

De acordo com a tabela 3 o índice glicêmico dos pacientes, em ambos os grupos, não se alterou significativamente, contudo, a glicemia nos pacientes do GC subiu entre o momento pré e pós intervenção 12,70%, enquanto o grupo tratado com suco de uva aumentou apenas 1,08%. A tabela 4 mostra uma redução da glicemia no grupo tratado com suco de uva em torno de 23 mg/dl no sangue.

Hemograma

O nível de hemoglobina (HB) dos pacientes eram semelhantes estatisticamente, contudo, ao iniciar a pesquisa, o GSU tinha maior média em relação ao GC, cerca de 10,26%. Observando a tabela 3, tanto o GC quanto o GSU tiveram um aumento nos níveis de hemoglobina. No GC aumentou 1,69%, enquanto o GSU aumentou 3,35%, entretanto, esse aumento foi significativo quando realizado uma regressão linear (tabela 4)

No início da pesquisa os leucócitos eram superiores no GC em relação ao GSU (34,75%) Ao final do trabalho ambos os grupos tiveram seus valores aumentados, no entanto, sem significância estatística.

Os segmentados, quando do início da pesquisa, apresentavam no GSU um valor de média, bem superior ao GC (66,56%).

Os linfócitos apresentaram um valor maior no GSU, no momento pré intervenção (50,33%) ,em relação ao GC. No final da pesquisa o grupo tratado com suco de uva teve um acréscimo nos seus valores enquanto o grupo controle diminuiu.

Os pacientes do GSU, no início da pesquisa, apresentaram médias superiores de monócitos em relação ao GC, por volta de 56,92%. Estas células de defesa aumentaram em ambos os grupos sem diferença estatística. Houve um leve aumento nos níveis de monócitos do GC, já no GSU esses níveis aumentaram mais, surgindo uma diferença entre os momento pós, dos dois grupos, mas não indicam um aumento desses níveis por conta do tratamento.

A razão de neutrófilos e linfócitos (RNL) não se apresentou estatisticamente diferente no início, sendo que o GSU possuía uma média superior ao GC , cerca de 5,61%. Essa razão, apresentou diferença no GSU com aumento dos seus valores, também não indica que esse aumento se deu pelo suco de uva. Os bastões, não tiveram diferenças estatísticas entre seus valores pós intervenção de acordo com tabela 3.

O número de plaquetas no GC era maior que no GSU quando foi iniciada a pesquisa (6,64%) , ainda assim, não foi estatisticamente diferente, mas quando realizada a regressão linear houve uma redução de 10 mil plaquetas no grupo suco de uva (tabela 4).

Função renal

Em relação à ureia, seus valores diferiam entre os grupos pré e pós, 5,43% a mais em favor do GC. A ureia apresentou diferença no GSU, apresentando um aumento nos seus valores finais, mas, não foram significativos em relação aos valores finais do GC (tabela 3).

A Creatinina apresentou valores no GC 5,77% inferiores ao GSU, em relação ao início da pesquisa. A creatinina, também não teve diferença significativa, sendo que os valores médios do GC caíram enquanto o GSU subiu (tabela 3).

Inflamação

A proteína C reativa (PCR) no início da pesquisa encontrava-se bem superior no GC, com uma diferença de 32,23%.. Em ambos os grupos, de acordo com tabela 3, houve uma diminuição da proteína C reativa. No GC, do momento pré para o momento pós, houve uma redução de 33,81%, já no GSU a redução foi de 71,64%. Percebe-se uma queda elevada, principalmente no grupo tratado com suco de uva. A regressão linear confirma a redução fazendo uma análise ajustada com o momento pré do GC, mostrando uma significância estatística ($p = 0,05$) no grupo tratado com suco de uva (tabela 4).

Força de preensão palmar (FPP)

A tabela 3 apresenta os dados do teste de preensão palmar na mão dominante (FPPMD) e na mão não dominante (FPPMND) no momento pré e pós intervenção. De acordo com os dados, percebe-se que o GC possuía uma força menor, tanto na FPPMD quanto na FPPMND em todas as tentativas no momento pré em relação ao GSU.

Dentro de cada grupo, nos testes pré-intervenção da mão dominante, nossos pacientes apresentaram valores maiores em relação ao momento pós-intervenção,

em ambos os grupos, com exceção da FPPMD 3 do GSU. Todas as tentativas da mão não dominante aumentaram seus valores no momento posterior à intervenção.

Ajustando os resultados com regressão linear verificamos um aumento de 0 – 3 Kg/f nas tentativas pós-intervenção (Tabela 4).

Estress oxidativo

O malondialdeído e o peroxidonitrito não diferiram significativamente em nenhum momento da pesquisa enquanto a mieloperoxidase foi diferente entre os momentos pré e pós do GSU ($p = 0,018$).

7 DISCUSSÃO

Desde de dezembro de 2019, o mundo vem passando por um problema sério de saúde pública, a pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Desde então, há uma procura constante por estratégias de enfrentamento que possam auxiliar na diminuição ou resolução dos problemas causados por essa doença. A suplementação com suco de uva, no auxílio do tratamento para pacientes internados com COVID-19, vem apoiada no vasto número de publicações na literatura sobre seus benefícios, principalmente, devido ao seu alto teor de polifenóis, como o resveratrol, substância com funções antioxidantes e anti-inflamatórias. Buscou-se, com este trabalho, comprovar o efeito benéfico causado pelo suco de uva nos parâmetros hematológicos, imunológicos, na função renal e oxidantes de pacientes diagnosticados com COVID-19.

Até o presente momento, de conhecimento do autor, não foram encontrados trabalhos que pudessem determinar o efeito do suco de uva na referida doença, especialmente em pacientes internados, por isso, este estudo visa preencher essa lacuna e encontrar alternativas de tratamentos adjuvantes pra essa enfermidade.

Os principais achados neste estudo foram diminuição da inflamação caracterizada pela redução do marcador inflamatório PCR, ganho de força e redução no tempo de internação dos pacientes tratados com suco de uva.

O estudo mostrou um número, de pacientes com meia idade, e em sua maioria do sexo masculino, concordando com outros estudos, na qual, relatam o perfil de pacientes hospitalizados acometidos pela COVID-19, com elevada prevalência de idosos, do sexo masculino e com doenças preexistentes como diabetes e hipertensão (NIQUINI et al. 2020; MAIOR et al., 2020). Prado e colaboradores (2021) afirmam que apesar da maioria dos casos se apresentarem no sexo masculino este não é fator de risco para a gravidade da doença, presumindo-se apenas um fator de maior exposição ao vírus, enquanto o fator idade pode ser um fator de prognóstico ruim. Já Cheval et al. (2021), discorda da afirmação de Prado, atribuindo ao fator sexo masculino um fator de risco para severidade da COVID-19, afirma ainda, que encontrou em seu estudo associação entre idade avançada e hospitalização por COVID-19. Rocha e colaboradores (2021) relatam estudos de metanálise em que a taxa de mortalidade em pacientes a cima de 80 anos é superior, cerca de 29,6%.(

ROCHA et al., 2021).

A literatura demonstra que a obesidade é um fator de risco por ser uma enfermidade, sabidamente inflamatória, na qual, pode prejudicar o microambiente pulmonar devido ao trânsito de citocinas inflamatórias, aumentando ainda mais a inflamação local e sistêmica (PITANGA; BECK; PITANGA, 2020). Os pacientes não apresentaram grau tão elevado de obesidade, quando analisado o IMC. De qualquer forma, o GSU apresentou IMC de 30 o que de acordo com Rocha e colaboradores (2021) pode aumentar o risco de prognósticos de maior severidade e mortalidade corroborando com o estudo realizado por Bixler et al. (2020), na qual, mostra que 27,3% das mortes ocorridas, entre pacientes jovens com idade menor que 21 anos, nos Estados Unidos, no ano de 2020, tinham obesidade com IMC > 30 Kg/m².

Em nosso estudo verificou-se uma média de tempo de internação de 8,22 dias, sendo bem inferior ao que relata Maior e colaboradores (2020) com o tempo de 15 a 20 dias dos primeiros sintomas até a morte. Segundo o mesmo autor o tempo médio de internação nos casos de morte foi de apenas 3,8 dias, sugerindo que os pacientes estavam em uma condição clínica muito grave. Essa diferença entre nosso estudo e o realizado por Maior et al. (2020), pode estar no fato que os pacientes internados no hospital universitário do Piauí, no período da pesquisa, tiveram uma hospitalização mais rápida, com um tempo menor entre o início dos sintomas e o início das intervenções, otimizando o tratamento.

O período de internação no GSU foi estatisticamente inferior ao período de internação do grupo controle ($p=0,047$), inferindo-se que o suco de uva colaborou com a melhora clínica do paciente, provalvente pelo fato do suco possuir propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, que ajudaram no controle da doença. Silveira e colaboradores (2020) em estudo semelhante ao nosso, suplementando com outro tipo de alimento (própolis), também com propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, encontrou reduções significativas no tempo de permanência no hospital, sendo entre 6 a 7 dias em pacientes que tiveram o tratamento adjuvante e de 12 dias em pacientes com tratamento tradicional.

Em relação ao tabagismo nosso estudo mostra uma proporção relativamente pequena entre todos os pacientes da pesquisa, com uma proporção de 19,4% de fumantes esse fato tem grande importância, pois, estudos

mostram que a relação entre uso de tabaco e o risco para infecções e complicações da COVID-19 são diretamente proporcionais, ou seja, quanto maior o uso de tabaco maior o risco de infecções e complicações, isso devido ao aumento da expressão da ECA2 nas vias aéreas inferiores, assim como pelas comorbidades relacionadas, além do aumento de marcadores inflamatórios como PCR, Ddímero e citocinas pro-inflamatórias (ARAÚJO, A., 2020).

Um total de 41,7% dos pacientes que fizeram parte do nosso ensaio eram hipertensos. Estudos enfatizam que a hipertensão é fator de prognóstico ruim para pacientes com COVID-19. Relatos de estudos realizados na China, por exemplo, descrevem um aumento de morbimortalidade em pacientes acometidos com hipertensão arterial. Outro exemplo, vem de um trabalho realizado com 201 pacientes confirmados para COVID-19, no qual, 84 desenvolveram SARS e deste 23 eram hipertensos (BARROS; MAZULLO FILHO; JÚNIOR, 2020).

Em nosso estudo houve uma queda na PAS, cerca de - 4ml/mg no GSU, corroborando com estudo de Mateus (2018), na qual, relata que a suplementação de 100 mg de resveratrol, realizado por inamura e colaboradores, por um período de 12 semanas, teve uma diminuição nos níveis de estresse oxidativo e pressão arterial. Mateus(2018) cita ainda, que a suplementação de extrato de suco de uva obteve redução da pressão arterial 24h após o consumo do extrato. Berman e colaboradores. (2017) afirmam que estudo realizado por Biesinger e colaboradores encontrou que a pressão diastólica é reduzida com eficácia quando utilizado o resveratrol em conjunto com outros fitoquímicos o que pode trazer benefícios no tratamento da hipertensão.

Ferreira (2019) afirma que, em estudo realizado por Cao e colaboradores, o resveratrol foi capaz de mediar os efeitos anti-hipertensivos via ativação da proteína quinase em modelos de hipertensão induzidas pela angiotensina II, resultando em uma diminuição da pressão sanguínea entre animais hipertensos, podendo se atribuir essa redução a ação do resveratrol sobre a rigidez da parede arterial (FERREIRA, 2019; MONNERAT et al.,2020). Vale salientar que nosso estudo preconizava um consumo de suco de uva de apenas de 10ml / kg / Dia, durante a internação, que em média chegou a 8 (oito) dias.

Estudos encontrados por Santos, Silva e Menezes (2020) indicam que a suplementação com uva e seus derivados foram capazes de aumentar cerca de três vezes mais o FMD (Flow Mediator Dilatacion) em indivíduos com doença

cardiovascular após consumo de 4 ml/kg de vinho branco e tinto, além da diminuição da peroxidação lípídica com intervenções de 200 ou 400 mg de extrato de pó de uvas vermelhas, durante três meses, em pessoas com hipertensão arterial leve ou com pré-hipertensão. Percebe-se, pela literatura, que o resveratrol, substância presente em grande quantidade no suco de uva, pode ajudar no controle da hipertensão, ajudando os pacientes acometidos pela COVID-19.

Embora o resveratrol tenha sido eficaz em algumas situações e ensaios clínicos, é bom salientar que alguns autores relatam estudos conflitantes, como por exemplo, Zortea et al. Viu que o resveratrol aumentou o colesterol e lipídios de esquizofrênicos com características obesas e síndrome metabólica, outro exemplo é de Van der Made et al., que mostrou que resveratrol não tem efeito sobre o nível de lipoproteína de alta intensidade (HDL), colesterol em pacientes com excesso de peso (BERMAN et al., 2017).

Em no nosso estudo percebeu-se que os pacientes mantiveram a média de saturação durante o período de internação, talvez pela utilização de uso suplementar de oxigênio, afim de manter a Saturação aos limites adequados. Provavelmente, por conta disso, não se teve uma diferença entre os valores verificados entre os grupos durante a pesquisa.

Sabe-se, porém, que o SARS-CoV-2 é capaz de atacar as hemoglobinas deteriorando substâncias como a porfirina, danificando o sistema de transporte de oxigênio e dióxido de carbono, resultando no acúmulo de resíduos metabólicos tóxicos e desenvolvendo inflamação em células pulmonares, o que pode ocasionar queda na saturação de oxigênio (SpO₂%) (RAMDANI; BACHARI 2020). De acordo com Oliveira Júnior e Lourenço (2020) a queda de saturação também se deve à mudança causada pelo vírus na estrutura eritrocitária e da hemoglobina retirando o átomo de ferro necessário para o transporte de oxigênio.

De acordo com Menzen, Nunes e Cardoso (2020) a saturação de oxigênio normal e em ar ambiente variam entre 96-100%. De Brito e colaboradores (2020) afirmam que um dos processos de diminuição da Saturação (hipóxia), em pacientes acometidos pela COVID-19, acontece pelo acúmulo de líquidos e pela diminuição dos níveis de oxigênio nos alvéolos e não somente estes, provavelmente, vários outros fatores contribuem com menor ou maior proporção nesse mecanismo.

De acordo com Corrêa et al. (2020) um dos critérios de inclusão de pacientes

com COVID-19 na unidade de terapia intensiva, em relação à hemodinâmica, se dá quando o paciente tem a necessidade de uso de cateter nasal maior que 3 litros por minuto ($CNO_2 > 3L/min$) para manter a saturação periférica de oxigênio superior a 94% ($SpO_2 > 94\%$). O resveratrol, segundo Ramdani e Bachari (2020) pode estimular a expressão de genes de γ -globina em precursores eritróides o que pode elevar a capacidade da hemoglobina no transporte de oxigênio, ajudando na manutenção ou melhora da $SpO_2\%$.

O presente trabalho apresentou 41,7% de pacientes referindo-se diabéticos. O grupo não tratado com suco de uva apresentava valores de glicemia compatíveis com diabetes e o grupo tratado com suco de uva com valores compatíveis com pré-diabetes no início da pesquisa. A diabetes *mellitus* (DM) é um importante fator de risco para morbidade e mortalidade em vários países do mundo em indivíduos infectados pelo novo corona vírus. Diversos autores demonstraram que pacientes com DM apresentaram maiores taxas de mortalidade quando comparados à população em geral (AQUINO et al.,2020).

Em estudo realizado em Wuham, China, verificou-se que 48% de todos os pacientes avaliados possuíam algum tipo de comorbidade, entre elas, hipertensão (30%), diabetes mellitus (19%) e doença coronariana crônica (8%).(STRABELLI, 2020)

Em nosso estudo, não houve um aumento, significativo estatisticamente, na média dos níveis glicêmicos durante o tratamento. Confortin e Marques (2020) relatam que o uso do resveratrol foi positiva para a saúde cardiovascular principalmente se usadas em 300 mg em pacientes diabéticos, e, ainda, observou em uma metaanálise que o resveratrol pode melhorar a glicose plasmática em jejum, contudo, as doses e/ou a suplementação do resveratrol pode influenciar a homeostase da glicose, além disso, pesquisas realizadas em mamíferos revelam que o uso de resveratrol durante um período relativamente grande reduziu a resistência à insulina e diminuiu a glicemia (POCINHO,2017).

Toscano (2019) realizou um estudo com corredores recreacionais ingerindo a mesma quantidade de suco de uva que nosso estudo (10ml/Kg/dia), porém, com um espaço maior de tempo (28 dias). Apesar dos estudos serem em populações diferentes, ambos, não tiveram alterações nos níveis glicêmicos. Portanto pode-se inferir que o tratamento com o suco pode ajudar no controle da glicemia, além de ser

seguro, pois, não alterou significativamente os níveis glicêmicos dos pacientes no estudo.

A COVID-19, por ser uma doença sistêmica, ataca diversos sistemas do organismo, em especial o sistema hematopoiético e a hemostasia. A linfopenia, por exemplo, pode ser um marcador de prognóstico ruim para pacientes acometidos por essa doença. Sabe-se que a contagem de leucócitos e linfócitos no início do processo infeccioso, quando os indivíduos possuem sintomas inespecíficos, é normal, quando os sintomas aumentam e as manifestações clínicas se manifestam com mais clareza, há um aumento das citocinas inflamatórias o que pode ocasionar a “tempestade de citocinas”. Neste momento percebe-se uma diminuição significativa na contagem absoluta e relativa de linfócitos (FLEURY, 2020; VIEIRA et al. 2020).

Em nosso estudo foi verificada uma diminuição dos linfócitos em ambos os grupos, de maneira não significativa, inferindo que o tratamento com suco de uva não interferiu no processo de redução dos linfócitos, não impedindo, portanto, o agravamento da doença. Lembrando que neste trabalho poucos pacientes evoluíram para um desfecho mais grave o que sustenta a tese de que a contagem baixa de linfócitos acontece com mais frequência em pacientes que necessitam de tratamento intensivo em relação àqueles que não precisam (FLEURY, 2020).

O aumento do número de neutrófilos sugere um aumento no risco de morte, além disso, estudos demonstram que a neutrofilia está mais associada àqueles que necessitam de cuidados intensivos. A elevação na relação neutrófilo e linfócito, ou seja, o aumento do número de neutrófilos e a diminuição do número de linfócitos foi relatado em grupos de pacientes mais graves em relação a pacientes menos graves, portanto pode ser considerada um marcador de inflamação sistêmica (FLEURY, 2020).

Apesar de nosso estudo não apresentar melhorias significativas nas células do sistema imune Padrão et al. (2020) afirma que os polifenóis especialmente os presentes nas uvas e seus derivados, são capazes de doar átomos de hidrogênio evitando a formação de radicais livres, evitando o estresse oxidativo e ajudando o sistema imune.

A função renal é vista como um dos prognósticos para gravidade da doença, para tanto, os níveis de ureia, creatinina, dizem muito a respeito do paciente, como, por exemplo, níveis aumentados de ureia e creatinina indicam uma gravidade maior no quadro clínico do paciente. (DE SOUSA et al.,2021; SERQUEIRA et al.2020).

Em estudo realizado com 701 pacientes na China houve uma mortalidade total de 16,1%, sendo que o maior número de óbitos ocorreu no grupo com elevação da creatinina basal, já em outro estudo, a mortalidade total em um grupo de 5.449 pacientes foi de 16,3% e os que desenvolveram disfunção renal 35% faleceram (DE SOUSA et al.,2021; SERQUEIRA et al.2020; COSTA et al.2021; PECLY et al.,2021).

Apesar do nosso estudo não apresentar, em ambos os grupos, alterações significativas nesses parâmetros, sugerindo que o tratamento com suco de uva pode não ter influência no controle desses elementos, estudo experimental que utilizou ratas, afim de avaliar os efeitos de uma dieta hiperlipídica (DH) e consumo de bebidas ricas em polifenóis, constatou que o grupo de animais que consumiram o resveratrol, suco de uva e vinho tinto, tiveram uma redução significativa nos níveis de ureia em relação aos outros grupos, afirmando ainda, que essa redução se deve ao fato que o resveratrol é capaz de promover a oxidação de ácidos graxos e ativar o ciclo da ureia possibilitando sua excreção pela urina.(MONNERAT et al., 2020).

A proteína C reativa (PCR) é uma das proteínas de fase aguda produzidas no fígado em resposta à produção de citocinas pró-inflamatórias, por essa razão, está ligada a diversas doenças de alta incidência e é comumente solicitada para detecção de processos inflamatórios, seus valores aumentam durante uma inflamação, sendo assim, um dos marcadores inflamatórios mais utilizados no meio clínico, devido a sua alta sensibilidade, porém, com baixa especificidade (OLIVEIRA JÚNIOR; LOURENÇO, 2020; CASTRO; VIANA, 2018).

Em nosso estudo os valores de PCR diminuíram significativamente em ambos os grupos, porém a redução ocorrida no GSU foi maior do que a ocorrida no GC. Ajustado pela análise de regressão linear a diferença foi de - 35.26 mg/l, portanto, pode-se inferir que o suco de uva contribuiu com a redução do PCR auxiliando na melhoria do paciente. Xavier e colaboradores (2020) afirmam que uma das alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes COVID-19 é o aumento da PCR, entorno de 75%-93%. Giordo e colaboradores (2021) afirmam que o vírus SARS-Cov-2 potencializa a produção de sinalizadores NF-kB no interior dos alvéolos, causando um aumento de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6, provocando inflamação descontrolada (tempestade de citocinas na qual podem levar a danos sérios como falência múltipla de órgãos). Estudos recentes têm demonstrado que o resveratrol atua de forma significativa na modulação do plasminogênio tecidual – 1 (t-

PA-1) que atua na modulação de NF-kB que, por sua vez, modula a liberação de citocinas inflamatórias, ou seja, o resveratrol acaba por diminuir de forma indireta a inflamação causada pelo vírus, além da ação supressora de interleucina 8 (IL-8) uma citocina pró-inflamatória circulante.

Leal e colaboradores (2017) creditam que o efeito antiinflamatório do resveratrol se baseia na diminuição da expressão de interleucinas-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- α) além de inibir a liberação de citocinas, diminuindo a infiltração de macrófagos, reduzindo assim, a inflamação.

Força de preensão palmar (FPP) é um teste simples e confiável que avalia a função muscular, sendo um indicador importante na capacidade funcional do paciente, estando associado com a massa muscular, estado inflamatório, além do estado nutricional, pois, trata-se de um teste de baixo custo, simples, rápido e não invasivo que pode ser utilizado amplamente em ambiente hospitalar (SANTANA GOMES et al., 2019; GRANDE et al. 2015)

A força muscular é uma das qualidades físicas mais importantes no contexto da execução de movimentos eficientes e manutenção do equilíbrio corporal. Componente da aptidão física relacionada à saúde está ligada positivamente a uma melhor qualidade de vida e uma maior promoção de saúde. (SILVA, J. et al, 2016; TIELAND, TROUWBORST; CLARK 2018;)

Para Cheval et al. (2021), como a força muscular é um indicador essencial para a saúde mostrando ser um preditor robusto de diversas doenças e mortalidade por todas as causas, ela deve ser considerada um fator de risco potencial para a gravidade da doença COVID-19. Em seu estudo encontrou associação entre hospitalização e força muscular mais fraca.

Os pacientes tratados com suco de uva aumentaram sua média no teste de força ao fim da pesquisa, sugerindo, uma possível redução da atividade inflamatória nestes pacientes. Trabalho apresentado por Leal e colaboradores (2017) realizado por Kam e aliados em 2016 afirmam o aumento de força muscular, resistência e diminuição da fadiga pós exercício em camundongos suplementados com 25mg/kg por dia de resveratrol, durante 28 dias.

Tieland e colaboradores (2018) afirmam que o nível de citocinas pró-inflamatórias aumentam cerca de 2,4 vezes nos idosos em relação aos jovens e fator de necrose tumora- α chega a duplicar, o que pode elevar o risco de 2 a 3 vezes à

perca de cerca de 40% da força muscular. Sostisso e colaboradores (2020) afirmam que níveis maiores de PCR e interleucina 6, como apresentados em pacientes com doença renal crônica (DRC), estão associados a menor Força de preensão palmar. Além disso, a inflamação pode causar lesões nas fibras musculares ocasionando diminuição da força (DIOGO et al., 2019; MENDES et al., 2016).

O SARS-CoV-2, como a maioria dos vírus causadores de infecções respiratórias, está associado à produção de citocinas, na qual são responsáveis pelo processo de inflamação no organismo, gerando estresse oxidativo, danos aos tecidos e morte celular. Velloso e colaboradores afirmam a relação entre radicais livres, ERO's e resposta inflamatória em estudo realizado com células mononucleares de pacientes com SARS-CoV-2 (VELLOSA et al., 2021).

O estresse oxidativo medido através do MDA, peroxinitrito em nosso estudo não indicou mudanças significativas para melhor, como supunha nossa hipótese. Ao contrário, houve um pequeno aumento na mieloperoxidase (MPO) quando analisada com regressão linear.

Mieloperoxidase é uma enzima com ação antimicrobiana presente principalmente nos grânulos dos neutrófilos, sendo prontamente liberadas quando estimuladas, contribuindo para defesa do organismo. Sua ação consiste em reagir com peróxido de hidrogênio formando oxidantes citotóxicos mais potentes como o HOCL (ácido hipocloroso) sendo, portanto, um mediador inflamatório. Como a COVID-19 é uma doença essencialmente inflamatória, isso pode explicar, o aumento desta enzima em nosso estudo (VELLOSA et al., 2021; ROMAN; WENDLAND; POLANCZYK, 2008)

O aumento neste marcador oxidante também pode estar relacionado à deficiência de algumas vitaminas e minerais, como vitaminas A e E e minerais como cobre, zinco e magnésio (MAFRA; ABDALLA; COZZOLINO, 1999), pois, estes elementos ajudam no combate ao estresse oxidativo, favorecendo as enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, glutatona e catalase ou pelo fato do aumento no nível de oxigênio utilizado durante a internação, o que aumenta o metabolismo, gerando mais ERO'S e conseqüentemente provocando um desbalanço no equilíbrio redox (LEAL et al. 2017; TOSCANO et al., 2019; CAMPOS & LEME, 2018;)

8 CONCLUSÃO

A suplementação com suco de uva tinto integral foi capaz de melhorar parâmetros como aumento da força, diminuição da inflamação e redução do tempo de internação mostrando ser uma opção efetiva de tratamento adjuvante para pacientes internados com COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABOLHASANI, Sakhavat et al. Avaliação dos níveis séricos de marcadores de inflamação, fibrinólise e estresse oxidativo na predição de doença arterial coronariana: Estudo Transversal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 667-674, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20190159>

ALMEIDA, Davi Benevides et al. A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. **Scire Salutis**, v. 11, n. 1, p. 84-97, 2021. DOI: <https://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2021.001.0010>

ALVES, Goldemberg Jorray Colontoni Ferraz; JUVENALE, Michelangelo. Ação dos linfócitos t citotóxicos funcionais sobre células infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 4577-4610, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-054>

ARAUJO-FILHO, Jose de Arimateia Batista et al. Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?. 2020. DOI: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200114>

ARAUJO, Luis Fernando S. C. de et al. Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19. 2020.

ARAÚJO, Alberto José de. A dependência do tabaco na pandemia e a relevância da associação COVID-19 e tabaco. **Pulmão RJ**, v. 29, n. 1, p. 28-31, 2020

AQUINO, Pedro Augusto Grossi Quintão et al. Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 11120-11130, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-363>

AYLWARD, Bruce. Liang W (PRC). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2020; 16-24.

BARROS, Gabriel Martins; MAZULLO FILHO, João Batista Raposo; JÚNIOR, Airton Conde Mendes. Considerações sobre a relação entre a hipertensão e o prognóstico da COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-3, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jHbs.v8i1.3250.p1-3.2020>

BASSANESI, Gilvane; TOUGUINHA, Luciana Bavaresco Andrade; SALVADOR, Mirian. Capacidade antioxidante de sucos e néctares de do Rio Grande do Sul. **Revista Internacional de Ciências**, v. 10, n. 2, p. 55-67, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12957/ric.2020.48081> [24]

BENDER, Angélica et al. Caracterização físico-química e sensorial de sucos da uva Isabel em cortes com diferentes variedades produzidas na região do Vale do Rio do Peixe-SC. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 23, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.18719>

BENRAHMA, Houda et al. Epidemiological description and analysis of RdRp, E and N genes dynamic by RT-PCR of SARS-CoV-2 in Moroccan population: Experience of the National Reference Laboratory (LNR)-UM6SS. **medRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.20135137>

BERMAN, Adi Y. et al. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. **NPJ precision oncology**, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0038-6>

BERTOLAZZI, Pamela et al. A importância da tomografia computadorizada no diagnóstico da COVID-19/The importance of Computed Tomography in diagnosis of COVID-19. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 65, n. 1EPUB, p. 1-4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.011>

BIASEBETTI, Mayara do Belem Caldas; RODRIGUES, Isis Delfrate; MAZUR, Caryna Eurich. Relação do consumo de vitaminas e minerais com o sistema imunitário: uma breve revisão. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 1, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v19i1.57737>

BIXLER, Danae. SARS-CoV-2–associated deaths among persons aged 21 years—United States, February 12–July 31, 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4>

BOECHAT, José Laerte; CHORA, Inês; DELGADO, Luís. Imunologia da doença por coronavírus-19 (COVID-19): uma perspectiva para o clínico, nos primeiros 4 meses da emergência do SARS-CoV-2 Immunology of Coronavirus-19 Disease (COVID-19): A Perspective for the Clinician in the First 4 Months of the Emergence of SARS-CoV-2. DOI: <https://revista.spmi.pt> – DOI: 10.24950/rspmi/COVID19/FMUP/S/2020

BOLZAN, Aline Gurski; SCHUCH, Natielen Jacques. Relação entre estresse oxidativo e síndrome metabólica. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 18, n. 3, p. 529-538, 2017. DOI: <https://periodicos.ufrn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2389/2100>

BRADLEY, P. P. et al. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206-209, 1982. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12506462>

CAMPOS, Marco Túlio Gomes; LEME, Fabíola de Oliveira Paes. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **Pubvet**, v. 12, p. 139, 2017. DOI: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n1a10.1-8> PUBVET v.12, n.1, a10, p.1-8, Jan., 2018

CASTRO, Kamila Almeida de; VIANA, Eliene da Silva Martins. Avaliação da proteína C reativa ultrasensível em ratos diabéticos tratados com resveratrol. **Revista Eletrônica Científica Da UERGS**, v. 4, n. 1, p. 03-16, 2018 DOI: <https://doi.org/10.21674/2448-0479.41.03-16>

CASTRO, Vanilde de; MORAES, Suzana Alves de; FREITAS, Isabel Cristina Martins de. Concordância de medidas antropométricas em estudo epidemiológico de base populacional: Ribeirão Preto, SP, 2006. Projeto OBEDIARP. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, p. 58-68, 2010. DOI:

<https://www.scielo.org/article/rbepid/2010.v13n1/58-68/pt/>

CARVALHO, Aline Martins de et al. Validação e calibração de medidas de peso e altura autorreferidas por indivíduos da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 735-746, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400030013>

CAVALCANTE, Regina Márcia Soares et al. Retocolite ulcerativa e citocinas: uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e314997145-e314997145, 2020.

CHAGAS, Sarah Rodrigues et al. Vacinas e suas reações adversas: revisão. **Pubvet**, v. 13, p. 153, 2019. DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n8a398.1>

CHEN, Jieliang. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses. **Microbes and infection**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>

CHEVAL, Boris et al. Muscle strength is associated with COVID-19 hospitalization in adults 50 years of age and older. **MedRxiv**, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250909>

CONFORTIN, Jadine Nagisa Teles; MARQUES, Nicole Alves. A biodisponibilidade do resveratrol no vinho e suco de uva integral e sua relação com a saúde.,2020 DOI: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/14783/1/TCC%20-%20Jadine%20e%20Nicole.pdf>

COVID, CDC; TEAM, Response. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 69, n. 12, p. 343-346, 2020.

CORRÊA, Thiago Domingos et al. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020. DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AE5793

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 434-447, 2010.

COSTA, Rafael Lessa da et al. Lesão renal aguda em pacientes com COVID-19 de uma UTI no Brasil: incidência, preditores e mortalidade hospitalar. **Brazilian Journal of Nephrology**, n. AHEAD, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0144>

DE LIMA NETO, João Batista et al. Inflamação: principais mediadores

químicos. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 3, n. 2, 2019. DOI: <http://reservas.fcrcs.edu.br/index.php/mostrabiomedicina/article/view/2575>

DE MACEDO JÚNIOR, Adriano Menino. COVID-19: calamidade pública. **Medicus**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.6008/CBPC2674-6484.2020.001.0001>

DE SOUSA, Lailson Oliveira et al. Importância dos alimentos no fortalecimento da imunidade frente à COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 29842-29852, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-618>

DE SOUZA, F. C. B.; DA SILVA, M. Z. M. Controle do processo inflamatório na odontologia com antiinflamatorios não-esteroidais. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 20, n. 2, 2018. DOI: <http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1587>

DIAS, Maria Júlia Lima Eugenio et al. COVID-19 e Nutrição. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020.

DIAS, VM de CH et al. Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. **J Infect Control [Internet]**, p. 1-41, 2020.

DIOGO, Karla Gonçalves et al. Força de preensão palmar e desempenho funcional em mulheres de meia-idade e idosas com artrite reumatoide. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 26, p. 346-352, 2019. doi: <https://doi.org/10.1590/1809-2950/17021426042019>

DO NASCIMENTO ANTÔNIO, Maria Vitória et al. Tempestade de citocinas na COVID-19. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020. DOI: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes>

DOS SANTOS, Gabriel Bastos L.; DA SILVA, Amanda Valente; MENEZES, Gisele Barreto Lopes. Polifenóis dietéticos e função endotelial em adultos sem diagnóstico de doenças: Uma revisão sistemática de ensaios randomizados. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 85320-85346, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34117/b>

DUARTE, Phelipe Magalhães. COVID-19: Origem do novo oronavirus/COVID-19: Origin of the new coronavirus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3585-3590, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-187>

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Hospital universitário da universidade federal do Piauí. **Manual nº 23524.032612/2020-18 – 11262836, de 10 de fevereiro de 2021**. Dispõe sobre o Manual de Dietas Hospitalares do HU-UFPI. Emissão 14 de out de 2020, Versão 02. Teresina, 10 de fev de 2021.

ERRANTE, Paolo Ruggero; ROCHA, Vinicius Santana; DOS SANTOS, Guilherme Simões Pedro. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E SEU MANEJO NA INFECÇÃO PELO COVID-19. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 17, n. 49, p. 27-41, 2021. DOI: <http://revista.lusiada.br/index.php/rueprevista.unilus@lusiada.b>

ESTEVÃO, Amélia. COVID-19. *Acta Radiológica Portuguesa*, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.25748/arp.19800>

FACCINI, Amanda Magnago et al. INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA IMUNIDADE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 15, n. 3, p. 64-71, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.312.vol.15.n3.2020>

FERREIRA, Ana Claudia Goulart et al. Doenças associadas à deficiência do sistema complemento. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 26, n. 1, p. 62-66, 2019. DOI: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.26.1.2019.1397>

FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas, Rio de Janeiro**, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.

FREIRE, Letícia Castro et al. A relação dos Linfócitos T reguladores na cicatrização: revisão da literatura. **COORTE-Revista Científica do Hospital Santa Rosa**, n. 08, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.52908/coorte.v0i08.100>

GASPAR, E. B.; DOMINGUES, R.; BARBOSA, R. S. Recomendações para prevenção da COVID-19 no meio rural na região Sul do Brasil. **Embrapa Pecuária Sul-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2020

GIORDO R.; ZINELLU A.; Eid AH, PINTUS G. Therapeutic Potential of Resveratrol in COVID-19-Associated Hemostatic Disorders. **Molecules**. 2021 Feb 6;26(4):856. doi: 10.3390/molecules26040856. PMID: 33562030; PMCID: PMC7915700.

GOULART, Marina Teixeira; CARDOSO, Luciana Marques. TEOR DE ANTOCIANINA DE SUCOS DE UVA INTEGRAL. **ANAIS SIMPAC**, v. 10, n. 1, 2019.: DOI <https://academico.univcosa.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/viewFile/1252/1340>

GRANDE, Guilherme Henrique Dalaqua et al. Influência da fisioterapia na força muscular respiratória e força de preensão palmar de pacientes hospitalizados. In: **Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436**. 2015. p. 69-75.

GREVE, Júlia Maria D.'Andréa et al. Impacts of COVID-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, p. 285-288, 2020.

GUO, Y. R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirusdisease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

HENDERSON, L. A. et al. On the Alert for Cytokine Storm Immunopathology in. v. 0, n. 0, p. 1–5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41285>

JOSE, R. J.; MANUEL, A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. v. 0, n. 0, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)

OLIVEIRA JUNIOR, R.B.; LOURENÇO, Patrick Menezes. Alterações laboratoriais e a COVID-19, **RBAC**. 2020;52(2):198-200

LAUER, Stephen A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Annals of internal medicine**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>

LEAL, Juliane Barroso et al. Resveratrol: composição química e seus benefícios à saúde. **RBONE-Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição E Emagrecimento**, v. 11, n. 67, p. 620-629, 2017. DOI: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6301502>

LEE, J.; DURST, R. W.; WROLSTAD, R. E. Determination of total monomeric anthocyanin pigment content of fruit juices, beverages, natural colorants, and wines by the pH differential method: Collaborative study. **Journal AOAC International**, v.88 (5), p.1269-1278, 2005.

MAFRA, Denise; ABDALLA, Dulcinéia Saes Parra; COZZOLINO, Sílvia Maria Franciscato. Peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 205-212, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52731999000300001>

MAIOR, Alex Souto et al. Epidemiological profile of COVID-19 deaths in the public hospital in Rio de Janeiro, Brazil **Complement Alt Med**. 2020;13(5):224–226.

MATEUS, Natália Caetano. A importância de uma dieta rica em polifenóis no controle de doenças cardiovasculares. 2018. Doi: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/12680/1/21501939.pdf>

MARQUESI, Kaís Fernanda; REIGOTA, Kelei Cristina da Fonseca Ribeiro; DE OLIVEIRA BUENO, Amanda Priscila. RESPOSTA IMUNE E QUIMIOCINAS: BREVE REVISÃO DA LITERATURA. **Revista Científica**, v. 1, n. 1, 2018

MENDES, G. S. et al. Sarcopenia em idosos sedentários e sua relação com funcionalidade e marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-10). **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 10, n. 1, p. 23-28, 2016. DOI: 10.5327/Z2447-2115201600010005

MENZEN, Liliane; DE LIMA NUNES, Eveline; CARDOSO, Maria Cristina. Spo2%uração Periférica de Oxigênio na Disfagia Orofaringea: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 11405-11418, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-004>

Ministério da saúde: conselho nacional de saúde, 2013. Disponível em: < https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html >. Acesso em : 31 de ago. de 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE: COVID-19 NO BRASIL. BRASIL,2021 Disponível em: https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/COVID-19_html/COVID-19_html.html acessado em: 01/05/2021

MINUSSI, Bianca Baptisti et al. Grupos de risco do COVID-19: a possível relação

entre o acometimento de adultos jovens “saudáveis” e a imunidade/COVID-19 risk groups: the possible relationship between the impairment of “heathy” young adults and immunity. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3739-3762, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-200>

MONNERAT, Juliana Arruda DE SOUZA et al. Efeitos de uma dieta hiperlipídica e consumo de bebidas ricas em polifenóis nos parâmetros bioquímicos, histologia renal e pressão arterial de ratas wistar não sedentárias. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 1539-1554, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n1-105>

MOREIRA, Gabriela Caroline Rovea Costa et al. Conteúdo de minerais, compostos fenólicos e antocianinas em farinhas de bagaço de uva das variedades Seibel e Bordô provenientes de uma vinícola sul-paranaense. **Nutrição Brasil**, v. 16, n. 6, p. 391-397, 2017. DOI: <https://doi.org/10.33233/nb.v16i6.1286>

MOURA, Rayane Carvalho de. Efeitos da suplementação da farinha do mesocarpo de babaçu (ORBIGNYA PHALERATA MART.) sobre dano muscular, estresse oxidativo e capacidade aeróbia de corredores. 2018. Dissertação (Mestrado em Alimento e Nutrição) – Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina.

MULLER L.; DI BENEDITO S.; PAWELEC G. The Immune System and Its Dysregulation with Aging. **Subcell Biochem.** 2019;91:21-43. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_2. PMID: 30888648. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_2

NIQUINI, Roberta Pereira et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00149420, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00149420>

NUNES, Roberta; CORDOVA, Caio Mauricio Mendes de. Citocinas de resposta Th1 e Th2 e diabetes mellitus tipo. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 359-364, 2017.

O'Byrne, D.J., Devaraj, S., Grundy, S.M., and Jialal, I. Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids and -tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. **Am. J. Clin. Nutr.** 2002. 76(6): 1367– 1374. PMID:12450905

OLIVEIRA, Erivan de Sousa; MORAIS, Arlandia Cristina Lima Nobre de. COVID-19: uma pandemia que alerta à população. *Interamerican Journal Of Medicine And Health*, v. 3, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.80>

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues bythiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, v. 95, n.2, p, 351-358, 1979. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003269779907383>

ORSINI, Marco. COVID-19: O que todos devemos saber!. **Fisioterapia Brasil**, v. 21, n. 2, p. 133-134, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33233/fb.v21i2.4073>

PASCOAL, David Balbino, et al. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19/Acute Respiratory Syndrome: an exacerbated

immune response to COVID19. **Brazilian Journal of Health Review**, 2020, 3.2: 2978-2994. DOI: 10.34119/bjhrv3n2-138

PECLY, Inah Maria D. et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. **Brazilian Journal of Nephrology**, n. AHEAD, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>

PEDROSO, Caroline Ribeiro; BATISTA, Francislene Lavor. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017. DOI: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/332/250>

PESSANHA, Kethelyn Freitas et al. COVID-19: A INFECÇÃO RESPIRATÓRIA AOS DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 1, p. 79-89, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.380.vol.16.n1.2021>

PESSOA, Beatriz Mella Soares et al. IMUNOTERAPIAS NO TRATAMENTO DA COVID-19. **DESAFIOS-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 97-108, 2020. DOI: <https://doi.org/10.20873/uftsuple2020-8848>

PITANGA, Francisco José Gondim; BECK, Carmem Cristina; PITANGA, Cristiano Penas Seara. Inatividade física, obesidade e COVID-19: perspectivas entre múltiplas pandemias., v. 25, p. 1-4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12820/rbafs.25e0114>

POCINHO, Sara Carolina Silva. **Antioxidantes naturais na diabetes mellitus tipo 2 e nas suas complicações**. 2017. Tese de Doutorado. DOI: <http://hdl.handle.net/10400.6/8132>

PRADO, Eduardo de Melo et al. Repercussões hematológicas, cardiovasculares e pulmonares no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1646-1668, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-137>

RAMDANI, L. H.; BACHARI, K. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2. **Acta virologica**, v. 64, n. 3, p. 276-280, 2020. DOI: [10.4149/av_2020_309](https://doi.org/10.4149/av_2020_309)

RESENDE, Marcos Antônio. Proposta de um modelo teórico de intervenção fisioterapêutica no controle da dor e inflamação. **Fisioterapia Brasil**, v. 6, n. 5, p. 361-364, 2018. DOI: <https://doi.org/10.33233/fb.v6i5.2024>

ROBASKEWICZ, Francielle; DAMBRÓS, Bibiana Paula; SANTIN, Ney Carlos. Determinação do teor de polifenóis totais e outras características físico-químicas em sucos de uva comerciais. **Unoesc & Ciência - ACBS Joaçaba**, v. 7, n. 2, p. 159-166, jul./dez. 2016. DOI: <https://core.ac.uk/download/pdf/235124295.pdf>

ROCHA, Giovana Vilela et al. A influência da obesidade na mortalidade de adultos com COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1405-1418, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-119>

ROMAN, Raquel Melchior; WENDLAND, Andrea Elisabet; POLANCZYK, Carisi Anne. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, p. e12-e19, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001300015>

ROSSI, J. A.; SINGLETON, V. L. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic phosphotungstic acid reagents. **American Journal of Enology and Viticulture**, v. 16, p. 144-158, 1965.

ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, p. 102433, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

SANDORVAL, Alline Correia et al. O uso indiscriminado dos anti-Inflamatórios não esteroidais (AINES). 2017. DOI: <http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/2164>

SANTANA GOMES, Tarcisio et al. Associação da Força de Preensão Palmar com indicadores clínicos e nutricionais em pacientes com Doença Renal Crônica em tratamento não dialítico. **Nutr. clín. diet. hosp.** 2019; 39(2):73-79 DOI: 10.12873/392gomes

SANTOS, Ferlando Lima et al. Produção de alimento funcional a base de amêndos de cupuaçu. **REVISE-Revista Integrativa em Inovações Tecnológicas nas Ciências da Saúde**, v. 3, n. 00, 2018. DOI: <https://doi.org/10.46635/revise.v3i00.1698>

SPO2%TLER S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. **Adv Exp Med Biol**. 2017;1003:3-14. DOI: 10.1007/978-3-319-57613-8_1. PMID: 28667551

SCHWARTZ, Camila Gabriel Kato et al. Compostos bioativos do bagaço de uva (*Vitis vinífera*): seus benefícios e perspectivas para o desenvolvimento sustentável ,2020. DOI: 10.37885/200700653

SEQUEIRA, Rita et al. Terapia Nutricional nos doentes com COVID-19 hospitalizados. **Esc Nac Saúde Pública**, 2020. doi: <https://barometro-COVID-19.ensp.unl.pt/wp-content/uploads/2020/04/terapia-nutricionalemdoentescovid19.pdf>

SIMAS, Luisa Amáble Wolpe; GRANZOTI, Rodrigo Otávio; PORSCH, Letícia. Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 2, p. página 80-ágina 80, 2019.

SILVA, Rayana R.; OLIVEIRA, Tatiele C.; LANDIM, Liejy Agnes dos S. R.. Atuação dos Compostos Bioativos Utilizados no Fortalecimento do Sistema imunológico e no Combate e Prevenção do COVID-19. **Nutrição**, v. 28, n.165, p.5 – 10, 2020 DOI: https://unifsa.com.br/site/wp-content/uploads/2021/01/1609359190754_revista-

dez2020-impressa.pdf

SILVA, Jessica Miranda et al. Influência do treinamento de flexibilidade e força muscular em atletas de ginástica rítmica. **Saúde e Pesquisa**, v. 9, n. 2, p. 325-331, 2016. DOI: <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2016v9n2p325-331>

SILVEIRA, Marcelo Augusto Duarte et al. Efficacy of propolis as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: a randomized, controlled clinical trial. **medRxiv**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.20248932>

SOARES, Vanessa Gomes et al. Análise comparativa entre a glicemia laboratorial e o teste rápido de glicose. **Vita et Sanitas**, v. 13, n. 1, p. 10-19, 2019.

SOSTISSO, Caroline Finger et al. Força de preensão manual como instrumento de avaliação do risco de desnutrição e inflamação em pacientes em hemodiálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, p. 429-436, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0177>

SOUSA, Marcos Roberto Nascimento et al. Pathogenesis and treatment prospects for COVID-19: a review. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. 05973730, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3730>

SOUTO, Xênia Macedo. COVID-19. **Recital-Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG**, v. 2, n. 1, p. 12-36, 2020. DOI: <https://doi.org/10.46636/recital.v2i1.90>

SOUZA, Lúcio Marques Vieira et al. Treinamento intervalado de alta intensidade e estresse oxidativo: uma breve apresentação. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e741986478-e741986478, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6478>

SOUZA, Angela Vacaro de; VIEIRA, Marcos Ribeiro da Silva; PUTTI, Fernando Ferrari. Correlações entre compostos fenólicos e atividade antioxidante em casca e polpa de variedades de uva de mesa. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 21, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.10317>

STRABELLI, Tânia Mara Varejão; UIP, David Everson. COVID-19 e o Coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 4, p. 598-600, 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20200209>

STEIN, Ricardo. Exercício Físico em Pacientes Cardiopatas e na População em Tempos de Coronavírus. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. AHEAD, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200281>

TIELAND, Michael; TROUWBORST, Inez; CLARK, Brian C. Skeletal muscle performance and ageing. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 9, n. 1, p. 3-19, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>

TOSCANO, Lydiane Tavares. Efeitos da suplementação de suco de uva sobre

estresse oxidativo, inflamação, imunocompetência, desgaste muscular e desempenho de corredores recreacionais. 2015. 124 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015. DOI: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/8832>

TOSCANO, Lydiane de Lima Tavares et al. A single dose of purple grape juice improves physical performance and antioxidant activity in runners: a randomized, crossover, double-blind, placebo study. **European journal of nutrition**, p. 1-11, 2019.

TROIAN, Sinar Andressa; VICENCI, Keli; ALVES, Márci Keller. Teor de resveratrol e polifenóis totais em suco de uva integral, reconstituído e néctar comercializados no sul do Brasil. **Brazilian Journal of Food Research**, Campo Mourão, v. 7, n. 1, p. 58-67, jan./abr. 2016.

VELLOSA, José Carlos Rebuglio et al. Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 10152-10168, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-688>

VENQUIARUTO, Luciana Dornelles et al. Determinação da qualidade de sucos de uva artesanais produzidos na microrregião de Erechim/RS. **Revista Ilustração**, v. 2, n. 1, p. 37-55, 2021. DOI: <https://doi.org/10.46550/ilustracao.v2i1.56>

VIANA, Ana Carolina Cavalcante et al. Correlação entre avaliação nutricional e estresse oxidativo em candidatos ao transplante hepático. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2019. DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4039

VIEIRA, Luisane Maria Falci; EMERYII, Eduardo; ANDRIOLOIII, Adagmar. COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos COVID-19-Laboratory Diagnosis for Clinicians. **CEP**, v. 4023, p. 900. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.411>

VILAR, Darja Nóbrega Silva et al. COVID-19 E O SISTEMA IMUNOLÓGICO DOS IDOSOS 2020.

XAVIER, Analucia R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1-9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>

XU, Hao et al. Possible environmental effects on the spread of COVID-19 in China. **Science of the Total Environment**, v. 731, p. 139211, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139211>

WACKERHAGE, H. et al. Sport, Exercise and COVID-19, the Disease Caused by the SARS-CoV-2 Coronavirus. **Dtsch Z Sportmed**, v. 71, p. E1-E12, 2020. DOI: 10.5960/dzsm.2020.441

WORLD HEALTH ORGANIZATION CORONAVIRUS DISEASE PANDEMIC (WHO). Disponível em: 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>? Acessado em 01/05/2021

WÜRZ, Douglas André et al. Potencial do cultivo de videiras destinadas a elaboração de suco de uva em Lages, Planalto Sul de Santa Catarina. **Revista Eletrônica Científica Da UERGS**, v. 6, n. 3, p. 176-183, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21674/2448-0479.63.176-183>

YUEN, Kit-San; YE, Zi-Wei; FUNG, Sin-Yee. original: SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. **virus**, v. 368, p. 1888-977, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

APÊNDICE

TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

BASEADO NAS DIRETRIZES CONTIDAS NA RESOLUÇÃO CNS Nº466/2012,MS.

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre a AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO COM SUCO DE UVA SOBRE A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA, ESTRESSE OXIDATIVO, NEUROMODULAÇÃO AUTONÔMICA E OS IMPACTO DESTAS VARIÁVES NA SEVERIDADE DA PROGRESSÃO DA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS e está sendo desenvolvida por AISLAN ERICK PEREIRA DE SOUSA E BRUNO ROSA VIANA, PROFISSIONAIS DE EDUCAÇÃO FÍSICA no

desenvolvimento do seu trabalho de conclusão de curso de Mestrado em Ciências e Saúde sob a orientação do profº Dr. Marcos Antônio Pereira Dos Santos e ANA LINADE CARVALHO CUNHA SALES, NUTRICIONISTA. Os objetivos do estudo são: Caracterizar pessoas acometidas pela COVID-19 nos aspectos: nutricional, estado imunoinflamatório, balanço redox, controle neuroautonômico cardíaco. Testar o efeito do suco de uva no:

estado imunoinflamatório, balanço redox, controle neuroautonômico cardíaco. A finalidade deste trabalho é avaliar o potencial da suplementação nutricional com suco de uva tinto integral na inflamação sistêmica, estresse oxidativo, atividade nervosa autonômica e progressão do desfecho em pacientes hospitalizados com a COVID-19. Solicitamos a sua colaboração para participar da pesquisa na qual você consumirá uma quantidade aproximada de 10ml/kg de suco de uva durante sua permanência no hospital e realizará coleta de sangue para exames bioquímicos e análise dos parâmetros cardiovasculares, será investigada a pressão arterial, a frequência cardíaca e a variabilidade da frequência cardíaca antes e pós internação, como também, sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto. Informamos que devido à realização do estudo poderão ocorrer riscos de várias ordens, como por exemplo, enjoos, náuseas ou diarreias, devido a ingestão

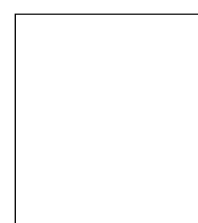
do suco, na qual será interrompido imediatamente. O paciente poderá se beneficiar de propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do suco de uva, além dos benefícios indiretos, pois os resultados poderão nortear estratégias terapêuticas de reabilitação. Esclarecemos, ainda, que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Lembrando que a pesquisa não gerará custos para o paciente e nem implicará em remuneração pela sua participação. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que venha estar recebendo na Instituição. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. Este documento terá duas vias.

Assinatura dos(as) pesquisadores(as)
 responsável(eis)

Considerando, que fui informado (a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

Teresina, ____ de _____ de _____

Impressão
 dactiloscópica



 Assinatura do participante ou responsável legal

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) Aislan Erick Pereira de Sousa Telefone: (86) 98834-7851; Bruno Viana Rosa (86) 9814-2160, Ana Lina de Carvalho Cunha Sales (86) 980857350 ou Comitê de Ética em Pesquisa -HU- UFPI. Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga, SG-07, CEP: 64.049-550 - Teresina - PI. Telefone: (86) 3228 5244. E-mail: comitedeeticadohupi@gmail.com **CNPJ. 15.126. 437.0002-**

ANEXO A

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUI - HUUFPI



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO COM SUCO DE UVA SOBRE A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA, ESTRESSE OXIDATIVO, NEUROMODULAÇÃO AUTÔNOMICA E OS IMPACTO DESTAS VARIÁVEIS NA SEVERIDADE DA PROGRESSÃO DA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Pesquisador: Marcos Antonio Pereira dos Santos

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 37078620.1.0000.8050

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.335.997

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo experimental, um ensaio clínico controlado por grupo controle e com abordagem quantitativa. A pesquisa será realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), para avaliar a ação anti-inflamatória do suco de uva em pacientes com COVID-19. Os potenciais participantes serão identificados por equipe médica e serão randomicamente (www.randomizer.org)alocados em dois grupos: 1- Ingestão de 10 ml/kg de suco de uva por dia, distribuídos em duas doses.2 Grupo de controle.As intervenções terão duração de pelo menos uma semana, limitado pelo período de internação hospitalar. No momento da admissão e alta, farão coleta sanguínea para avaliação de parâmetros de inflamação sistêmica (IL-6, TNFalfa, Proteína C Reativa e alfacoproteína ácida) e de estresse oxidativo (Capacidade antioxidante total – CAT e Malondialdeído – MDA), nitrito plasmático e glicemia. A coleta de sangue será realizada por profissional do Laboratório do HU-UFPI, no momento da coleta de rotina para os pacientes selecionados, após acordo prévio com a chefia do Laboratório de Análises Clínicas. Critério de Inclusão: participante ter pelo menos 30 anos de idade, serem cardiopatas, hipertensos, diabéticos ou terem mais de 60 anos de idade, apresentarem confirmação da doença COVID-19 e estarem com capacidade funcional para ingerir alimentos, além de concordarem em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento

Endereço: Campus Ministro Petrônio Portella S/N, Bairro Ininga Teresina - PI
Bairro: ININGA **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3228-5244 **Fax:** (86)3237-2060 **E-mail:** comitedeeticadohupi@gmail.com

ANEXO B
QUESTIONÁRIO
SOCIODEMOGRÁFIO

Características de Identificação – Nº _____

Data de Nascimento: ____/____/____

1. Idade:
2. Raça/cor: () Branca () Preta/parda () Outra
3. Estado civil: () Solteiro () Casado () Separado () Viúvo () União Estável

9 Características Socioeconômicas

4. Escolaridade: () Analfabetos () 1 a 4 anos () 5 a 9 anos ()
 . Médio/Superior
5. Ocupação: () Comércio () Trabalho doméstico () Agricultura () Outro
 .
6. Status ocupacional: () Empregado () Empregador () Autônomo ()
 . Auxílio doença
 () Aposentado () Sem trabalho.
7. Renda: () Até 1 salário mínimo () 1 a 3 salários mínimos () >3 salários
 . mínimos.
8. Aglomeração domiciliar: () Até 1 pessoa/quarto () >1 pessoa/ quarto.
 .

10 Relação com a saúde

9. Sentiu ou sente algum desconforto? Dor?
10. Doenças associadas:
11. Tempo de diagnóstico:
12. Conduta terapêutica proposta:

 Medicamentos em uso: () Até 4. () 5 e mais. Quais?

