

A biomedicina

e a transformação da sociedade 3

Claudiane Ayres

(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2022

A biomedicina

e a transformação da sociedade 3

Claudiane Ayres
(Organizadora)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
 Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurílio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof^o Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

A biomedicina e a transformação da sociedade 3

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Soellen de Britto
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Claudiane Ayres

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
B615	A biomedicina e a transformação da sociedade 3 / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0750-8 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.508221811 1. Biomedicina. 2. Saúde. 3. Tecnologia. I. Ayres, Claudiane (Organizadora). II. Título. CDD 610.1
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

As Ciências Biomédicas envolvem diversificadas possibilidades de atuações e diferentes profissionais que buscam atuar em diversas áreas contribuindo para a melhora da saúde, tecnologia e qualidade de vida da população. Diversas pesquisas e feitos nas mais variadas áreas com contribuições relevantes relacionados a temáticas como: composição dos alimentos, diagnóstico, análises clínicas, genética, imunologia, biotecnologia, sanitária, patologias, tratamentos, recuperação e reabilitação, dentre outros, constituem-se em aptidões dos profissionais envolvidos com as Ciências Biomédicas. Tal área é composta por diversos recursos, técnicas e profissionais atuantes em medicina, odontologia, enfermagem, fisioterapia, estética, fonoaudiologia e outras diversas profissões da área de saúde que de forma conjunta favorecem a saúde global da população. Diversas descobertas biotecnológicas envolvendo as diversas profissões que compõem as Ciências Biomédicas vêm surgindo e contribuindo cada vez mais para a transformação da sociedade.

Considerando a vasta área de conhecimento que envolve a biomedicina e as ciências biomédicas e sua importante contribuição para a sociedade, a editora Atena lança o e-book “A BIOMEDICINA E A TRANSFORMAÇÃO DA SOCIEDADE 3” que traz 19 artigos capazes de fundamentar e evidenciar algumas das contribuições dessa área tão abrangente, demonstrando algumas formas de como ela é capaz de transformar e melhorar a vida de todos.

Convido- te a conhecer as diversas possibilidades que envolvem essa área tão inovadora e abrangente.


Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

CAPÍTULO 1 1**ANATOMOFISIOLOGÍA DE LOS REFLEJOS Y EL ARCO REFLEJO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Jeffrey John Pavajeau Hernández

Zully Shirley Díaz Alay

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218111>**CAPÍTULO 2 15****APLICAÇÃO DA ACUPUNTURA ESTÉTICA NO TRATAMENTO DE RUGAS DINÂMICAS FACIAIS**

Francianny França Freitas

Isabella da Costa Ribeiro

Geysel Kerolly Brasileiro Lima Souza

Tainá Francisca Cardozo de Oliveira

Amanda Costa Castro

Andressa Rodrigues Lopes

Isa Marianny Ferreira Nascimento Barbosa de Souza

Vanessa Bridi

Sarah Gomes Rodrigues

Hanstter Hallison Alves Rezende

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218112>**CAPÍTULO 3 37****BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: INOVAÇÃO E REJUVENESCIMENTO – UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Lisiane Madalena Treptow

Simone Thais Vizini

Telma da Silva Machado

Denise Oliveira D'Ávila

Adriana Maria Alexandre Henriques

Zenaide Paulo Silveira


Larissa Eduarda Munhoz Lourenço

Fabiane Bregalda Costa

Ana Paula Narcizo Carcuchinski

Márcio Josué Träsel

Maria Margarete Paulo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218113>**CAPÍTULO 4 46****DESENVOLVIMENTO DE UM QUESTIONÁRIO PARA ESTUDO DE CONSENSO SOBRE AVALIAÇÃO DA DIÁSTASE DOS RETOS ABDOMINAIS COM ÊNFASE NA FUNCIONALIDADE EM MULHERES**

Néville ferreira Fachini de Oliveira


Danielle Araújo Mota

Karini Capucho

Brenda Soares Rocha

Fernanda Mayrink Gonçalves Liberato


Lucas Rodrigues Nascimento
Cintia Helena Santuzzi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218114>

CAPÍTULO 5 71

FATORES DE RISCO PARA SÍNDROMES HIPERTENSIVAS ESPECÍFICAS DA GESTAÇÃO


Camilla Pontes Bezerra
Dyego Oliveira Venâncio
Lidianaria Rodrigues Moreira
Silvana Mêre Cesário Nóbrega
Carlos Jerson Alencar Rodrigues
Lícia Helena Farias Pinheiro
Jessica de Lima Aquino Nogueira
Isabelle dos Santos de Lima
Carissa Maria Gomes Veras
Virgínia Maria Nazário Barbosa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218115>

CAPÍTULO 684

FOTOBIMODULAÇÃO COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA NO REPARO DE CIRURGIAS DE RECOBRIMENTO RADICULAR


Luciano Mayer
Fernando Vacilotto Gomes
Marcelo Ekman Ribas
Ruan Zuchetto
Renan Benini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218116>

CAPÍTULO 799

IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DE ENZIMAS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NA DOR TORÁCICA

Paulo Cesar Pinto da Silva Junior
Simone Thais Vizini
Telma da Silva Machado
Adriana Maria Alexandre Henriques
Denise Oliveira D'Avila
Fabiane Bregalda Costa
Ester Izabel Soster Prates
Márcio Josué Träsel
Ana Paula Narcizo Carcuchinski
Elisa Justo Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218117>


CAPÍTULO 8 106

MANIFESTAÇÕES FONOAUDIOLÓGICAS EM UM GRUPO DE ESTUDANTES

INFECTADOS POR COVID-19

Benilce Pereira Sousa

Elias Victor Figueiredo dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218118>**CAPÍTULO 9 124****MELATONINA COMO POSSÍVEL FERRAMENTA FRENTE A DANOS OXIDATIVOS CAUSADOS PELA COVID-19: UMA REVISÃO LITERÁRIA**

Anna Carolina Lopes de Lira

Aline França da Silva Souza

Alison Jose da Silva

Ana Vitoria Ferreira dos Santos

Bruna Ribeiro da Silva Veloso

Bruno Mendes Tenório

Carlos Henrique da Silva Santos

Ester Fernanda dos Santos Souza Baracho

Giovanna Laura de Lima Borba

Jadyel Sherdelle Guedes do Nascimento

Luisy Vitória de Lima Neri

Maria Luísa Figueira de Oliveira

Ryan Cristian da Silva

Vitória Samara Santana de Melo

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218119>**CAPÍTULO 10..... 148****MESOTERAPIA PARA TRATAMENTO DE GORDURA LOCALIZADA – UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Ana Paula da Silva Moura

Ana Paula narcizio Carcunchinski

Adriana Maria Alexandre Henriques

Amanda Paulo Silveira

Gabriele Braum de Oliveira


Lisiane Madalena Treptow

Mari Nei Clososki da Rocha

Maria Margarete Paulo

Tháís Teixeira Barpp

Zenaide Paulo Silveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5082218110>**CAPÍTULO 11 157****O IMPACTO DA COVID-19 E DA VACINAÇÃO NO NORDESTE BRASILEIRO EM MEIO À DIVERGÊNCIAS DE INFORMAÇÕES CIENTÍFICAS**


Francinaldo Filho Castro Monteiro

Israel de Souza Silva

Jose Mary Martins da Costa

Teresinha Cabral Alves Neta


Gabriele Chaves Silva
 Alexandrina França Santos Chagas
 Manoelly Deusimara da Silva Medeiros Walraven
 Igor Gomes de Araújo
 Maria Angelina Silva Medeiros
 Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181111>

CAPÍTULO 12..... 173

**O USO DO MICROAGULHAMENTO NO TRATAMENTO DO MELASMA FACIAL,
 UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**


Kelly dos Santos Bottini
 Zenaide Paulo Silveira
 Andrea Freita Zanchin
 Leticia Toss
 Maicon Daniel Chassot
 Maria Margarete Paulo
 Isadora Marinsaldi da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181112>

CAPÍTULO 13..... 185

**OS IMPACTOS DA PANDEMIA DO SARS-COV-2 NO ACOMPANHAMENTO
 EPIDEMIOLÓGICO DE DOENÇAS INFECCIOSAS OCASIONADAS PELO
*Aedes aegypti***


João Victor de Sousa Coutinho
 Natan Lopes Chanca
 Igor Pereira Lima
 Bethânia Ribeiro de Almeida Santiliano

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181113>

CAPÍTULO 14..... 199

**PERCEÇÃO DAS MULHERES FRENTE AO DIAGNÓSTICO DE
 ENDOMETRIOSE**

Camilla Pontes Bezerra
 Silvana Mêre Cesário Nóbrega
 Lícia Helena Farias Pinheiro
 Suyane Pinto de Oliveira Bilhar
 Maria Claumyrla Lima Castro
 Mariana de Carvalho Sales Barreira
 Carlos Jerson Alencar Rodrigues
 Lídia Maria dos Santos Souza
 Denise Araújo Barros
 Joyceanne Alice Portela Faustino
 Lidianaria Rodrigues Moreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181114>


CAPÍTULO 15..... 212**PNEUMONIA RELACIONADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA NA TERAPIA INTENSIVA: ENFERMAGEM NA PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÃO**

Elen Cristina Faustino do Rego

Marilene da Conceição

Sara da Silva Santos

Cristiano Viana Manoel

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181115>**CAPÍTULO 16..... 226****RELAÇÃO CONCENTRAÇÃO E MOTILIDADE ESPERMÁTICA COM O ÍNDICE DE FRAGMENTAÇÃO DO DNA ESPERMÁTICO**


Darlete Lima Matos

Fabrício Sousa Martins

Karla Rejane Oliveira Cavalcanti

Daniel Paes Diógenes de Paula

Lilian Maria da Cunha Serio

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181116>**CAPÍTULO 17..... 235****RESILENCIA DEL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA ANTE EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO Y SU INTERRELACIÓN**


Roció Belem Mayorga Ponce

Karen Mariana Gutiérrez Castillo

Rosa María Baltazar Téllez

José Arias Rico

Rosario Barrera Gálvez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181117>**CAPÍTULO 18..... 248****SOLUÇÕES ESTÉTICAS PARA DEFEITOS DE ESMALTE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Jamile Menezes de Souza


Thayane Keyla de Souza Gomes

Hadassa Baracho Vasconcelos de Arruda

Ana Luisa Cassiano Alves Bezerra

Gabriela Queiroz de Melo Monteiro

Alice Kelly Barreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181118>**CAPÍTULO 19..... 259****UTILIZAÇÃO DO SOFTWARE *OPENVINO* PARA CLASSIFICAÇÃO DE IMAGENS MAMOGRÁFICAS E ASSISTÊNCIA NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER**

Horacio Emidio de Lucca Junior

Arnaldo Rodrigues dos Santos Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.50822181119>

SOBRE A ORGANIZADORA 281

ÍNDICE REMISSIVO282

CAPÍTULO 9

MELATONINA COMO POSSÍVEL FERRAMENTA FRENTE A DANOS OXIDATIVOS CAUSADOS PELA COVID-19: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Data de submissão: 01/10/2022

Data de aceite: 01/11/2022

Anna Carolina Lopes de Lira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/4634584549312866>

Aline França da Silva Souza

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
<https://lattes.cnpq.br/5992619283351029>

Alison Jose da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1305923503701542>

Ana Vitoria Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/8476521905791954>

Bruna Ribeiro da Silva Veloso

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/3365062911580397>

Bruno Mendes Tenório

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2568954970915532>

Carlos Henrique da Silva Santos

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/61375587466415>

Ester Fernanda dos Santos Souza Baracho

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1198822304128164>

Giovanna Laura de Lima Borba

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/8564306430274578>

Jadyel Sherdelle Guedes do Nascimento

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/2141122675330128>

Luisy Vitória de Lima Neri

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2363839908883398>

Maria Luísa Figueira de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica e Fisiologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/5337066318977591>

Ryan Cristian da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/5589268134156131>

Vitória Samara Santana de Melo

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/7364712610360682>

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Histologia e Embriologia
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/647596071148840006>

RESUMO: No ano de 2019, o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, desencadeou uma pandemia global. Uma das características laboratoriais causada pela infecção viral é a tempestade de citocinas e a superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs), que quando compiladas geram um quadro inflamatório intenso. Paralelo a isso, se tem a melatonina, um hormônio esteroide produzido pela glândula pineal, que pode atuar como antioxidante e anti-inflamatório, atribuindo um papel protetor frente a consequências inflamatórias. Com base nisso, o objetivo deste capítulo está centrado em estabelecer uma correlação entre a capacidade antioxidante da melatonina no combate aos danos oxidativos causados pela COVID-19. Foi possível constatar que a melatonina apresenta propriedades que a permitem atuar como uma importante ferramenta frente aos efeitos adversos causados pela doença da COVID-19, uma vez que a melatonina possui controle sobre status redox, contudo, ainda se faz necessário maiores investigações.

PALAVRAS-CHAVE: Melatonina; Dano oxidativo; COVID-19; SARS-CoV-2.

MELATONIN AS A POSSIBLE TOOL AGAINST OXIDATIVE DAMAGE CAUSED BY COVID-19: A LITERARY REVIEW

ABSTRACT: In 2019, the SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19, triggered a global pandemic. One of the laboratory characteristics caused by the viral infection is the cytokine storm and the overproduction of reactive oxygen species (ROS), which when compiled generate an intense inflammatory picture. Parallel to this, there is melatonin, a steroid hormone produced by the pineal gland, which can act as an antioxidant and anti-inflammatory, attributing a protective role against inflammatory consequences. Based on this, the objective of this chapter is centered on establishing a correlation between the antioxidant capacity of melatonin in combating the oxidative damage caused by COVID-19. It was possible to verify that melatonin has properties that allow it to act as an important tool against the adverse effects caused by the disease of COVID-19, since melatonin has control over redox status, however, further investigations are still necessary.

KEYWORDS: Melatonin; Oxidative damage; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, o vírus SARS-CoV-2 (coronavírus), agente etiológico da COVID-19, desencadeou uma pandemia global (NADEEM et al, 2020). O coronavírus pode ativar uma resposta imune excessiva e desregulada, nociva ao hospedeiro; investigações prévias verificaram a hiperativação de células T (CD8 +) com elevadas concentrações de grânulos citotóxicos, acentuando o desbalanço redox no hospedeiro (PAUL et al, 2021). A tempestade de citocinas, bem como a superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs), levam ao desequilíbrio redox, prejudicando a homeostase e levando à inflamação desenfreada (CUSCHIERI e GRECH, 2020; LANDSTRA e KONING, 2021).

O desequilíbrio redox, por sua vez, é caracterizado pelo aumento de espécies pró-oxidantes e pela depleção de espécies antioxidantes, dificultando a redução da replicação viral (DELGADO-ROCHE e MESTA, 2020). Além disso, a ativação de macrófagos e de neutrófilos, por meio da sinalização das citocinas, resulta na destruição da parede do alvéolo pulmonar, tendo como consequência o colapso das vias aéreas, causando lesões pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e síndrome da angústia respiratória (PAUL et al, 2022). Dessa forma, há intensificação de disfunções metabólicas, como hiperinsulinemia, hipertensão, diabetes, síndrome metabólica, insuficiência respiratória, choque anafilático, sepse e falência múltipla de órgãos (PÉREZ-TORRES et al, 2020).

Com base nisso, uma alternativa para reduzir a tempestade de citocinas associadas à infecção pelo coronavírus é o uso de espécies antioxidantes (KALANTAR-ZADEH e MOORE, 2020). Calder et al. (2020) relataram que o uso de fórmulas nutricionais com antioxidantes estão associadas à melhora da oxigenação e redução da necessidade de ventilação em pacientes com quadros graves de COVID-19. Dessa forma, se torna perceptível que é indispensável restabelecer a homeostase do balanço redox para atenuar os danos oxidativos desencadeados pela COVID-19.

Um exemplo de uma substância com propriedades antioxidantes, é a N-acetil-5-metoxitriptamina - melatonina (HACIŞEVKI e BABA, 2018). A melatonina (MLT) é um neuro-hormônio produzido naturalmente em mamíferos, pela glândula pineal, e está relacionada à regulação do ciclo circadiano (NETO e CASTRO, 2008). Devido às suas atividades antioxidantes, a MLT apresenta capacidade de atenuar a hipertensão (ZUO e JIANG, 2020) e ameniza lesões cerebrais induzidas pela diabetes em ratos (AMER, OTHAMN e EL-MISSIRY, 2021). Além disso, DING et al. (2018) verificou que a MLT previne a fissão mitocondrial em corações de diabéticos, prevenindo arritmias (SEGOVIA-ROLDAN, DIEZ e PUEYO, 2021). Tornando-a uma ferramenta de interesse frente aos danos oxidativos.

Nesse contexto, o presente estudo tem por objetivo correlacionar, por meio de uma revisão bibliográfica, a melatonina e suas propriedades antioxidantes, como ferramenta de investigação para atuar frente aos danos oxidativos induzidos pela COVID-19. Nossos resultados podem fornecer embasamento bibliográfico para profissionais da saúde e estudos laboratoriais e clínicos que tenham como objetivo investigar a melatonina e suas ações antioxidantes frente às síndromes metabólicas relacionadas ao desequilíbrio redox causado por doenças virais e importância para a saúde pública, como é o caso da COVID-19.

COVID-19

Pertencentes à família Coronaviridae, os coronavírus são vírus envelopados de RNA que podem ser subdivididos em grupos α (alfa), β (beta) e γ (gama), sendo os gamas de importância clínica, visto que são os capazes de infeccionar seres humanos (SHEREEN et al., 2020). Dentre esses são dignos de destaque o SARS-CoV, Mers-Cov e o SARS-CoV-2 que são zoonoses capazes de causar síndromes respiratórias graves (CHEN, 2020). A nomenclatura “Corona” é atribuída a eles devido à aparência microscópica que o envelope e as proteínas superficiais externas apresentam que é similar à de uma coroa (BRASIL, 2020).

Os primeiros casos da COVID-19, patologia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, foram relatados no ano de 2019 na cidade de Wuhan, localizada na China. A doença se disseminou rapidamente por todos os continentes, dando origem à pandemia de COVID-19 (SHEREEN et al., 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022, já constatou mais de 500 mil casos cumulativos em todo o mundo (OMS, 2022). A origem desse novo vírus ainda não é totalmente confirmada, contudo a teoria mais aderida é que, assim como o SARS-CoV, ele provém de morcegos. Esse conceito foi atestado e relatado por Zhou et al. (2020) que identificou uma semelhança de mais de 90% entre os genomas do SARS-CoV-2 e um coronavírus presente em morcegos. Sendo assim, a disseminação inicial entre animal-humano desenrolou-se por meio do consumo de animais infectados como fonte de alimento pelos habitantes de Wuhan (SHEREEN, 2020).

A partir do primeiro contágio pela ingestão de carne contaminada a disseminação pessoa – pessoa ocorreu principalmente por gotículas liberadas durante a fala e a respiração, contato pessoal íntimo e fômites – que são objetos nas quais o vírus possui a

capacidade de ficar retido (WANG et al., 2020). Por causa dessas formas de transmissão apresentarem alta virulência, foi instaurada uma pandemia global. Isso pôde ser atestado por meio da análise do R_0 do coronavírus, que estima o número médio de pessoas que podem se contaminar a partir de um infectado. Cespedes e Souza (2020) notificaram por meio de revisão literária que o R_0 varia entre 1,4 – 5,5, ou seja, para cada uma pessoa infectada pode repassar o vírus para no máximo mais de 5 outras.

Para que possa adentrar o hospedeiro o SARS-CoV-2 utiliza suas glicoproteínas de superfície (SHEREEN et al., 2020). Por meio da proteína Spike, o vírus se liga com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) para ser introduzido nas células por meio de endocitose (GLEBOV, 2020). A partir desse momento, dá-se início aos ciclos de replicação viral (Figura 1). A ECA-2 é produzida em grande quantidade nas células alveolares dos pulmões. Por esse motivo, esse órgão acaba sendo o principal alvo do coronavírus (ZHENG, 2020). Isso se concretiza pelo principal reflexo da COVID-19 na qual os sintomas iniciais são de pneumonia que se agravam até uma Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (Costa et al., 2020).

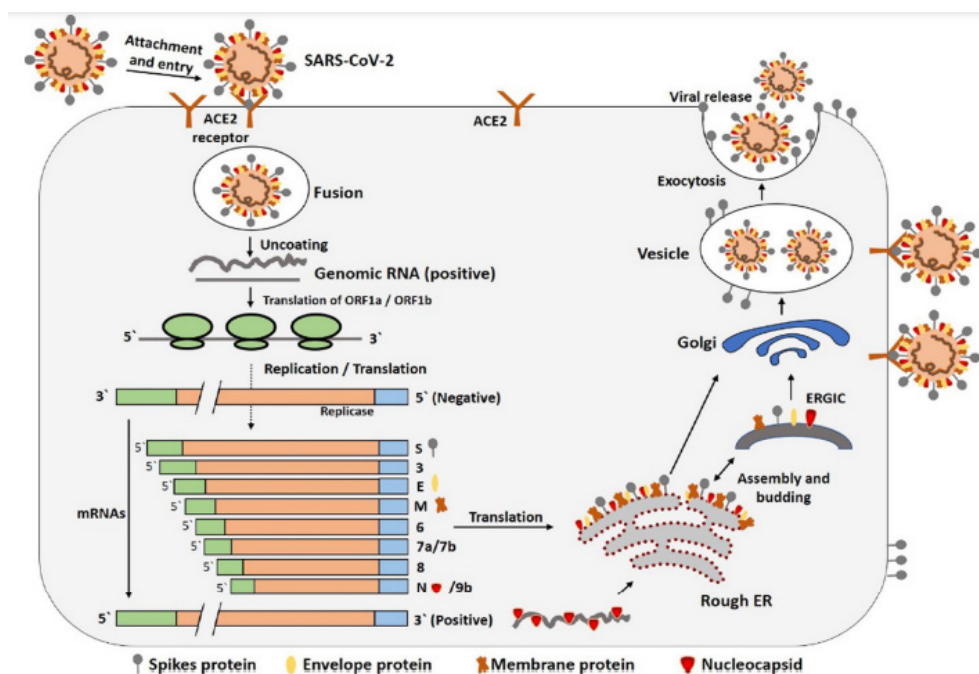


Figura 1: O ciclo de vida intracelular do SARS-CoV-2. Inicia-se a partir da ligação da proteína S ao receptor transmembrana de ACE2. Após isso, a proteína Spike muda sua conformação tridimensional para poder se fundir o envelope viral com membrana celular através da via endossomal. Em seguida, o SARS-CoV-2 libera RNA na célula hospedeira para ser traduzido em poliproteínas de replicase viral que serão convertidas em seguida para proteínas virais. A polimerase produz uma série de mRNAs por transcrição descontínua e finalmente traduzidos em proteínas virais relevantes. Essas proteínas virais e o RNA são posteriormente montados em vírions no retículo endoplasmático e complexo de Golgi para serem compactados e transportados através de vesículas e serem liberados para o meio extracelular para adentrarem as demais células do hospedeiros (SHEREEN et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pode gerar desequilíbrio redox no indivíduo infectado. Este problema ocorre porque ele promove uma reação imune desequilibrada que gera complicações ao organismo. Estudos relatam que o coronavírus hiperativam as células T (CD8+), o que acaba elevando a concentrações de grânulos citotóxicos (PAUL et al., 2021), este evento é denominado de tempestade de citocinas. Contudo, os acometimentos não estão restringidos apenas às vias respiratórias. Estudos como o de Zheng (2020) mostram que pessoas do grupo de risco como idosos e imunossuprimidos têm apresentado danos graves ao sistema cardiovascular, apresentando, por exemplo, miocardites. De forma similar, Shamy et al. (2020) constatou que alguns pacientes em Nova York apresentaram lesões renais agudas, como também a necessidade de diálise após quadros graves da Covid-19.

Para a detecção da doença diversos métodos foram desenvolvidos. Dentre eles, se destaca a técnica de reação em cadeia da transcriptase reversa-polimerase (RT-PCR), atual padrão-ouro no diagnóstico da COVID-19 (PARK et al., 2020; SHEN et al., 2020). Esta é altamente utilizada porque além de poder ser realizada em diversos tipos de amostras biológicas do sistema respiratório, possui tempo curto para a liberação do resultado (SHERIDAN, 2020).

ESTRESSE OXIDATIVO

A produção de radicais livres (RL) é um processo contínuo e fisiológico, visto que os RL cumprem funções biológicas relevantes dentro do organismo (MINGOTI et al., 2021). Eles atuam como potentes mediadores de transferência de elétrons em muitas reações bioquímicas e processos metabólicos, produzindo ATP (energia) por meio da cadeia transportadora de elétrons, quando se encontram em proporções adequadas (MARTELLI, 2014). Entretanto, quando se encontram em produção exacerbada, há um desbalanço redox, que pode produzir danos oxidativos a nível sistêmico (MINGOTI, 2021).

Uma situação de estresse oxidativo intenso ocorre quando há um desequilíbrio entre compostos antioxidantes e pró-oxidantes. Essa situação causa sobrecarga de radicais livres, seja por uma redução da velocidade de remoção desses compostos ou seja por um desequilíbrio fisiológico (CAMPOS, 2018). Nessa linha, o processo de geração das espécies reativas de oxigênio (EROs) normalmente ocorre nas mitocôndrias, citoplasma e membrana celular; a produção das EROs é favorecida pela presença de íons de ferro e de cobre (CAMPOS, 2018). Assim, fisiologicamente 85% do Oxigênio (O₂) é consumido pela mitocôndria, em detrimento da cadeia transportadora de elétrons. Sendo os 15% restante utilizados por enzimas oxidases e oxigenases, a partir de reações químicas de oxidação direta (MARTELLI, 2014).

O O₂ que entra na mitocôndria sofre uma redução tetravalente, a partir da ação da enzima catalisadora, citocromo oxidase, resultando na formação de água (H₂O). Além disso, a enzima citocromo oxidase na extremidade terminal da cadeia transportadora de elétrons,

remove um elétron de cada uma das quatro moléculas de citocromo C, que posteriormente são adicionados ao O₂ para formar a água (DE VASCONCELOS et al., 2014). Dessa forma, a ação da enzima citocromo oxidase controla a formação de radicais livres impedindo sua geração excessiva. Contudo, 2-5% do O₂ metabolizado pelas mitocôndrias têm outra via metabólica como destino, sendo reduzidos para a forma univalente, dando origem aos radicais livres no organismo (DE VASCONCELOS et al., 2014).

Além disso, o processo crônico de estresse oxidativo pode impactar diretamente na base de diversos distúrbios crônicos como transtornos neurodegenerativos, obesidade, diabetes e até mesmo câncer (BARBOSA et al., 2010). O que reflete em um envelhecimento acelerado populacional, devido ao número aumentado de doenças vinculadas à “Teoria dos Radicais livres”. Pois o organismo para se defender dos prejuízos tende a acionar diversos sistemas de defesa antioxidantes que por consequência gera um desequilíbrio, refletindo no envelhecimento celular, uma vez que há perda funcional da célula (SIMAS, GRANZOTI e PORSCH, 2019).

Os mecanismos de neurodegeneração estão atrelados ao estresse oxidativo por vias moleculares comuns, o que afeta tanto o processo de disposição de proteínas intracelulares quanto fatores de crescimento neural (VASQUES e FONSECA, 2018). Estudos recentes apontam que um dos fatores que cooperam para o aumento de radicais livres são os exercícios físicos de alta intensidade, devido a superprodução de espécies reativas de oxigênio- EROs (SOUZA et al, 2020). Porém, em contrapartida, as atividades físicas moderadas se mostram promissoras no auxílio de tratamentos de doenças resultantes do estresse oxidativo (DEMINICE et al, 2010).

DANOS OXIDATIVOS PROVOCADO PELA COVID-19

Os radicais livres desempenham funções plausíveis na homeostase do corpo humano, quando produzidos em equilíbrio em relação aos componentes antioxidantes. A partir do momento em que há ausência da homeostase entre os compostos pró-oxidantes e o efeito do sistema de defesa antioxidante, é instaurado no organismo o desequilíbrio redox, também conhecido como estresse oxidativo e/ou danos oxidativos (BARBOSA et al., 2010). Nessa condição, os elétrons reativos e instáveis, que originam as EROs, podem causar doenças degenerativas, além do envelhecimento e morte celular (VASCONCELOS et al., 2014). Assim, as moléculas liberadas pelo nosso organismo durante o processo de metabolismo celular, mais concentradas na condição de pró-oxidante, contribuem também para o estresse oxidativo (BIANCHI et al., 1999).

Danos oxidativos têm sido relacionados com a COVID-19, infecção respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2. A coletividade entre estes fatores é proeminente, pois, em paralelo com as inflamações causadas pela SARS-CoV-2, há uma tempestade de citocinas inflamatórias que resulta em um desequilíbrio redox (ZATTI et al., 2022). Esse

processo libera compostos que rompem com a homeostase devido à síntese de reativos de oxigênio e o potencial redox, que proporciona um estresse oxidativo, acarretando em um ambiente de replicação viral (DIAS et al., 2020). Dessa forma, compreende-se que a infecção causada pela COVID-19 provoca um estresse oxidativo no corpo humano capaz de desencadear diversos desarranjos dos sistemas corporais ao desequilibrar a harmonia dos compostos oxidantes e o sistema de defesa.

Dentre estes desarranjos dos sistemas corporais encontram-se fatores que podem comprometer o ciclo celular, estresse imunológico e metabólico, ocasionando o comprometimento da renina-angiotensina, que está envolvida no funcionamento de órgãos vitais. Ao mesmo tempo, há um desequilíbrio no sistema redox, que é desencadeado pela típica tempestade de citocinas inflamatórias da doença. Esse efeito, juntamente com a idade avançada, corrobora com o mau prognóstico da doença (ZATTI et al., 2022). Ademais, os efeitos do estresse oxidativo causado pelo Sars-Cov-2 pode proporcionar danos no sistema neurológico. Dessa forma, compreende-se que esses casos graves estão intimamente relacionados com inflamação generalizada e disfunção de alguns órgãos. As inflamações são causadas pela liberação excessiva de marcadores pró-inflamatórios (tempestade de citocininas), que pode afetar a barreira hematoencefálica e causar casos neurodegenerativos. O processo inflamatório causado pelo estresse oxidativo leva à disfunção do tecido nervoso (ZATTI et al., 2022).

Na doença de Parkinson há a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, e a infecção pelo SARS-Cov-2 intensifica essa degeneração. Desse modo, o sistema purinérgico possui efeitos tanto terapêuticos em relação à doença com Parkinson, como nos danos causados pela inflamação, desse modo, tem capacidade de amenizar a neurodegeneração (OLIVEIRA et al., 2019). Com o aumento do estresse oxidativo há a ocorrência da disfunção de organelas e há inflamação hematoencefálica, o que corrobora a fisiopatologia da doença de Parkinson. Isso ocorre por meio de processos do aumento de espécies reativas de oxigênio, consequentes da disfunção dos lisossomos e das mitocôndrias. Essa disfunção é consequência de uma cascata inflamatória relacionada com as interleucinas e provocada pela hiperativação dos receptores P2X7 provocada pela grande quantidade de ATP junto ao acúmulo das proteínas de alfa sinucleína, formando corpos de Lewy nas regiões neurais que possuem relação com o sistema motor (SIMOES et al., 2021). Além disso, foi visto que pacientes com COVID-19 podem ter processos inflamatórios que ocorrem por causa da liberação exagerada de citocinas, que causam processos inflamatórios que podem causar danos ao sistema nervoso. Esse processo inflamatório é causado pelo aumento de ATP pelo P2X7, provocando o influxo de Ca^{+} e a ocorrência de mutações na proteína alfa-sinucleína provoca a ativação (SIMÕES et al., 2021).

Nesse sentido, o Alzheimer é uma doença em que ocorre a formação de placas β -amilóides. Essas placas comprometem o sistema colinérgico através de alterações

neuroquímicas e depleção de sinapses. Esse sistema está interligado a ação da acetilcolina como neurotransmissor. Desse modo, afetar esse sistema corrobora a perda de memória e alteração dos processos cognitivos, emocionais e comportamentais manifestados na doença. Assim, a depleção desse provoca o agravamento dos sintomas. A disfunção das mitocôndrias causada pelo estresse oxidativo provoca alterações relacionadas ao comprometimento do transporte axonal e do processamento sináptico e morte neuronal em decorrência do acúmulo de A β e hiperfosforilação da TAU, que está intimamente relacionada à formação das placas B amilóides. Ademais, a TAU é uma proteína responsável pela estabilização dos microtúbulos, apesar de ser encontrada em abundância nos neurônios, a sua deficiência desencadeia quadros neurodegenerativos, como o Alzheimer (GUZEN et al., 2012). Com a formação dos complexos A β há redução do neurotransmissor acetilcolina e a alteração da plasticidade dos neurônios, o que afeta receptores muscarínicos e nicotínicos (SIMÕES et al., 2021).

A Angiotensina é uma proteína presente no processo de invasão celular pelo SARS-CoV-2, que está em células neuronais e gliais no SNC humano. A inflamação causada pela invasão do vírus compromete a permeabilidade da barreira hematoencefálica, promovendo uma possível neuro invasão, que promove a ativação da astrogliose reativa, causando o aumento da concentração de citocinas e outros fatores pró-inflamatórios, gerando a neuroinflamação. Na COVID-19 o estresse oxidativo mitocondrial é causado pela diminuição da expressão da ECA-2 e a supressão de sua atividade proteolítica. Como também ocorre maior indução da produção de EROs via NOX em células endoteliais graças a esse processo (VASSALLO et al., 2019).

Estudos recentes sobre alterações hematológicas e hemostasia em pacientes com COVID-19 apontam que elevados danos oxidativos associados às inflamações presentes na doença comprometem a hemostasia e a fisiologia leucocitária, apresentando também alterações morfológicas nas células sanguíneas desencadeado pelo SARS-CoV-2 na hematopoiese (PEREIRA et al., 2021). A revisão literária feita por Ana Flávia Pereira demonstra que em casos mais graves da doença a alteração hematológica presente com mais frequência e de forma mais acentuada foi a linfopenia, tendo principalmente a diminuição do linfócito T-CD4 (PEREIRA et al., 2021). No entanto, os estudos também demonstraram quadros de leucopenia, neutrofilia, alterações eritrocitárias e alterações plaquetárias. Conforme esses relatos, foi acentuado que é possível relacionar os estágios da doença com a contagem, anomalias e alterações das células, como a baixa pontuação de eosinófilos estarem presentes nos indivíduos com os sinais clínicos mais graves (FLEURY, 2020).

Vale ressaltar que análises laboratoriais revelam que o coronavírus possui uma proteína estrutural capaz de deslocar o ferro presente na hemoglobina (VIEIRA et al., 2020). Outrossim, a capacidade de transporte de oxigênio no tecido sanguíneo é reduzida, ocasionando a baixa saturação que é observada em pacientes nos estágios mais graves da

doença. Os íons de ferro deslocados da hemoglobina, por conseguinte, resultam em danos oxidativos quando liberados em grandes quantidades e influenciam no desencadeamento da tempestade de citocinas. Logo, os diagnósticos laboratoriais clínicos de pacientes acometidos pela COVID-19 divulgados pela patologista Luisane Vieira apontam que os órgãos além do pulmão sofrem com o estresse oxidativo e o descontrole inflamatório intenso, como a hipóxia sistêmica (VIEIRA et al., 2020).

Em consequência disso, a grande afinidade dos sistemas imune e hematológico faz com que o comprometimento de um desses sistemas resulte no mau funcionamento do outro, desencadeando anemia, infecções, deficiências fisiopatológicas e doenças clínicas com manifestações hematológicas, comprometendo a imunidade a curto ou longo prazo. Nestes casos, os indivíduos têm diretamente a qualidade de vida afetada, principalmente idosos e pessoas com comorbidades que tendem a desenvolver um quadro clínico mais grave e fatal (CEZAR et al., 2021).

A utilização de vitamina D seguida de vitamina C e compostos fenólicos, vemos evidências observacionais de que a benefício, porém não sabemos como ele é causado (ZATTI et al., 2022). Foi vista a presença desse autoanticorpo pré-existente em pacientes que desenvolveram a forma grave da covid-19. O Sars-CoV-2 possui características clínicas semelhante ao de doenças autoimunes, pois existem pacientes que desenvolveram Guillain-Barré, anemia hemolítica autoimune e lúpus eritematoso sistêmico. Desse modo, o Sars-CoV-2 pode alterar a autotolerância e gerar respostas autoimunes por meio de reatividade cruzada com células hospedeiras (FIGUEIREDO et al., 2021).

A sintomatologia e gravidade da covid-19 está relacionada com o sistema imune. Desse modo, a suplementação de vitaminas como a D, promove uma melhor ação do sistema imunológico contra a síndrome respiratória causada pelo Sars-CoV-2. Entretanto, é necessário que a suplementação respeite os níveis séricos ideais de acordo com comorbidades e faixas etárias, pois a suplementação vitamínica inadequada pode resultar em intoxicação aguda e perda óssea por estímulo desregulado da atividade osteoclástica (AZEVEDO et al., 2020).

Em contrapartida, foi-se estudado que os níveis séricos da vitamina D não interferem no aumento da mortalidade hospitalar. Como também foi visto que em pacientes com altos níveis de vitamina D permaneceram mais tempo na UTI, pois eram grupos idosos (REFERÊNCIA). Porém, na infecção, a defasagem de vitamina D ocorre devido ao aumento da interleucina-6. Desse modo, baixos níveis de vitamina D e altos níveis de interleucina-6 podem ser um prognóstico para morbidade. Como também, foi visto que pacientes com níveis normais da vitamina tendiam menos a ir para internação na UTI do que os com níveis inferiores (MOHAMMED et al., 2021). A atuação da vitamina D no sistema imunológico, ocorre de forma que induz defensinas e catelicidinas, diminuem a taxa de replicação viral, e consequentemente diminuem a quantidade de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo sintomas como a neuroinflamação e lesões no revestimento dos

pulmões (CRUZ et al., 2020).

ANTIOXIDANTES

Os Antioxidantes são essenciais para o equilíbrio dos níveis fisiológicos, pois auxiliam na retardação da oxidação causada pelos Radicais Livres. Os RL são originados de reações de óxido-redução, onde, na etapa de oxidação, eles são doadores de um elétron, e na redução, o recebem. Ao serem formados, normalmente já são neutralizados através de processos enzimáticos, porém, para um bom funcionamento de tais enzimas, é preciso que minerais como o ferro e o manganês estejam presentes, pois quando estão em baixos níveis, o número de RL aumenta (DE FREITAS et al., 2020). Essas moléculas estão com um desequilíbrio de elétrons em sua última camada, pois se distinguem de sua forma pareada e causam diversas consequências aos sistemas biológicos (DE OLIVEIRA CRUZ et al., 2018).

Os RL procuram obter a sua estabilidade “roubando” elétrons de outras moléculas próximas que estão estáveis. Contudo, essas ações prejudicam as substâncias que foram atacadas, pois, como consequência, ocorrem alterações em suas estruturas moleculares. Quando os níveis de RL no organismo estão muito elevados, é gerada uma reação chamada estresse oxidativo/desequilíbrio redox, que ocorre quando moléculas desemparelhadas reagem atacando outras, causando uma reação em cadeia que pode causar danos ao DNA e ao RNA das células, levando a célula à morte ou desencadeando doenças crônico-degenerativas (CUNHA et al., 2016).

Apesar de todas essas consequências causadas pelo excesso de radicais livres, o organismo conta com um sistema de defesa que atua através dos antioxidantes. Os antioxidantes podem se adaptar aos níveis de RL acima do normal (DE OLIVEIRA CRUZ et al., 2018). Os antioxidantes são capazes de absorver e deslocalizar os elétrons que estão livres, a fim de impedir danos ao organismo; além disso, também são capazes de transferir o oxigênio reativo para diversos locais, tanto para o núcleo, quanto para o citoplasma (DE ARAÚJO et al., 2016).

Mesmo em baixas concentrações, essas moléculas reguladoras podem reduzir os níveis de oxidação, e isso é feito através de três linhas de defesa contra esses RL. Inicia-se com a etapa de prevenção, pois ela age atuando como uma proteção para impedir a formação dessas substâncias causadoras de danos. Em seguida, se ainda assim os RL tiverem sido formados, ocorre a linha de interceptação, onde os antioxidantes buscam impedir com que essas substâncias danosas ataquem outras moléculas. E por fim, caso a prevenção e a interceptação não consigam obter êxito, a linha de reparo (NEVES et al., 2016) vai atuar restaurando as membranas celulares que foram danificadas (DE FREITAS et al., 2020).

Essas moléculas também podem elevar a ação dos fármacos antineoplásicos,

e, dessa forma, diminui os danos colaterais e as doses de terapia para pessoas com neoplasias, podendo controlar o crescimento de tumores sem colocar em risco os tecidos celulares (PAULA e DIAS, 2021). Entretanto, ao usar os antioxidantes, também foram notadas algumas desvantagens quando um estado de câncer está avançado, pois ao ingerir essas substâncias, algumas pessoas, geralmente idosos, podem sofrer uma progressão do câncer (DE ARAÚJO et al., 2016). Todavia, destaca-se como papel dos antioxidantes a diminuição dos danos causados pelo desequilíbrio dos Radicais Livres acumulados no organismo, reduzindo, dessa forma, o risco do desenvolvimento de diversas doenças (NEVES et al., 2016).

Um exemplo de substância com propriedades antioxidantes é a melatonina. A MLT apresenta eficiência antioxidante, uma vez que consegue quelar radicais livres e exercer estímulos para aumentar a produção de enzimas antioxidantes (REITER et al., 2007). Diante disso, a MLT se apresenta como uma ferramenta de interesse para atuar frente a danos oxidativos causados por patologias, como a COVID-19.

MELATONINA

Para que a MLT (N-acetil-5-metoxitriptamina) seja produzida, é necessário que haja uma sequência de reações. Inicialmente, é essencial a conversão do triptofano em serotonina e posteriormente, a transformação da serotonina em melatonina; essas conversões contam com auxílio de enzimas reguladoras (Figura 2) (FERNANDES, 2009). A MLT (Figura 3) é da classe dos hormônios esteróides; esta é produzida na glândula pineal, a qual é conectada a retina (estrutura óptica com função de captar a claridade). O pico de produção desse neuro-hormônio acontece durante a fase escura, e, portanto, a iluminação inibe a liberação da MLT (MARELLI, 2020).

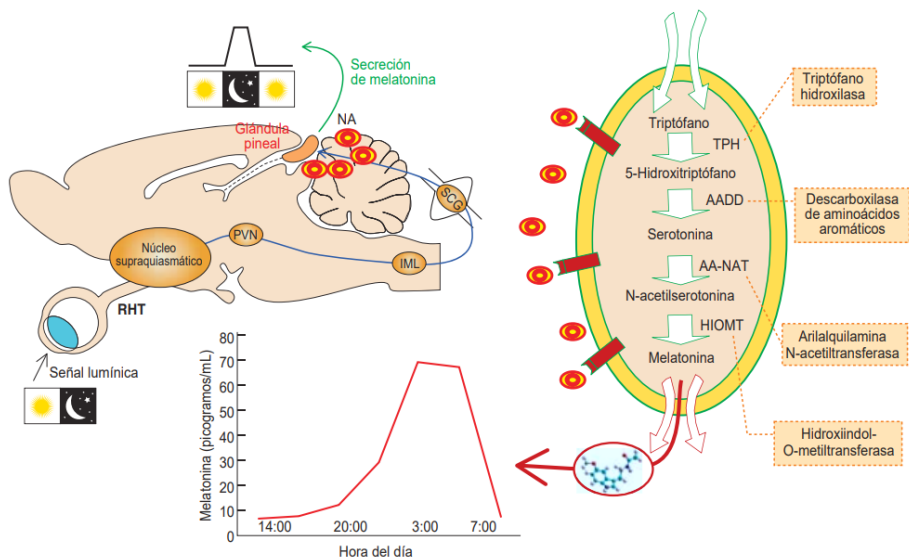


Figura x: Produção da melatonina. A atividade da glândula pineal depende das condições de luz. A luz inibe a produção de melatonina, enquanto que a escuridão aumenta. A retina é o ponto de reconhecimento do estado de luz. A informação é emitida a partir da retina ambiente de luz para a pineal através de um circuito neural envolvendo o nervo óptico, núcleo supraquiasmático (SCN) e o gânglio cervical superior (SCG). A síntese de melatonina, que ocorre no pinealócito, se desenvolve em quatro reações, após as quais se difunde a favor de um gradiente de concentração e é distribuído a todos os compartimentos do corpo. (TPH, triptofano hidroxilase; AADC, aminoácido aromático descarboxilase; AA-NAT, arilalquilamina N-acetiltransferase; HIOMT, hidroxiindol-O metiltransferase) (GUERRERO, CARRILLO-VICO e LARDONE, 2007).

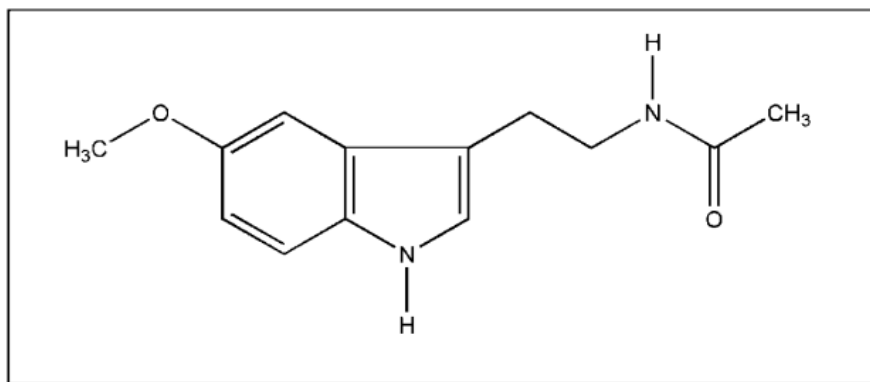


Figura x: Fórmula molecular da melatonina (RODRIGUES et al., 2019).

Com o processo de envelhecimento dos mamíferos, o nível de produção de melatonina decai, e com isso, as pessoas mais velhas tendem a ter insônia; além disso, existe a correlação da queda de produção da MTL com doenças como a depressão (Wade, 2011). A MLT não é o hormônio do sono, como explícito em estudos passados, hodiernamente, é considerado o hormônio do breu, tendo em vista, que pode ser liberada

em diferentes horários, com maior estímulo do ciclo escuro (Pandi-Perumal, 2006). Há evidências que apontam que a melatonina atua na apoptose (morte celular), eliminando radicais oxidantes, agindo como antioxidante, e atuando como anti-inflamatório; assim, a MLT possui ação protetora na fisiologia humana (VIANA, 2019).

O processo anti-oxidante ocorre quando a MLT previne a ação de produtos de oxidação presente no nosso organismo, chamados de 'espécies reativas de oxigênio (EROs). As EROs, quando em abundância, favorecem a ocorrência de processos como aparecimento de doenças, envelhecimento celular e danos ao DNA. (UNESP, 2021). Além dessa ação, considerada extremamente importante para a homeostase, vale ressaltar também que a melatonina atua na função imunomodulatória, ou seja, no sistema de defesa do corpo. Essa atuação no sistema imune conta com o aumento da produção de proteínas sintetizadas pelas células do sistema imune (como macrófagos, leucócitos e mastócitos) e proteínas, como interleucinas, que estão envolvidas no processo de reparos inflamatórios (UNESP, 2021).

A MLT age sobre as células através de receptores específicos (MT1 e MT2), que possuem alta afinidade pelo hormônio e pertencem à família de receptores da proteína G (LOPES, 2009). A ativação dessa molécula leva à diminuição da fosforilação e, por fim, há a queda na síntese da N-acetiltransferase (NAT). (BOTAS, 2014). Logo após agir ser reconhecida pelos receptores, a melatonina é metabolizada por meio de duas vias: (a) via hepática, onde ocorre cerca de 90% da limpeza dos níveis circulantes através da hidroxilação, e (b) via cerebral, em que a melatonina é submetida à conversão para N-acetil-2-formilmetil-quinurenina (AFMK), que é degradada em N-acetil-5-metoxiurenâmina (AMK); esses são metabólitos da MTL (KASECKER; NUNES, 2017).

Tendo em vista seu papel anti-inflamatório e antioxidante, esse neuro-hormônio pode ser considerado uma alternativa pertinente para ser utilizado frente a efeitos causados por doenças respiratórias e infecções virais. Isso acontece porque a melatonina é uma molécula bioativa, ou seja, apresenta efeitos diversos no organismo, podendo ser associada a mudanças fisiológicas, metabólicas ou comportamentais (RODRÍGUEZ, Teraiza. 2020). De acordo com os pesquisadores Rui Zhang, Xuebin Wang e Russel J (2020), essa molécula poderá ser utilizada como um suporte adjuvante no tratamento de pneumonia induzida pela COVID-19, lesão pulmonar aguda (LA) e Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), devido às propriedades protetoras apresentadas por essa molécula.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A COVID-19 foi responsável pelo congestionamento dos sistemas de saúde mundial visto nos últimos dois anos (AVENI, 2020), principalmente pelas sequelas oxidativas induzidas pela atividade desenfreada do sistema imune (QUEIROZ et al., 2021). Essa atividade acontece devido à hiperativação do sistema imune, que fez com que haja a

propagação de lesões pelos tecidos. O “storm of cytokines” ou “tempestade de citocinas” é o termo utilizado para caracterizar essa resposta hiperativada do sistema imune, desencadeando graves manifestações no paciente (TISONCIK et al., 2012).

Na infecção pelo SARS-CoV-2, há o aumento considerável dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Dentre essas, é possível citar: Interferon gama, interleucinas (IL-1B, IL-6 e IL12) e das quimiocinas CXCL10 e CL12, podendo levar a ativação da Thelper-1 (Th1). Esse processo é associado à inflamações pulmonares de pacientes com a COVID-19, principalmente nos que estão na UTI (casos mais graves) (Antonio et al., 2020). Essas pessoas apresentam aumento de CXCL10, CCL2 e TNF-alfa, assim como interleucinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) (ZHANG et al, 2020).

Segundo os estudos de Izadi et al.(2021), o quadro de estresse oxidativo está correlacionado com toda a fisiopatologia primária do SARS-COV-2. Isso acontece porque o vírus possui a capacidade de se ligar aos receptores de angiotensina II, gerando, assim, um desequilíbrio na via Renina-Angiotensina-Aldosterona. O reflexo disso está em achados laboratoriais, como alterações nos níveis séricos de Glutathione e do Ácido úrico (moléculas pertencentes ao sistema redox), que quando alteradas, estão associadas ao aumento da mortalidade por causa do desencadeamento do desequilíbrio das EROs (LIN et al., 2020)

Delgado (2020) aponta que esse quadro oxidativo agrava a situação do paciente fazendo com que ele saia de um quadro características de síndrome respiratória aguda grave e piore seu prognóstico para danos que vão além do pulmonar. Isso é retratado em diversos estudos como o de Middleton et al. (2020) que correlacionou a hiperativação de neutrófilos com a formação de imuno-trombose frequente em pacientes infectados pelo vírus. Além disso, Ana Navarro et al. (2020) verificou que o desbalanço redox e a diminuição do fibrinogênio, foram alterações consequentes da via da ECA-2, contribuindo dessa forma para problemas de coagulação em pacientes acometidos por essa patologia. Durante o decorrer da pandemia da COVID-19 diversos tipos de medicamentos foram estudados com o propósito de combater a disseminação viral e também o estresse oxidativo e, conseqüentemente, a tempestade de citocinas resultante da infecção viral (NETO, 2020). Apesar de que, atualmente, as vacinas serem as principais formas de prevenção da doença, ainda existem inúmeras perguntas sem resposta associadas à imunidade relacionada ao SARS-CoV-2, especificamente a imunidade protetora frente ao estresse oxidativo e à tempestade de citocinas (KASTHE, 2021).

Por meio da Cadeia Transportadora de Elétrons presente na mitocôndria, a formação dos radicais livres pelo metabolismo do oxigênio, que compreende um processo contínuo e fisiológico, é necessária para importantes funções biológicas, como a formação do ATP. Entretanto, com o acúmulo desses radicais livres, danos e desequilíbrios acontecem ao organismo. Com a atuação dos antioxidantes, esse processo pode ser regulado, metabolizando essas espécies reativas de oxigênio, e acarretando na minimização do dano oxidativo (ADWAS et al., 2019). Para o combate contra esses malefícios advindos dos

radicais livres, diversos antioxidantes atuam inibindo a ação dessas espécies reativas a oxigênio, e a Melatonina, um hormônio secretado pela glândula Pineal, depois que reage com os radicais livres, forma metabólitos que sequestram esses radicais livres na célula (COUTINHO E STOCCHERO, 2017).

Os danos oxidativos que podem ser observados no corpo humano vem em decorrência da perturbação da homeostase dos componentes antioxidantes, resultando no desequilíbrio redox (BARBOSA et al., 2010). Ao relacionar a idade, as inflamações da COVID-19 e a tempestade de citocinas, é perceptível que há agravamento desses danos oxidativos no organismo, comprometendo o sistema renina-angiotensina e o funcionamento de órgãos vitais. Também é possível perceber o desenvolvimento de injúrias neurológicas e neurodegenerativas devido aos danos oxidativos da COVID-19, levando a uma disfunção do tecido nervoso, como foi discutido na doença de Parkinson e Alzheimer (ZATTI et al., 2022).

Além disso, estudos hematológicos em pacientes acometidos pela doença apontam que tal estresse altera a fisiologia e a morfologia de células sanguíneas, ressaltando a linfopenia e a diminuição do linfócito T CD4 (PEREIRA et al., 2021). Diagnósticos laboratoriais também revelam que o estresse oxidativo e o descontrole inflamatório causado pelo coronavírus desloca o ferro presente na hemoglobina, compromete a respiração e repercute na hipóxia sistêmica (VIEIRA et al., 2020). Assim, o comprometimento de um sistema humano prejudica o outro e tem como consequência o mau funcionamento do corpo e diversos processos inflamatórios como efeito, agravando o quadro clínico do paciente. No entanto, o uso e a suplementação de vitaminas D, C e compostos fenólicos, respeitando a homeostase corporal, auxiliam em um melhor funcionamento do sistema imunológico contra a síndrome respiratória causada pela Sars-CoV-2 (AZEVEDO et al., 2020) Dessa forma, os antioxidantes se mostram como reguladores dos níveis exacerbados de radicais livres, atuando juntamente com eles como um modulador para que haja um equilíbrio para auxiliar o sistema de defesa do corpo contra os danos oxidativos (ADWAS et al., 2019).

Antioxidantes como ácido ascórbico (AA) consegue agir sequestrando radicais livres no corpo humano e prevenindo as consequências danosas causadas por eles (LOBO et al., 2010). Doses altíssimas foram administradas em pacientes em estado grave por via parenteral, uma vez que indivíduos nesse estado apresentam níveis muito baixos de vitamina C (Ácido ascórbico), o que pode resultar em uma falência múltipla de órgãos (WILSON, 2009). A absorção de AA depende de diversos fatores, como a difusão facilitada e mecanismo de transporte específicos de ascorbato que têm eficácia controlada por saturação e baixa expressão, fatores estes também de extrema relevância para a COVID-19 (ROSSETI, REAL E PALMA, 2020). Por atuar também como uma espécie de anti-histamínico, esta se apresenta como uma das escolhas para o tratamento da doença, visto que a depender das condições pode diminuir significativamente a suscetibilidade a infecções do trato respiratório inferior (ZHANG e LIU, 2020).

Foi identificado neste estudo que a MLT possui uma grande aptidão para estimular diretamente o sistema imunológico. A MLT atua participando ativamente de respostas inflamatórias, que causam o aumento das EROs (espécies reativas de oxigênio), levando a oxidação da melatonina em duas vias, AFMK e AMK que apresentam uma potente capacidade antioxidante, por serem ótimas doadoras de elétrons e por ultrapassar facilmente as membranas celulares, alcançando os componentes intracelulares (MARTÍN et al., 2000). Os estudos de Gitto et al. (2001), para o tratamento de desconforto respiratório com recém nascidos, relatou ações benéficas da MLT como agente antioxidante e anti-inflamatória. Assim, se tornou mais provável que a aplicação da melatonina, para o tratamento da COVID-19, traria efeitos positivos no controle da oxidação e inflamação sofridas pelos indivíduos infectados por esse vírus. Pois, de acordo com estudiosos, a melatonina tem um alto perfil de segurança, tanto seu uso em modelos experimentais em animais quanto em estudos com humanos. (RODRIGUES, 2020).

Para Lin (2006) a protease viral SARS-CoV 3CL ativa o gene repórter dependente de NF- κ B, que está correlacionado com um aumento significativo na produção de EROs em células HL-CZ. Essas células estão envolvidas diretamente com o controle apoptótico celular, o que faz com que esta via seja considerada um autor chave na fisiopatologia do SARS-CoV. Além disso, a proteína 3A (protease do SARS-CoV), vem sendo associada a sinalização intrínseca e extrínseca de morte celular mitocondrial, a partir de um mecanismos envolvendo a oligomerização de Bax e níveis mais elevados da proteína p53 em células que expressam a proteína 3A (Delgado, 2020).

Para Snider et al. (2021) pacientes infectados com COVID-19, possuem em níveis sanguíneos elevados a fosfolipase tóxica, sPLA2-IIA, devido a uma infecção bacteriana capaz de causar alterações no surfactante pulmonar que desencadeia em uma lesão pulmonar aguda. Desse modo, pela melatonina ser proposta para reduzir a gravidade de infecções virais, fúngicas e bacterianas, no modelo proposto pelo pesquisador Root-Bernstein (2021), devido aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, sendo proposta para superar a tempestade de citocinas causadas em diversas infecções relacionadas a vírus, podendo ser utilizada para tratamento de SARS-CoV-2.

A Melatonina atua como um hormônio supressor reconhecido pelo fator de transcrição sensível ao oxigênio (HIF- α), ativado como resultado de intensa hipóxia sistêmica (MAROUFI et al., 2020). Entretanto, apesar do mecanismo de supressão não ser detalhadamente conhecido, pode ser resultado de uma inibição direta do sensor de oxigênio citosólico ou relacionado à atividade antioxidante da molécula que remove os agentes estabilizadores de HIF- α , logo não estabilizam o ROS (He, 2020). Dessa forma, o pensamento de (CODO et al., 2020) é validado, deixando evidente que a inibição do HIF- α , contribui para uma potencial redução do dano pulmonar e conseqüente redução da gravidade clínica do COVID-19, assim, o uso da melatonina como tratamento de pacientes infectados com o vírus do SARS-CoV-2 seria justificado.

A partir da descoberta da melatonina como antioxidante, tem sido crescente o número de estudos documentando a eficiência de suas propriedades antioxidantes. A MLT é capaz de neutralizar os efeitos adversos causados pelas EROs, contribuindo, dessa forma, para a redução da peroxidação lipídica. Além disso, a MLT ainda é capaz de aumentar a capacidade antioxidante total, uma vez que esta pode elevar a atividade de enzimas antioxidantes, como é o caso da superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, que influenciam diretamente no metabolismo das EROs (SOUZA e MORAIS, 2016).

CONCLUSÃO

Com base na investigação realizada pelo presente estudo, foi possível concluir que a melatonina apresenta propriedades que a favorecem para ser utilizada como uma possível ferramenta frente aos efeitos adversos causados pela COVID-19, uma vez que esta molécula possui atividade antioxidante e pode vir a controlar a tempestade de citocinas que causam danos intensos aos tecidos. Portanto, é possível conduzir a investigação para a área de bases experimentais, com a finalidade de investigar os efeitos in vivo que esse composto possa vir a apresentar em quadros de desequilíbrio redox intenso. Apesar de evidências sobre a possível relação antioxidante da melatonina frente aos danos oxidativos induzidos pela COVID-19, ainda são necessárias mais investigações.

REFERÊNCIAS

ADWAS, Almohktar A. et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*, v. 6, n. 1, p. 43-47, 2019.

AMER, Maggie E.; OTHAMN, Azza I.; EL-MISSIRY, Mohamed A. Melatonina ameniza lesão cerebral induzida por diabetes em ratos. *Acta Histochemica*, v. 123, n. 2, p. 151677, 2021.

AVENI, Alessandro. Sistemas de Saúde e Economia da Saúde—Impactos Causados pela COVID-19. *Cadernos de Prospecção*, v. 13, n. 2 COVID-19, p. 477-477, 2020.

AZEVEDO, Renata Cristina Taveira et al. SARS COV-2 E A SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 1, n. 3, p. 74-74, 2020.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de nutrição*, v. 23, p. 629-643, 2010.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de nutrição*, v. 23, p. 629-643, 2010.

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Greggji. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de nutrição*, v. 12, p. 123-130, 1999.

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Greggji. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de nutrição*, v. 12, p. 123-130, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus: o que você precisa saber e como prevenir o contágio, 2020. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>>. Acesso em: 16 jul. 2022

CAMPOS, Marco Túlio Gomes; LEME, Fabiula de Oliveira Paes. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **Pubvet**, v. 12, n. 01, p. 1-8, 2018.

CALDER, Philip C. et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1181, 2020.

CESPEDES, SOUZA .SARS-CoV-2: a clinical update. **Rev. Assoc. Med.**, v. .66, n. 4, Apr. 2020.

CHEN, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 418-430, 2020.

CHENG, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **J Clin Lab Anal**, v. 34, n. 19, 2020.

CODO, Ana Campos et al. Níveis elevados de glicose favorecem a infecção por SARS-CoV-2 e a resposta de monócitos por meio de um eixo dependente de HIF-1 α /glicólise. **Metabolismo celular**, v. 32, n. 3, pág. 437-446. e5, 2020.

COSTA, Bittar, Rizk, Filho, Santos, Machado et al. O coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arq Bras Cardiol**. 2020; V. 114, n. 5, p. 805-816, 2020.

COUTINHO, Claudia; STOCCHERO, Cintia Mussi Alvim. Efeito da melatonina exógena no estresse oxidativo provocado pelo exercício físico Effect of Exogenous Melatonin on the Exercise Induced Oxidative Stress. **Revista de Educação Física**, v. 86, n. 2, p. 55-66, 2017.

CUNHA, Amanda Lima et al. Fundamentos químicos da ação dos radicais no organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 1, p. 08-13, 2016.

CUSCHIERI, Sarah; GRECH, Stephan. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 34, n. 9, p. 107637, 2020.

DA SILVA SANT'ANA, Isabella Cristine; PIMENTEL, Luana. Alterações hematológicas nos distúrbios da imunidade.

DE ARAÚJO, Larissa Ramos Lima et al. Antioxidantes na prevenção do câncer em idosos. 2016.

DE FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz et al. Tempestade de citocinas e desenvolvimento de doenças autoimunes como sequela da Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e38101119385-e38101119385, 2021.

DE FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz et al. Tempestade de citocinas e desenvolvimento de doenças autoimunes como sequela da Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e38101119385-e38101119385, 2021.

- DE FREITAS, Lorrán Miranda Andrade et al. Antioxidantes como forma de prevenção contra a ação dos radicais livres no processo de envelhecimento cutâneo. *ÚNICA Cadernos Acadêmicos*, v. 3, n. 1, 2020.
- DE OLIVEIRA CRUZ, Roberta Monteiro et al. Consumo de antioxidantes para práticas de exercícios físicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 5, p. S199-S202, 2018.
- DE VASCONCELOS, Thiago Brasileiro et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo?. *Journal of Health Sciences*, v. 16, n. 3, 2014.
- DELGADO-ROCHE, Livan; MESTA, Fernando. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of medical research*, v. 51, n. 5, p. 384-387, 2020.
- DEMINICE, R. et al. Oxidative stress biomarkers response to high intensity interval training and relation to performance in competitive swimmers. *Journal of sports medicine and physical fitness*, v. 50, n. 3, p. 356, 2010.
- DIAS, Maria Júlia Lima Eugenio et al. COVID-19 e NUTRIÇÃO. *Edição especial Covid-19*, São Paulo: ulakes journal of medicine, ed. v. 1 (2020): Edição Especial Covid-19, ano 1, p. 1-12, 20 jul. 2020.
- DIAS, Maria Júlia Lima Eugenio et al. COVID-19 e nutrição. *Ulakes Journal of Medicine*, v. 1, 2020.
- DING, Mingge et al. Melatonin prevents D rp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT 1-PGC 1 α pathway. *Journal of pineal research*, v. 65, n. 2, p. e12491, 2018.
- DALTOE, Luciane Maria; DEMOLINER, Fernanda. COVID-19: nutrição e comportamento alimentar no contexto da pandemia. *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*, v. 5, n. 2, 2020.
- FERREIRA, Cecília da Silva et al. Melatonina: modulador de morte celular. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, p. 715-718, 2010.
- FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *RBAC*, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.
- GLEBOV. Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing. *The FEBS Journal*. 2020 Sep; v. 287, n.17, pag. 3664–3671, 2020
- GUERRERO, Juan M.; CARRILLO-VICO, Antonio; LARDONE, Patricia J. La melatonina. *Investigación y ciencia*, v. 373, p. 30-38, 2007.
- GUZEN, Fausto Pierdoná; DE PAIVA CAVALCANTI, José Rodolfo Lopes. Influência das proteínas beta amiloide e tau na doença de Alzheimer. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 10, n. 1, p. 58-61, 2012.
- HACIŞEVKI, Aysun; BABA, Burcu. An overview of melatonin as an antioxidant molecule: a biochemical approach. *Melatonin molecular biology, clinical and pharmaceutical approaches*, v. 5, p. 59-85, 2018.

HE, Mindi et al. Melatonin antagonizes nickel-induced aerobic glycolysis by blocking ROS-mediated HIF-1 α /miR210/ISCU axis activation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, 2020.

IZADI, Luca Cegolon, Mohammad Javanbakht, Ali Sarafzadeh et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. **International Immunopharmacology**, v.92, 2021.

KALANTAR-ZADEH, Kamyar; MOORE, Linda W. Impact of nutrition and diet on COVID-19 infection and implications for kidney health and kidney disease management. **Journal of Renal Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 179-181, 2020.

KASECKER, Fernanda Gugelmin; NUNES, Carlos Pereira. Melatonina e glândula pineal. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 1, n. 01, 2017.

KASHTÉ, Shivaji et al. COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. **Human cell**, v. 34, n. 3, p. 711-733, 2021.

LANDSTRA, Cyril P.; DE KONING, Eelco JP. COVID-19 and diabetes: understanding the interrelationship and risks for a severe course. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 649525, 2021

LAURINDO, Lucas F. MINNITI, Giulia. SPILLA, Caio S.G. **A melatonina como ferramenta terapêutica auxiliar no tratamento da covid-19**. Anais do III Congresso Internacional de Educação e Saúde da Universidade de Marília. 2021 ed 3, p. 70.

LIN, Cheng-Wen et al. Síndrome respiratória aguda grave apoptose induzida por protease semelhante ao coronavírus 3C. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, 2020.

MAROUFI, Nazila Fathi et al. Efeito inibitório da melatonina no mimetismo vasculogênico induzido por hipóxia através da supressão da transição epitelial-mesenquimal (EMT) em células-tronco de câncer de mama. **European Journal of Pharmacology**, v. 881, p. 173282, 2020.

MARTELLI, Felipe; NUNES, Francis Morais Franco. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 3, p. 54-57, 2014.

MINGOTI, Maiqueli Eduarda Dama et al. COVID-19, ESTRESSE OXIDATIVO E NEUROINFLAMAÇÃO NA ROTA DA DEPRESSÃO. **Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental**, v. 2, n. 2, 2021.

MINGOTI, Maiqueli Eduarda Dama et al. COVID-19, ESTRESSE OXIDATIVO E NEUROINFLAMAÇÃO NA ROTA DA DEPRESSÃO. **Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental**, v. 2, n. 2, 2021.

NADEEM, Muhammad Shahid et al. Origin, potential therapeutic targets and treatment for coronavirus disease (COVID-19). **Pathogens**, v. 9, n. 4, p. 307, 2020.

NAVARRO-SOLSOL, Ana C. et al. Complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19. **Revista Peruana de Investigación en Salud**, v. 4, n. 4, p. 183-189, 2020.

NETO, Júlio Anselmo Sousa; CASTRO, Bruno Freire de. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. **Rev Bras Neurol**, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008.

NETO, PIRES. Drugs and medicines investigated for the treatment of COVID-19. *J. Health Biol Sci.* v. 8, n. 1, p 1- 7, 2020.

NEVES, Grisiely Yara Ströher et al. Avaliação do consumo de alimentos ricos em antioxidantes e do conhecimento sobre os radicais livres por parte dos acadêmicos de ciências biológicas e enfermagem da FAFIMAN. *Revista Diálogos & Saberes*, v. 10, n. 1, 2016.

OLIVEIRA, Nayrene Amorin Carvalho et al. A deficiência de tiamina e niacina como fator de risco para doenças neurológicas. 2019.

LOBO, Vijaya et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, v. 4, n. 8, p. 118, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2019. Disponível em: <<https://covid19.who.int>> Acesso em 31/07/2020

PARK, Ku K, Baek S-H, Kim S-J, Kim SI, Kim B-T, et al. Development of Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assays Targeting Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Mol Diagn*, n. 22 p. 729–735, 2020.

PAUL, Bindu D. et al. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 118, n. 34, p. e2024358118, 2021.

PAULA, Mariana Santos de; DIAS, Natália Caroline. O PAPEL DOS ANTIOXIDANTES NO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO. 2021.

PADHAN, Kartika et al. A proteína coronavírus 3a da síndrome respiratória aguda grave ativa a via de morte mitocondrial através da ativação da p38 MAP quinase. *Revista de virologia geral*, v. 89, n. 8, pág. 1960-1969, 2008.

PÉREZ-TORRES, Israel et al. Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders. *Molecules*, v. 25, n. 11, p. 2555, 2020.

PEREIRA, Ana Flávia et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e171101119409-e171101119409, 2021.

POLONIKOV. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS InfectDis*. v. 6, n. 7, p. 1558 – 1562, 2020.

RODRIGUES, Allane Catharina Carvalhaes et al. **Efeito da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos e eletrônicos da melatonina usando dinâmica molecular de Car-Parrinello.** 2019.

ROOT-BERNSTEIN, Robert. Padrões de ativação de receptores inatos envolvendo sinergismos de TLR e NLR em COVID-19, ALI/ARDS e tempestades de citocinas de sepsis: uma revisão e modelo fazendo novas previsões e sugestões terapêuticas. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, v. 22, n. 4, pág. 2108, 2021.

ROSSETTI, Cristian Alan; REAL, Juan Pablo; PALMA, Santiago Daniel. Utilización de altas dosis de ácido ascórbico en el tratamiento del SARS Covid-19: soporte científico y clínico para su aplicación en terapéutica. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 61, n. 2, p. 145-148, 2020.

SEGOVIA-ROLDAN, Margarita; DIEZ, Emiliano Raúl; PUEYO, Esther. Melatonin to rescue the aged heart: antiarrhythmic and antioxidant benefits. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, 2021.

SHAMY, E. O.; SHARMA, S.; WINSTON, J.; URIBARRI, J. Diálise Peritoneal Durante a Doença de Coronavírus-2019 (COVID-19) Pandemia: Experiências Ambulatoriais Agudas e Ambulatoriais de Manutenção. **Kidney Medicine Journal**, v. XX, p. 1-4, 2020

SHEN, Zhou Y, Ye J, Abdullah AL-maskri AA, Kang Y, Zeng S, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 2, p.97-101, 2020.

SHEREEN, Muhammad Adnan et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of advanced research**, v. 24, p. 91-98, 2020.

SHERIDAN. Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics. **Nat Biotechnol**, V.38, n. 4 p. 382–3844, 2020.

SIMAS, Luisa Amábile Wolpe; GRANZOTI, Rodrigo Otávio; PORSCH, Leticia. **Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica**. 2019.

SIMÕES, Júlia Leao Batista et al. MODULAÇÃO P2X7 NA DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E ESTRESSE OXIDATIVO NA DOENÇA DE PARKINSON EXACERBADA PELA SARS-COV-2. **Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental**, v. 2, n. 2, 2021.

SNIDER, Justin M. et al. A fosfolipase A2 secretada do grupo IIA está associada à patobiologia que leva à mortalidade por COVID-19. **O Jornal de investigação clínica**, v. 131, n. 19 de 2021.

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.

SOUZA, W. L.; MORAIS, Elenice Andrade. Atividade antioxidante da melatonina sobre o estresse oxidativo em espermatozoides: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 13, p. 48314839, 2016.

TEIXEIRA, Adriana et al. **Propriedades antioxidantes da melatonina: inibição de enzimas pró-oxidantes e ação contra a peroxidação lipídica**. 2003.

TISONCIK, Jennifer R. et al. Into the eye of the cytokine storm. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 76, n. 1, p. 16-32, 2012.

VASQUES, Marco Agassiz Almeida; FONSECA, Eliana de Barros Marques. Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica. 2018.

VIEIRA, Luisane Maria Falci et al. **COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos**. 2020.

WANG, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**. p. 1061–1069, 2020.

WILSON, John X. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. **Biofactors**, v. 35, n. 1, p. 5-13, 2009.

ZATTI, Pedro Henrique; FERLITO, João Vitor; DOS SANTOS BRANCO, Catia. Estudo do papel do estresse oxidativo e dos antioxidantes na infecção por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, 2022.

ZATTI, Pedro Henrique; FERLITO, João Vitor; DOS SANTOS BRANCO, Catia. Estudo do papel do estresse oxidativo e dos antioxidantes na infecção por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e52711831346-e52711831346, 2022.

ZHANG, Lei; LIU, Yunhui. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 5, p. 479-490, 2020.

ZHANG, Chi et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 5, p. 105954, 2020.

ZHENG, YY., Ma, YT., Zhang, JY. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nat Rev Cardiol** 17, 259–260 (2020).

ZHOU, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature** 2020;579:270–3.

ZUO, Junfang; JIANG, Ziyun. Melatonin attenuates hypertension and oxidative stress in a rat model of L-NAME-induced gestational hypertension. **Vascular Medicine**, v. 25, n. 4, p. 295-301, 2020.

A

Acupuntura estética 15, 16, 34, 35, 36

Aedes Aegypti 185, 186, 187, 188, 189, 190, 196, 197

Arboviroses 185, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197

C

Chikungunya 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194

Classificação internacional de funcionalidade 47

Colágeno 16, 17, 18, 19, 22, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 85, 174, 176, 177, 178, 179, 181, 182

Concentração espermática 229, 233

Covid-19 20, 106, 107, 108, 109, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 187, 192, 193, 194, 196, 197

Cuidados de enfermagem 82, 212, 213, 214, 215, 218, 220, 221, 224

Cuidados intensivos 213, 244, 247

D

Dano oxidativo 125, 138

Dengue 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 196, 198

Despigmentantes tópicos 174

Deteção auxiliada por computador 259

Diagnóstico 18, 48, 54, 82, 99, 100, 102, 107, 109, 114, 129, 142, 146, 191, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 226, 227, 228, 233, 237, 256, 259, 260, 262, 275, 278, 279, 280

Diagnóstico auxiliado por computador 259

Diagnóstico por imagem 259

Diástase muscular 47, 58, 59, 60

E

Endometriose 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211

Enfermagem 15, 71, 74, 81, 82, 83, 99, 101, 103, 104, 105, 115, 145, 197, 199, 200, 201, 202, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225

Entrega de drogas 174

Envelhecimento 16, 17, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 130, 136, 137,

143, 146, 178

Envelhecimento da pele 37, 38, 40

Epidemiologia 100, 158, 170, 187, 188, 195, 196, 218, 223, 224

Estética 15, 16, 18, 19, 34, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 48, 85, 88, 91, 114, 155, 156, 248, 249, 250, 251, 254, 255, 256, 281

Estética dentária 249

Estética facial 16, 19, 35, 156, 281

Estudantes 106, 109, 110, 111, 113, 114, 117

Estudos de avaliação 47

F

Fluorose dentária 248, 249, 250, 253, 255

Fonoaudiologia 106, 115, 117

Fragmentação espermática 226, 228, 229, 232, 233

G

Gordura localizada 148, 149, 150, 155, 156

H

Hipoplasia do esmalte dentário 249

I

Incapacidade 47, 51, 57, 191

Infecção hospitalar 213, 214, 219

L

Lasers 85, 94, 180

Lipólise 149, 150, 151, 152, 153, 155

M

Melasma facial 173, 174, 179, 182, 183

Melatonina 124, 125, 127, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146

Mesoterapia 148, 149, 150, 152, 153, 154, 155

Microagulhamento 173, 174, 176, 177, 178, 180, 181, 182, 183

Modalidades de fisioterapia 47

Motilidade espermática 226, 229, 232

N

Neuroanatomía 1, 3, 13, 14

Neurofisiología 1, 3, 13, 14

Nordeste 83, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 167, 170, 171, 172

P

Paciente oncológico pediátrico 235, 240, 241, 242, 245, 246, 247

Pandemia 20, 91, 107, 112, 114, 115, 125, 126, 127, 128, 138, 143, 146, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 170, 171, 172, 185, 187, 191, 194, 195, 196, 197

Pele 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 53, 151, 152, 153, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 183, 189, 190, 202

Pneumonia 107, 112, 128, 137, 144, 147, 158, 159, 212, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225

Processamento de imagem 259, 261

Psicofisiologia 1, 3

R

Reações cutâneas 174, 178

Reflejo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13

Regeneração tecidual guiada periodontal 85

Rejuvenescimento 18, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 177

Resiliencia 235

Retração gengival 84, 85, 87, 88, 91, 95

Rugas dinâmicas 15, 16, 17, 18, 19, 21, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

S

SARS-CoV-2 107, 115, 116, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 138, 140, 142, 145, 146, 147, 159, 166, 169, 185, 186, 191

Saúde 15, 16, 35, 38, 39, 42, 45, 47, 49, 51, 52, 55, 57, 58, 59, 60, 65, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 92, 96, 99, 101, 102, 103, 104, 107, 112, 114, 115, 116, 117, 127, 137, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 155, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 181, 187, 188, 189, 191, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 202, 203, 210, 211, 212, 214, 215, 217, 218, 223, 224, 226, 254, 281

T

Técnica delfos 47

Terapia com luz de baixa intensidade 85

Terapias tópicas 174

V

Vacinação 115, 116, 157, 158, 159, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 195

Z

Zika vírus 185, 187, 190, 193, 194, 196

A biomedicina

e a transformação da sociedade 3

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

@atenaeditora 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



A biomedicina

e a transformação da sociedade 3

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

