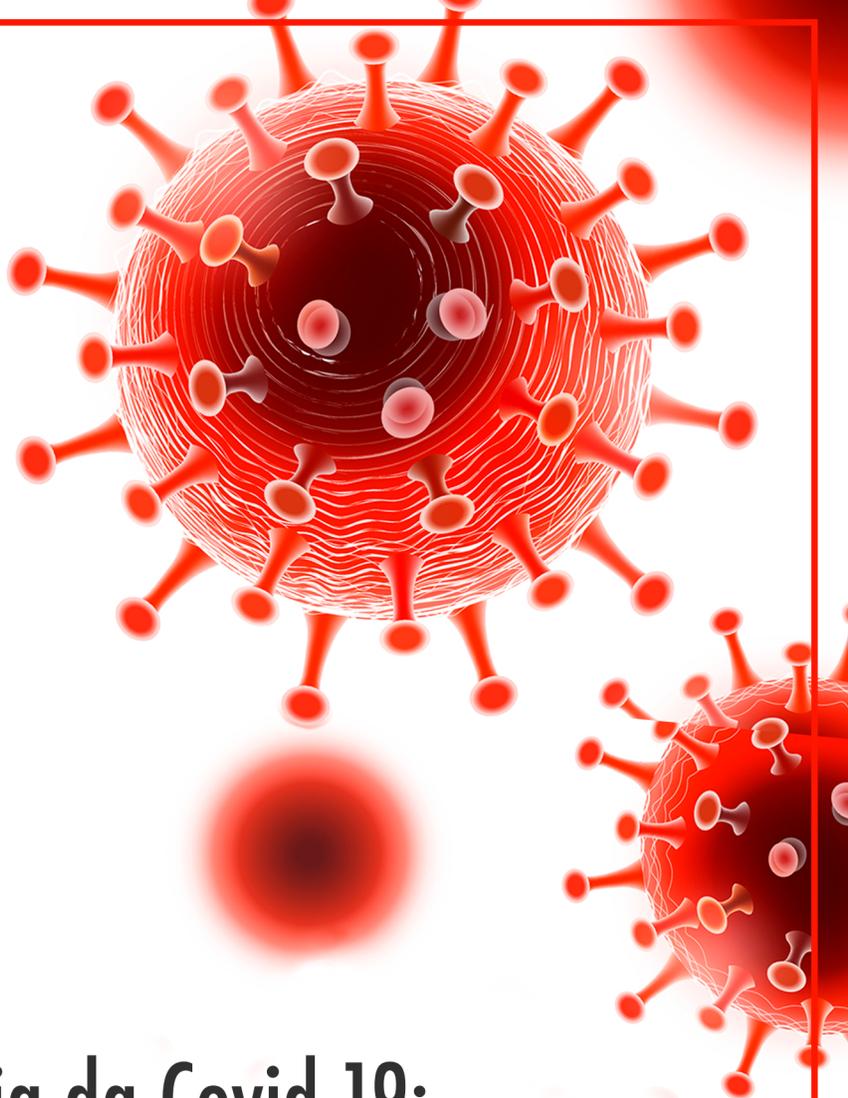


Atena
Editora
Ano 2020

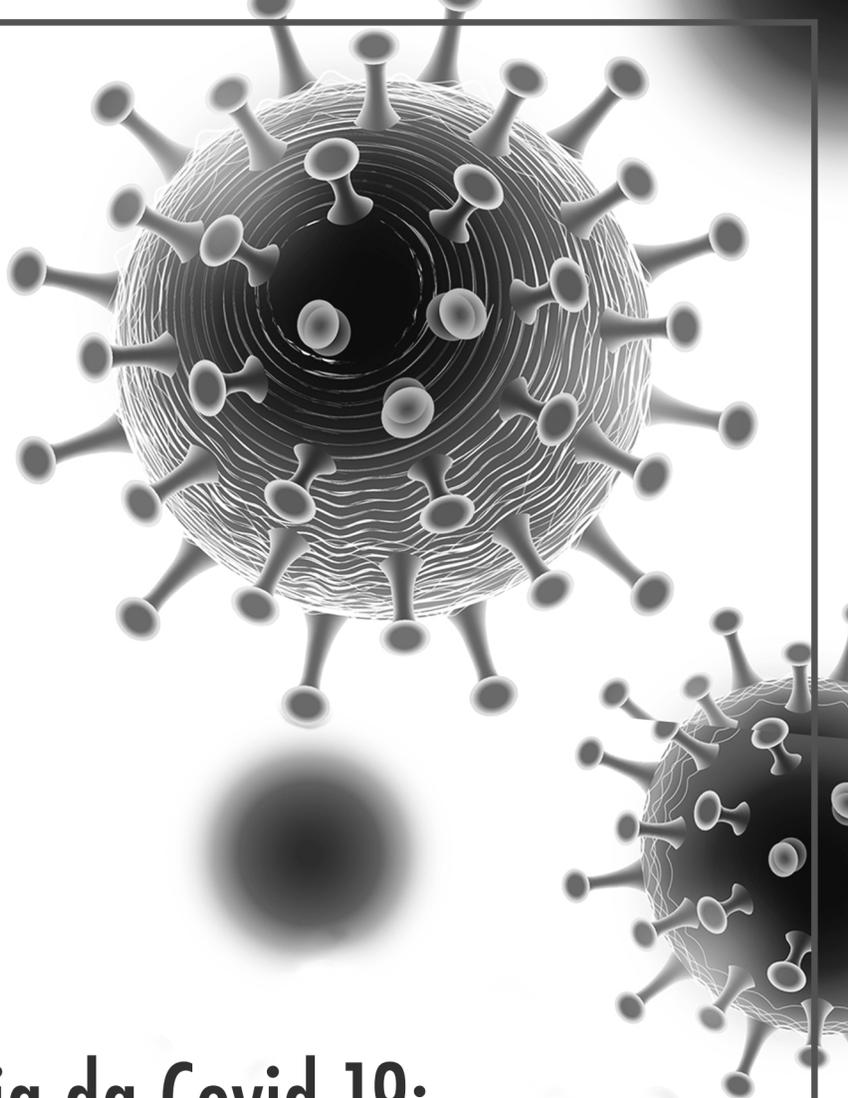


Pandemia da Covid-19:

Uma Visão **Multidisciplinar**

Juliane Cabral Silva
Kelly Cristina Lira de Andrade
José Roberto de Oliveira Ferreira
David dos Santos Calheiros
(Organizadores)

Atena
Editora
Ano 2020



Pandemia da Covid-19:

Uma Visão Multidisciplinar

Juliane Cabral Silva
Kelly Cristina Lira de Andrade
José Roberto de Oliveira Ferreira
David dos Santos Calheiros
(Organizadores)

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena

Editora pelos autores.



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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a 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^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a 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^a 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^a 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 Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a 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^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a 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^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dr. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Alborno – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Pandemia da Covid-19: uma visão multidisciplinar

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadores: Juliane Cabral Silva
Kelly Cristina Lira de Andrade
José Roberto de Oliveira Ferreira
David dos Santos Calheiros

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P189 Pandemia da Covid-19: uma visão multidisciplinar / Organizadores Juliane Cabral Silva, Kelly Cristina Lira de Andrade, José Roberto de Oliveira Ferreira. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Outro organizador
David dos Santos Calheiros

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5706-543-3
DOI 10.22533/at.ed.433202810

1. Epidemia. 2. Pandemia. 3. COVID-19. 4. Multidisciplinar. I. Silva, Juliane Cabral (Organizadora). II. Andrade, Kelly Cristina Lira de (Organizadora). III. Ferreira, José Roberto de Oliveira (Organizador). IV. Título.
CDD 614.5

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

APOIO FINANCEIRO

Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL (Processo N° 410100000013484/2020).

APRESENTAÇÃO

A ideia da elaboração deste livro surgiu a partir da observação e discussão de um grupo de pesquisadores de diversas áreas da saúde que questionaram quais as pesquisas atuais e aprendizados que a pandemia da Covid-19 proporcionaria no enfrentamento de novas doenças e/ou pandemias.

Para uma compreensão e visão global das doenças, foi construído um capítulo que apresenta um breve histórico das pandemias, conceitos importantes, medidas tomadas e perspectivas do impacto da pandemia em diversos campos. Na pesquisa básica e aplicada, são apresentados os processos de infecção no hospedeiro e os modelos animais que estão sendo utilizados para melhor compreensão do vírus. Em seguida, o processo de resposta imunológica, visto que é importante para a compreensão do diagnóstico, tratamento sintomático e a própria fisiopatologia da Covid-19, uma vez que os danos causados pelo vírus não se limitam as vias aéreas, mas sim à múltiplos órgãos.

Dentre as diversas abordagens sobre a temática, um capítulo inteiro é dedicado à pesquisa clínica para a Covid-19. Nele, os leitores poderão encontrar os princípios para planejamento de pesquisas, assim como a importância do desenho metodológico a partir de cada objetivo.

Os capítulos voltados para os sinais e sintomas auditivos e otoneurológicos, assim como as possibilidades de tratamento, trazem uma atualização sobre todas as publicações na área, possibilitando que os leitores entendam a temática e incentivando o aprofundamento para as novas descobertas.

A obra também apresenta a importância das Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) como possibilidade para pensar novas formas de se relacionar neste momento de pandemia e de desempenhar as ocupações diárias, possibilitando a interlocução da Terapia Ocupacional com as novas ferramentas para o cuidado na reabilitação infantil e a telessaúde.

Considerando as repercussões da Covid-19 no âmbito da educação, discute-se na obra a suspensão das atividades e aulas presenciais, assim como a adoção do ensino emergencial à distância como forma de dar continuidade ao período letivo, descrevendo parte dos desafios e das perspectivas para a implementação desse modelo de educação no Brasil neste momento de pandemia.

Dra. Juliane Cabral Silva

Dra. Kelly Cristina Lira de Andrade

Dr. José Roberto de Oliveira Ferreira

Dr. David dos Santos Calheiros

PREFÁCIO

Maceió, Brasil, ano de 2020.

O que dizer desse ano? Como descrever essa passagem marcada tão distintamente na história da humanidade?

A obra aqui apresentada convida a todos a caminhar por uma pequena, mas significativa parte dessa trajetória.

O surgimento da pandemia pela Covid-19, em nível mundial, trouxe à tona fragilidades instaladas nas mais diversas formas do viver, tanto nas formas individuais em que nos relacionamos com a vida quanto nas formas coletivas.

À medida que o vírus SARS-CoV-2, também conhecido como Novo Corona Vírus, se instalava em um determinado país, suas concepções de cuidado e saúde, liberdade, economia, política, entre outras áreas, começavam a ser questionadas.

A maior parte dos países se movimentou, esquematicamente, em quatro formas para se defender da crise estabelecida: contenção, mitigação, supressão e recuperação. Com o objetivo de diminuir a transmissão da doença, o isolamento social, seja horizontal ou vertical, também foi adotado em várias partes do mundo.

Assim também ocorreu no Brasil.

Por ser indicada mundialmente como um desafio sanitário, a geração de informações em tempo real passou a ser imprescindível na busca conjunta por soluções para minimizar a velocidade de sua disseminação, a letalidade de seus efeitos nas populações e os impactos sentidos nos diferentes setores afetados.

Esta realidade, imposta pelo surgimento de um vírus que em muitos casos é letal e que articulado a outras implicações, imprime em toda a sociedade novos hábitos, ao longo do seu alastramento - quase que planetário - deixa claro que o que se busca não é simples e o caminho tampouco curto.

A Ciência foi provocada, de forma inimaginável, a dar respostas emergentes, a produzir novos conhecimentos, a salvar vidas no olho do furacão!

Considerando a singularidade de cada país que foi atingido e a forma com que cada um procede para produzir ciência, a pesquisa tornou-se o meio catalizador para que o mundo se unisse em busca de soluções.

A necessidade de mobilização conjunta de diferentes esferas pôde potencializar redes de colaboração não somente no diálogo entre as ciências básicas, as aplicadas e as sociais, mas também entre os interesses privados e públicos, ampliando sobremaneira a possibilidade de facejar essa conjuntura complexa. Assim, essa recente experiência trouxe inéditas parcerias, nunca antes efetivadas.

Algumas particularidades nas discussões e ações necessárias para o

enfrentamento dessa nova condição, fizeram emergir no campo brasileiro, o entrelaçamento do senso comum e do conhecimento científico, colocando em risco o bem-estar social.

Em resposta a isso e para subsidiar a implantação de medidas de saúde pública que beneficiassem a população brasileira, em que pese suas desigualdades sociais, territoriais e assistenciais, diferentes comunidades científicas tiveram que se unir para fortalecer a comunicação científica, alinhar interesses individuais e coletivos e lidar com as questões políticas intensificadas no âmago dessa crise.

Nesse contexto ainda presente, a elaboração de pesquisas e publicações de cunho científico que possam incrementar melhorias nas condutas e indicar possíveis caminhos são estratégias necessárias para o fortalecimento do conhecimento e superação das dificuldades.

Os trabalhos apresentados neste livro, portanto, pretendem traçar conjuntamente indicadores e ferramentas que possam apoiar as principais evidências científicas, discutir protocolos diagnósticos e de tratamento, além de apontar tecnologias possíveis de serem utilizadas na promoção da saúde e do ensino no atual cenário.

O convite que se faz em sua leitura é de incitar a reflexão e o conhecimento, pautados na ciência, sobre problemas presentes na perspectiva de um futuro pós-pandemia.

Dra. Mara Cristina Ribeiro
Professora Titular da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de
Alagoas (UNCISAL)
Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UNCISAL

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

PANDEMIA COVID-19

Arthur Maia Paiva
Luiz Ricardo Berbert
Klaysa Moreira-Ramos

DOI 10.22533/at.ed.4332028101

CAPÍTULO 2.....11

PESQUISA CLÍNICA PARA COVID-19

Kelly Cristina Lira de Andrade
Felipe Camilo Santiago Veloso
Aline Tenório Lins Carnaúba
Klinger Vagner Teixeira da Costa
Pedro de Lemos Menezes

DOI 10.22533/at.ed.4332028102

CAPÍTULO 3..... 22

BIOLOGIA DO SARS-CoV-2: INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO HUMANO E MODELOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Luiz Ricardo Berbert
Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva
Bruna dos Santos Sousa
João Marcelo de Castro e Sousa
Thaís de Oliveira Nascimento
José Roberto de Oliveira Ferreira
Rayran Walter Ramos de Sousa
Paulo Michel Pinheiro Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.4332028103

CAPÍTULO 4..... 30

RESPOSTA IMUNOLÓGICA CONTRA SARS-CoV-2 E SEUS DESAFIOS

Klaysa Moreira-Ramos
Luiz Ricardo Berbert
Maria Clara Motta Barbosa Valente
Marvin Paulo Lins

DOI 10.22533/at.ed.4332028104

CAPÍTULO 5..... 43

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA COVID-19

Fernando Wagner da Silva Ramos
Jhony Willams Gusmão do Nascimento
Klaysa Moreira-Ramos
Lucas Torres Coelho Freitas
Luciana Aparecida Corá
Maria Danielma dos Santos Reis

DOI 10.22533/at.ed.4332028105

CAPÍTULO 6..... 55

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA COVID-19

Adriane Borges Cabral
Allana Bandeira Carrilho
Juliane Cabral Silva
Thiago José Matos Rocha
Danielle Custódio Leal
Luiz Arthur Calheiros Leite

DOI 10.22533/at.ed.4332028106

CAPÍTULO 7..... 63

SINAIS E SINTOMAS AUDITIVOS E OTONEUROLÓGICOS NOS CASOS DE COVID-19

Elizângela Dias Camboim
Ilka do Amaral Soares
Lauralice Raposo Marques
Liliane Correia Toscano de Brito Dizeu
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes

DOI 10.22533/at.ed.4332028107

CAPÍTULO 8..... 73

POSSÍVEIS TRATAMENTOS AUDITIVOS E VESTIBULARES EM PACIENTES ACOMETIDOS POR COVID-19

Ilka do Amaral Soares
Elizângela Dias Camboim
Lauralice Raposo Marques
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes
Liliane Correia Toscano de Brito Dizeu

DOI 10.22533/at.ed.4332028108

CAPÍTULO 9..... 81

DESMISTIFICANDO A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS PARA O TRATAMENTO DE COVID-19

Simone Paes Bastos Franco
Juliana Mikaelly Dias Soares
Danielle Custódio Leal
Maria do Carmo Borges Teixeira
Jessé Marques da Silva Junior Pavão
Aldenir Feitosa dos Santos
Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida
Juliane Cabral Silva

DOI 10.22533/at.ed.4332028109

CAPÍTULO 10..... 93

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO UTILIZADO PARA COVID-19

Thiago José Matos Rocha
Adriane Borges Cabral

Fernando Wagner da Silva Ramos
Luiz Arthur Calheiros Leite
Maria do Carmo Borges Teixeira
Sarah Raquel Gomes de Lima Saraiva
Deuzilane Muniz Nunes
Juliane Cabral Silva

DOI 10.22533/at.ed.43320281010

CAPÍTULO 11 108

REABILITAÇÃO EM TEMPO DE PANDEMIA: NOVAS FERRAMENTAS PARA O CUIDADO E A EXPERIÊNCIA DE TERAPEUTAS OCUPACIONAIS

Flávia Calheiros da Silva
Emanuele Mariano de Souza Santos
David dos Santos Calheiros

DOI 10.22533/at.ed.43320281011

CAPÍTULO 12.....119

A TECNOLOGIA EM TEMPO DE PANDEMIA: O CUIDADO EM SAÚDE E AS OCUPAÇÕES HUMANAS

Lidiane Medeiros Melo
Rita de Cássia Rêgo Klüsener
Flávia Calheiros da Silva
David dos Santos Calheiros

DOI 10.22533/at.ed.43320281012

CAPÍTULO 13..... 129

EDUCAÇÃO SUPERIOR NO BRASIL: DESAFIOS E PERSPECTIVAS EM TEMPO DE PANDEMIA

Alessandra Bonorandi Dounis
Waldez Cavalcante Bezerra
David dos Santos Calheiros
Emanuele Mariano de Souza Santos
Monique Carla da Silva Reis

DOI 10.22533/at.ed.43320281013

SOBRE OS ORGANIZADORES 147

SOBRE OS REVISORES..... 148

SOBRE OS AUTORES 151

ÍNDICE REMISSIVO..... 158

RESPOSTA IMUNOLÓGICA CONTRA SARS-COV-2 E SEUS DESAFIOS

Data de aceite: 01/09/2020

Klaysia Moreira-Ramos

Luiz Ricardo Berbert

Maria Clara Motta Barbosa Valente

Marvin Paulo Lins

1 | INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 (Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave 2) representa um desafio sob várias perspectivas, especialmente a imunologistas de todo o mundo. Apesar do gênero *Betacoronavirus* (do qual fazem parte os vírus causadores da SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS (Síndrome Respiratória do oriente Médio) ser conhecido há muitos anos, o agente etiológico da Covid-19 apresenta características patológicas que o distingue dos outros membros do seu gênero. Embora a genealogia do SARS-CoV-2 se adequar ao grupo dos Coronavírus, as consequências de sua infecção são totalmente novas. A Covid-19 é uma doença de múltiplos fatores, múltiplos órgãos e tecidos-alvos, múltipla fisiopatogenia e, conseqüentemente, múltipla resposta imune. Por esse motivo, foi sugerido que o Novo Coronavírus poderá se chamar MODS-CoV-2, derivando de *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, ou Síndrome de Disfunção de Múltiplos órgãos¹. Mesmo com

bastante informação científica disponível e em crescente expansão diariamente, os dados gerados são conflitantes, principalmente acerca das respostas imune celular e humoral, bem como a progressão para os casos clínicos mais graves.

De maneira abrangente, neste capítulo discorreremos sobre os clássicos mecanismos imunológicos inatos e adaptativos antivirais, expondo novos tópicos sobre este tema e focalizando no sistema respiratório, que tem se mostrado como principal alvo na Covid-19. Na segunda parte deste texto, elencamos informações da resposta imunológica específica contra SARS-CoV-2, a fim de entender o atual cenário científico para ajudar os avanços terapêuticos em desenvolvimento.

2 | MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ANTIVIRAIS

As barreiras físicas e químicas, tal como o epitélio do sistema respiratório, representam a primeira linha de defesa contra os vírus, presente na imunidade intrínseca ou inata. As células epiteliais estão aderidas firmemente umas às outras através das junções intercelulares, formando uma barreira mecânica impermeável a patógenos, partículas e alérgenos. As células colunares ciliadas e células caliciformes cooperam no transporte mucociliar, que tem como objetivo revestir a mucosa nasal com muco, reter patógenos e partículas estranhas, e

expeli-los do trato respiratório².

Neste muco estão presentes enzimas, oxidantes e proteínas antimicrobianas, como as β -defensinas e catelicidinas, conferindo maior proteção a este tecido. A imunoglobulina A secretória também é encontrada em altos níveis, com múltiplas propriedades neutralizantes. Estes mecanismos controlam os microrganismos da região com o favorecimento da microbiota normal, que inibe a colonização por patógenos e dificulta a aderência destes às células epiteliais. Ademais, várias células do sistema imune são residentes neste epitélio, incluindo células dendríticas (DCs), células linfoides inatas (ILCs), células T $\gamma\delta$, além dos macrófagos alveolares dentro do pulmão³.

As células somáticas em geral apresentam diversas estratégias para protegê-las imediatamente após a infecção viral. Esses mecanismos incluem um amplo espectro de proteínas constitutivamente expressas nas células, chamadas de fatores de restrição, cuja resposta antiviral é independente do interferon. Os fatores de restrição agem direta e imediatamente para abortar ou inibir a replicação de uma variedade de famílias virais, induzindo silenciamento do genoma destes patógenos. Assim, os fatores de restrição podem participar da imunidade antiviral, funcionando como um elo entre as defesas celulares intrínsecas e a imunidade inata, reforçando o controle da infecção viral⁴.

Ao lado da imunidade intrínseca, as células contam com os receptores de reconhecimento de padrões (PRR's), sensores celulares que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP's). Esses sensores incluem os receptores do tipo *Toll-like* (TLR) ligados à membrana, e as três principais classes receptores citosólicos: os receptores do tipo NOD (NLR), os receptores do tipo RIG (RLR) e os sensores de DNA citosólico. As vias de sinalização intracelular destas moléculas levam à ativação celular, com o aumento da apresentação antigênica e das moléculas co-estimuladoras pelas células apresentadoras de antígeno (APCs) e a produção de interferons do tipo I, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, iniciando a resposta imune contra o invasor⁵.

Após o reconhecimento viral através de PRR's, algumas vias de sinalização intracelular convergem no núcleo e ativam um conjunto de genes e proteínas imunorreguladores (por exemplo, os genes que codificam os interferons do tipo I – IFN α e β) que geram o estado antiviral na célula e potencializam respostas imunes. Assim, o microambiente intracelular restringe a replicação viral e sinaliza a presença do patógeno às células do sistema imune. As proteínas IFN apresentam atividades autócrinas e parácrinas, e suas ações abrangem a inibição de etapas do ciclo viral dentro das células, o aumento da apresentação antigênica via MHC, e a ativação das células do sistema imune inato (células NK) e adaptativo (células T e B)⁶.

Como integrantes do sistema imune inato, as células NK apresentam um

importante papel no controle de infecções virais, especialmente contra as famílias de herpesvírus, poxvírus e papilomavírus. Após ativação e migração para o sítio da infecção, as células NK empregam três estratégias principais para o combate dos vírus: a produção de citocinas (majoritariamente IFN- γ), a secreção de grânulos citolíticos (contendo perforinas e granzimas) e o uso da citólise mediada por receptor (através do par: Fas/FasL). Recentes estudos mostram que as ILCs do grupo 1 contribuem com as células NK na resposta antiviral por meio da robusta secreção de IFN- γ durante infecção por influenza, e estas células também são capazes de induzir morte celular mediada por receptor (Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF – TRAIL)⁷.

A neutralização pelo sistema complemento também ocorre durante infecções virais. Os componentes finais do complemento formam o complexo de ataque à membrana (MAC) sobre os envelopes virais resultando em virólise, inclusive em coronavírus e retrovírus. Além disso, a opsonização da superfície viral com os componentes do complemento (principalmente C3b) leva à agregação e fagocitose desses vírus por meio dos receptores de complemento (CR's) nas células fagocíticas⁸.

Acerca da imunidade adaptativa, a exposição do hospedeiro a agentes virais leva à produção de anticorpos (imunoglobulinas – Ig) que reconhecem os epítopos virais, resultando na diminuição ou supressão da infectividade do patógeno. A ligação do anticorpo ao vírus possui quatro propósitos para a sua erradicação: primeiro, os anticorpos neutralizam o vírus; segundo, a ligação conjunta de vários anticorpos promove a aglutinação das partículas virais, tornando-os alvos mais fáceis ao sistema imune; terceiro, os anticorpos ligados aos vírus são reconhecidos por receptores Fc na superfície de fagócitos, ativando a fagocitose; e por fim, é possível a ativação do sistema complemento, e suas ações efetoras, pelos anticorpos ligados ao vírus⁹

As DCs e macrófagos, caracterizadas como APCs, estão entre as primeiras células a encontrarem os vírus nos tecidos, pois estas células povoam todos os sítios de entrada do corpo. Vírus que são reconhecidos pelas DCs ativam-nas a produzirem citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-6 e IL-8, IFNs e TNF- α) e outras moléculas antivirais e, ainda, são degradados em peptídeos para apresentação antigênica. Por isso, a maioria das infecções virais é subclínica e curada “espontaneamente”. Certos vírus, entretanto, conseguem se replicar dentro das DCs. Aliar este fato à capacidade migratória das DCs resulta na propagação do vírus a outras células permissivas a ele. Assim, as DCs têm sido estudadas para um provável uso como imunoadjuvantes ou moduladores para melhorar as respostas imunes antivirais¹⁰.

As DCs apresentadoras dos peptídeos virais ativam as células T CD8 *naives* em linfonodos drenantes, e induzem a sua diferenciação em células T CD8 efetoras (linfócitos T citotóxicos – CTLs), potencializada pela ativação de linfócitos T CD4, após mecanismos de apresentação cruzada¹¹. Estas células usam o contato célula-célula

para eliminar células-alvo infectadas, por meio das moléculas de superfície FasL e TRAIL, indutoras de apoptose. CTLs também secretam perforinas e granzimas, que causam perturbação membranar e morte da célula, respectivamente. Por fim, estas células produzem citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e TNF- α , para que outras células do sistema imune sejam também ativadas. Dessa forma, as células T CD8 usam múltiplos mecanismos complementares para eliminar células infectadas por vírus¹². Já as células T CD4 podem se diferenciar em um padrão Th1 ou Th2 (*T Helper 1 ou 2*) dependendo das citocinas presentes no ambiente. Em geral, na resposta imune adaptativa observa-se uma preferência para ativação do padrão Th1, com alta produção de IFNs, mas podem ocorrer respostas mistas¹¹.

Durante os eventos da imunidade adaptativa e da consequente ativação dos linfócitos T e B na apresentação de antígenos virais por APCs, algumas destas células proliferam e se tornam capazes de reconhecer novas células infectadas. Essa memória celular é caracterizada pela proliferação e diferenciação de linfócitos T e B, eliminação de células infectadas e produção de anticorpos tipo IgG, no caso de um segundo contato com o vírus, por um período dependente da infecção viral anterior, tornando a resposta atual mais rápida e intensa¹¹.

Os vírus desenvolveram mecanismos sofisticados para estabelecer infecções produtivas, escapando das respostas imunes do hospedeiro. Muitas estratégias virais para a sua sobrevivência são fenomenalmente bem-sucedidas, tais como: inibição da imunidade humoral por meio da variação antigênica, a produção de proteínas reguladoras que inibem o sistema complemento ou os receptores Fc, a perturbação das vias de sinalização de IFN, a produção de homólogos de citocinas e seus receptores (virocinas e viroceptores), podendo ainda, inibir a apoptose da células hospedeira e reduzir a expressão de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) I e II. Estes artifícios virais resultam da sua coevolução com o hospedeiro por milhões de anos¹³.

Após essa explanação sobre os principais mecanismos imunológicos contra os vírus, segue uma abordagem acerca da resposta imune contra o SARS-CoV-2 baseada nos últimos artigos publicados sobre este tópico. É importante frisar que este conhecimento está em intensa expansão e muitos dados ainda são conflitantes. Entretanto, a atual discussão é válida para propor modelos e soluções às necessidades de desenvolvimento de terapias e estratégias para combater a Covid-19 do ponto de vista imunológico.

3 I IMUNIDADE CONTRA O SARS-COV-2

A imunidade inata protetora ao SARS-CoV-2 não está bem definida e parece não ser eficiente na maioria dos casos. O que se sabe é que o vírus é capaz de

escapar das respostas imunes inatas, proliferando sem impedimentos, produzindo um grande número de cópias em tecidos primariamente infectados, desde o epitélio das vias aéreas, até múltiplos órgãos, necessitando da expressão de enzima receptora ACE2 expressa nesses locais¹.

A morte celular subsequente no epitélio resulta na liberação de partículas virais e componentes intracelulares nos tecidos, culminando no recrutamento de células inflamatórias, geração de respostas imunes e danos associados¹⁴.

Os sintomas que acometem os pacientes mais graves são derivados dessa exacerbação da resposta¹⁴. Níveis aumentados de citocinas estão correlacionados, por exemplo, a elevados números de neutrófilos no sangue (neutrofilia) e à liberação de suas armadilhas extracelulares (NET), compostas por segmentos de DNA, histonas, proteínas microbicidas e oxidantes. Este processo é chamado de NETose e objetiva combater infecções, mas apresenta efeitos patogênicos adversos na propagação da inflamação e trombose, pois é capaz de ativar as células endoteliais, plaquetas e o sistema complemento, além de conter proteases que inativam anticoagulantes endógenos. Dessa forma, pacientes com Covid-19 apresentam altos níveis de NETs no plasma, podendo ser um fator de risco que contribua com as complicações vasculares^{15,16}.

Contudo, a resposta imune contra SARS-CoV-2 envolve todos os braços do sistema imune, incluindo as barreiras teciduais, células e mediadores da imunidade inata e adquirida. Estudos realizados ainda no início da pandemia e que avaliaram a resposta imune de pacientes com Covid-19 observaram que esses pacientes evoluíam com elevação de marcadores inflamatórios como Proteína C Reativa (PCR), Ferritina, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), além de ser observada a elevação de citocinas e quimiocinas como TNF-alfa, IL-2R, IL-6, IL-8 e IL-10. Já as imunoglobulinas IgA, IgG e IgM e proteínas do sistema complemento (C3 e C4) não mostraram grandes alterações¹⁷, indicando que a imunidade humoral não deve ser a principal via do sistema imune a combater o vírus, o que faz bastante sentido.

Uma vez dentro da célula hospedeira portadora do receptor ACE2, as proteínas do vírus têm como alvo inibir a via do IFN em diferentes níveis, reduzindo a resposta antiviral, ao mesmo tempo em que estimula a via do inflamassomo NLRP3, liberando citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-18. Além disso, o reconhecimento do RNA viral pelos receptores TLR-3, -7, -8 e -9 ativam a via do fator nuclear NF- κ B. Todos esses eventos podem levar à morte celular, hiperinflamação e à “tempestade de citocinas”¹⁸ que resulta do efeito conjunto de várias moléculas solúveis, tais como interferons, interleucinas, quimiocinas e fatores estimuladores de colônia (IL-1 β , IFN- γ , IP-10 e MCP-1), que podem levar a respostas celulares ativadas por T-helper-1 (*Th1*), e foram reguladas em excesso^{19,20}. No entanto, pacientes com SARS-CoV-2 secretaram IL-4 e IL-10 excessivos que podem suprimir

a inflamação por meio do T-helper-2 (*Th2*)²¹. A tempestade de citocinas surge como um dos eventos mais perigosos e potencialmente fatais relacionados à Covid-19 por sustentar suas principais consequências clínicas, já que desencadeia uma série de mecanismos efetores imunes que “atacam” o corpo, que por sua vez, causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e falência múltipla de órgãos, com o desfecho de morte, nos casos mais graves de infecção por SARS-CoV-2²².

Quanto à relação número de linfócitos *versus* infecção, foi observada a associação entre linfopenia e Covid-19 grave. O mecanismo desta redução de linfócitos T (CD4⁺ e CD8⁺), bem como de células NK, permanece incerto, entretanto as hipóteses propostas são a infiltração e sequestro de linfócitos nos pulmões e/ou tecidos linfoides, e a tempestade de citocinas que poderia induzir a linfopenia. Além disso, o SARS-CoV-2 poderia reduzir as funções das células T CD4⁺ e T reguladoras (*Tregs*) e levar à exaustão de células T CD8⁺²³. Por outro lado, a linfopenia foi mais pronunciada em pacientes jovens do que em pacientes idosos; neste sentido, a imunossenescência contribuiria para um estado imunológico “não-reativo”, causando uma redução relativamente estável da contagem e função de linfócitos em pacientes mais velhos²⁴.

Ainda no âmbito da imunidade celular, a frequência geral da resposta das células T CD8⁺ predomina sobre a resposta das células T CD4⁺ e, conforme estudos anteriores em infecções por Coronavírus, as células T específicas para proteínas virais têm capacidade protetora em modelos animais de infecções das vias aéreas^{25,26}. A compreensão da distribuição, frequência e capacidade de proteção dessas células T reativas cruzadas ao SARS-CoV-2 podem ser de grande importância para explicar algumas das diferenças nas taxas de infecção ou patologia observadas durante a pandemia de 2020.

De forma geral, a resposta imune humoral pode garantir ao hospedeiro a defesa contra as reinfecções, e a eficácia e persistência dos anticorpos relaciona-se com proteção efetiva. Porém, os estudos sobre anticorpos neutralizantes e sua duração em pacientes convalescentes da Covid-19 ainda são inconclusivos. Anticorpos específicos para SARS-CoV-2 incluem IgM, que significa resposta imune primária e indica uma infecção recente, e IgG, que é o principal anticorpo produzido pela resposta imune secundária. IgA, um anticorpo de mucosa, é frequentemente ignorada no diagnóstico de Covid-19²⁷. A média para soroconversão nos pacientes foi de 13 dias, para conversão entre IgM e IgG. Os títulos desses anticorpos elevam-se por mais 6 dias e permanecem em platô pelas próximas 2 semanas. A resposta de IgA aparece precocemente, atinge o pico na semana 3 e é mais intensa e persistente do que a resposta IgM. No entanto, esses níveis começam a reduzir em 2-3 meses após a infecção, e os indivíduos tornam-se soronegativos, o que, pelo lado da resposta humoral, não garante imunidade a reinfecções, de modo

que não há segurança em se afirmar a geração de memória imunológica nestes pacientes. Há também uma correlação positiva com a gravidade da Covid-19 e o título de anticorpos detectados por ELISA contra as proteínas S e N do envelope viral²⁸. Estudos para identificar células B específicas ao SARS-CoV-2 e as células B de memória ainda não foram publicados.

Um outro fator a ser considerado é o papel da resposta imune e estado inflamatório na ocorrência de trombose de origem imune em pacientes com Covid-19, um processo multicelular que envolve plaquetas e leucócitos. Nesses casos, especialmente naqueles pacientes que desenvolvem SARS, o que ocorre é uma desregulação no balanço entre o plasminogênio do tipo tecidual (tPA), do tipo uroquinase (uPA) e o inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1, levando a uma hipofibrinólise e deposição de fibrina no alvéolo e a microtrombose capilar perialveolar^{15,29}.

Com base no que foi discutido, percebe-se que a indução de uma resposta imune balanceada do hospedeiro contra o SARS-CoV-2, é crucial para controlar e eliminar a infecção, empregando respostas imunes adaptativas e inatas, bem como eventos mediados pelo sistema complemento. Por um lado, uma imunidade descontrolada pode resultar em danos aos tecidos e comprometimento funcional de órgãos; por outro lado, a insuficiência imunológica ou a orientação incorreta desses eventos pode aumentar a replicação viral³⁰.

Pensando no emprego de estratégias que se apoiem nas ações do sistema imune a fim de orientar o design de vacinas e, sobretudo, terapias, mais estudos são necessários para explorar a dinâmica e os mecanismos da resposta imune humoral em pacientes com Covid-19, baseadas em anticorpos para o tratamento da doença. A participação de células T é fundamental, por exemplo, para a maturação de afinidade dos anticorpos produzidos, mas a linfopenia pode prejudicar este processo e a viabilidade da geração da memória imunológica ao SARS-CoV-2.

4 I IMUNOMARCADORES PREDITIVOS, IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS BASEADAS NO QUADRO CLÍNICO DA COVID-19

No sistema imune humano, foram identificados biomarcadores que podem servir como indicadores da gravidade ou da recuperação da doença. Dentre eles há fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, moléculas já presentes no processo inflamatório. O perfil imunológico de pacientes que se recuperaram com doença moderada demonstrava alta concentração de fator de crescimento reparador tecidual, enquanto o perfil daqueles com pior trajetória da doença apresentou exacerbação de citocinas e quimiocinas, por exemplo. O perfil grave mostrou uma resposta desregulada e mal adaptada, com assinaturas imunes precoces associadas

com trajetórias divergentes da doença entre recuperação ou piora nos casos, sendo possível prever se o paciente vai desenvolver um quadro clínico mais severo ou de melhora³¹.

Outro trabalho demonstrou que há, pelo menos, três tipos agrupados de respostas imunes distintas entre os infectados. O primeiro imunótipo apresenta intensa atividade das células T CD4, e tem uma leve ativação nas células T CD8 no sangue e está presente em quadros mais graves; o segundo é caracterizado principalmente por uma leve ativação das células T CD8, células B produtoras de anticorpos, linfócitos de memória e está presente nos casos de maior mortalidade; o terceiro imunótipo mostrou uma resposta imune fraca na ativação de células, produção de anticorpos e inflamação, e está presente nos casos leves ou assintomáticos³². Anteriormente, outro estudo já havia determinado resposta imune mais fraca em infectados assintomáticos³³.

Desde o surto da Covid-19, em 2019/2020, a atenção internacional voltou-se para o desenvolvimento de opções de tratamento e controle da doença com diversas pesquisas em imunoterápicos. A imunoterapia tem sido uma estratégia de interesse para combater infecções causadas por vírus como o Ebola, o influenza, e outras causadas por vírus semelhantes ao SARS-CoV-2, como SARS-CoV e MERS-SARS-CoV-2.

As principais linhas de pesquisa em imunoterápicos se baseiam no estudo da geração, desenvolvimento e eficácia de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2^{34,35}. Como exemplo de alvo imunoterápico, existe a interação do domínio de ligação ao receptor (RBD) na proteína S na membrana externa do vírus e na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na célula, essa proteína, como já mencionado previamente, é o principal alvo potencial para anticorpos inibidores^{36,37}. Além disso, há o uso de plasma convalescente, com altas cargas de IgGs originadas de pacientes já infectados, que são candidatos a reduzir a carga viral e a mortalidade da doença^{38,39}; Tratamentos utilizando um inibidor de IL-6 e o hormônio timosina, um dos indutores de maturação de células T, também estão sendo avaliados³¹. Outra citocina, a IL-38, clássica supressora de IL-1 β e outros membros pró-inflamatórios da família IL, pode ser um potencial alvo terapêutico no processo de inflamação causada pelo SARS-Cov-2⁴⁰.

Dentre as estratégias de imunização ativa ou passiva por vacina, há, atualmente, mais de 160 linhas de pesquisa, que incluem os já mencionados anticorpos específicos, epítomos de células T e B, vetores e nanopartículas virais, vírus atenuados ou inativados, e também DNA recombinante³¹. A vacinação passiva consiste no tratamento de pacientes infectados com soro hiperimune, desenvolvido através da imunização e retirada de anticorpos em modelos animais ou purificação de plasma de pacientes humanos previamente infectados. Já a vacinação ativa

consiste na indução da resposta imune humoral pela inoculação de um antígeno, que pode ser o SARS-Cov-2 inativado ou atenuado, ou um vetor viral que carregue parte do genoma do SARS-CoV-2, ou uma vacina de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) que induzam o organismo à produzir determinada molécula do vírus, bem como uma vacina proteica, onde sejam inoculados no organismo vários epítomos, sub unidades ou partículas do vírus. Todas têm grande potencial de induzir resposta imune adaptativa humoral e/ou celular, porém, ainda não há certeza, visto que são necessários testes de fases 3 e 4 para que se determine a eficácia dessas vacinas⁴¹.

Em relação às terapias convencionais visando o tratamento da sintomatologia apresentada pelos pacientes com Covid-19, o uso do corticoide tem sido bastante discutido como sendo efetiva, baseado no fato dessa classe de medicamentos ser capaz de inibir a resposta imune exacerbada decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, percebeu-se que muitos dos pacientes portadores da Covid-19 evoluíam para a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SRAG), caracterizada pelo processo inflamatório desregulado e na qual a corticoterapia demonstra benefícios no tratamento⁴². Recentemente, foi demonstrado o potencial da Dexametasona na recuperação de pacientes em estado muito grave. Esse medicamento possui potente ação anti-inflamatória, e seu uso estaria associado à redução e danos orgânicos relacionados à tempestade de citocinas⁴³.

Em conjunto, todas essas observações demonstram que o sistema imune do hospedeiro infectado é o principal modulador dos processos de piora ou recuperação durante a Covid-19. Neste momento da história, há mais dúvidas e questionamentos do que respostas. No entanto, sobre essas “janelas” de conhecimento é que a ciência constrói o seu caminho.

LISTA DE ABREVIÇÕES

ACE2	Enzima-2 conversora da angiotensina, do inglês <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
Covid-19	Doença associada ao Coronavírus 2019, do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CTL	Linfócito T citotóxico, do inglês <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
DC	Célula dendrítica, do inglês <i>Dendritic Cell</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>Desoxiribunucleic Acid</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático, do inglês <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
Fc	Porção constante da molécula de anticorpo, do inglês <i>Fragment crystallizable</i>
IFN	Interferon

Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ILC	Célula linfóide inata, do inglês <i>Innate Lymphoid Cell</i>
MAC	Complexo de ataque à membrana, do inglês <i>Membrane Attack Complex</i>
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MERS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal, do inglês <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NET	Armadilhas extracelulares de neutrófilos, do inglês <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NF- κ B	Fator nuclear kappa B, do inglês <i>Nuclear Factor κB</i>
NK	Célula <i>natural killer</i>
NLR	Receptor do tipo NOD, do inglês <i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptor</i>
NLRP3	Receptor do tipo NOD relacionado à proteína 3 do inflamassoma, do inglês <i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptor Protein 3</i>
PAMP	Padrões moleculares associados aos patógenos, do inglês <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PRR	Receptor de reconhecimento de padrões, do inglês <i>Pattern Recognition Receptor</i>
RBD	Domínio de ligação ao receptor, do inglês <i>Receptor Binding Domain</i>
RLR	Receptor do tipo RIG, do inglês <i>Retinoic Acid-inducible Gene Like Receptor</i>
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, do inglês <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TLR	Receptor do tipo Toll, do inglês <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	Fator de necrose tumoral, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAIL	Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inductor Ligand</i>

REFERÊNCIAS

1. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, *et al.* Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med.* 2020, 22:1-4.
2. Scherzad, A., Hagen, R., & Hackenberg, S. (2019). Current Understanding of Nasal Epithelial Cell Mis-Differentiation. *Journal of inflammation research*, 12, 309–317.
3. Denney, L., & Ho, L. P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed.* 2018, 41(4), 218–233.
4. Alandijany T. Host Intrinsic and Innate Intracellular Immunity During Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Infection. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 2611.
5. Shepardson, K. M., Schwarz, B., Larson, K., *et al.* Induction of Antiviral Immune Response through Recognition of the Repeating Subunit Pattern of Viral Capsids Is Toll-Like Receptor 2 Dependent. *mBio.* 2017, 8(6), e01356-17.
6. Murira, A., & Lamarre, A. Type-I Interferon Responses: From Friend to Foe in the Battle against Chronic Viral Infection. *Front. Immunol.* 2016, 7, 609.
7. Vashist, N., Trittel, S., Ebensen, T., *et al.* Influenza-Activated ILC1s Contribute to Antiviral Immunity Partially Influenced by Differential GITR Expression. *Front. Immunol.* 2018, 9, 505.
8. Agrawal, P., Nawadkar, R., Ojha, H., Kumar, J., & Sahu, A. Complement Evasion Strategies of Viruses: An Overview. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 1117.
9. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(6):383-397.
10. Freer G, Matteucci D. Influence of dendritic cells on viral pathogenicity. *PLoS Pathog.* 2009;5(7):e1000384.
11. Coelho-Castelo A, Trombone A, Rocha C., *et al.* Resposta imune a doenças infecciosas. *Medicina (Ribeirao Preto Online)* 2009.
12. Schmidt, M. E., & Varga, S. M. The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections. *Front Immunol.* 2018, 9, 678.
13. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun.* 2020;12(1):4-20.
14. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, *et al.* COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020; 215:108448.
15. Henry BM, Vikse J, Benoit S, *et al.* Hyperinflammation and derangement of renin-

angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:167-173.

16. Zuo, Y., Yalavarthi, S., Shi, H., *et al*. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020, 5(11), e138999.

17. Qin C, Zhou L, Hu Z, *et al*. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768.

18. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, *et al*. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-1581.

19. Chen L, Liu HG, Liu W, *et al*. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):203-208.

20. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.

21. Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

22. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, *et al*. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth F R*. 2020;53:25-32.

23. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, *et al*. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-543.

24. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020; 8:36.

25. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, *et al*. Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. *Immunity*. 2016;44(6):1379-1391.

26. McKinstry KK, Strutt TM, Kuang Y, *et al*. Memory CD4+ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanisms. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2847-2856.

27. Huang Z, Chen H, Xue M, *et al*. Characteristics and roles of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in patients with different severities of coronavirus 19. *Clin Exp Immunol*. 2020;10.1111/cei.13500.

28. Liu A, Li Y, Peng J, Huang Y, Xu D. Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26241.

29. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol*. 2016;28(6):561-569.

30. Li G, Fan Y, Lai Y, *et al*. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*.

2020;92(4):424-432..

31. Lucas C, Wong P, Klein J, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-469.
32. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, *et al.* Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals patient heterogeneity and distinct immunotypes with implications for therapeutic interventions. Preprint. *bioRxiv*. 2020;2020.05.20.106401. Published 2020 May 23.
33. Long QX, Tang XJ, Shi QL, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200-1204.
34. Zhang Q, Wang Y, Qi C, *et al.* Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol*. 2020;92(6):540-545.
35. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1718-1723.
36. Tian X, Li C, Huang A, *et al.* Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):382-385.
37. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, *et al.* COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1232-1238.
38. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, *et al.* Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10-18.
39. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-331.
40. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580(7805):576-577.
41. Pang J, Wang MX, Ang IYH, *et al.* Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623.
42. Holanda MA. Corticosteroids for the prevention of ventilator-induced lung injury? *J Bras Pneumol*. 2016; 42(3):163.
43. RECOVERY – Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (Homepage na internet). Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report (Acesso em 18 de julho de 2020). Disponível em <https://www.recoverytrial.net/>.

Epidemiologia clínica 11
Equilíbrio 65, 67, 74, 119, 124
Estudos de diagnóstico 15, 19

F

Fisiopatogenia 30
Fisiopatologia 26, 45
Fitoterápicos 81, 82, 83, 87, 89

G

Gravidez 50
Gripe Espanhola 1

H

Hiposmia 65
HIV 1, 7, 96, 104

I

IgA 34, 35, 58, 60
IgG 33, 34, 35, 55, 57, 58, 60
IgM 34, 35, 55, 57, 58, 60
Imune Celular 30, 55
Imunidade 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 60
Imunização 37, 58
Imunoglobulina 39, 60
Infecção 3, 4, 5, 18, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 75, 79, 85, 86, 96, 119
Isolamento Social 11, 5, 6, 64, 75, 78, 121, 134

L

Linfócitos 32, 33, 35, 37, 48, 56
Lockdown 4, 67, 72, 80

M

Medicina Baseada em Evidências 12
Medidas de Controle 4
Ministério da Saúde 45, 51, 88, 89, 103, 110, 111, 116, 117

N

Níveis de Evidência 11

O

OMS 3, 4, 7, 27, 58, 60, 63, 69, 73, 75, 79, 81, 88, 93, 102, 110, 112, 116, 122, 126

P

Pandemia 1, 3, 6, 67, 79, 108, 109, 110, 114, 119, 122, 129, 136

Perda Auditiva 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75, 76, 77

Plantas Medicinais 81, 82, 83, 84, 87, 88, 89

Plaquetas 34, 36, 46

Pneumonia 41, 44

R

Reabilitação 76, 78, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 118

Revisão Sistemática 12

Rins 49, 56

RNA 22, 34, 38, 39, 40, 48, 53, 55, 94, 97, 100, 103

S

SARS 11, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 71, 73, 79, 80, 81, 84, 85, 88, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 105, 111, 117, 119

SARS-CoV-2 11, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 58, 61, 62, 70, 71, 84, 92, 93, 94, 96, 99, 101, 102, 105, 117, 119

Saúde 11, 12, 3, 5, 6, 11, 16, 27, 50, 63, 64, 69, 73, 74, 76, 78, 83, 87, 88, 95, 101, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 135, 138, 139, 140, 141, 145, 146

Sintomas 18, 34, 44, 45, 47, 55, 57, 59, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 93, 110, 135

Sistema Imune 31, 32, 33, 34, 36, 38, 46

Sistema Nervoso Central 65

SUS 82, 88, 89, 108, 111, 115, 116

T

Tecnologias 12, 108, 109, 111, 112, 115, 117, 120, 121, 122, 125, 127, 134, 139, 141

Toxicidade 14, 81, 94, 100

Transmissão 4

Tratamento 12, 16, 18, 19, 26, 36, 37, 38, 46, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 93, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 105, 106, 109

U

Uso de máscara 5

V

Viés 12, 14, 16, 17

Vieses 12, 14, 16, 17, 19

Vírus 11, 1, 2, 3, 4, 11, 17, 19, 22, 24, 25, 26, 30, 32, 33, 34, 37, 43, 46, 55, 56, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 68, 73, 75, 81, 86, 87, 91, 94, 95, 96, 118, 119, 122

Pandemia da Covid-19:

Uma Visão Multidisciplinar

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Pandemia da Covid-19:

Uma Visão **Multidisciplinar**

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 