

Ações e Experiências para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19 3

**Luis Henrique Almeida Castro
(Organizador)**



Ações e Experiências para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19 3

**Luis Henrique Almeida Castro
(Organizador)**



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

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 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.

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 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
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – 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
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
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. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
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
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
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. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
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
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª 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
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª 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
Profª Drª 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
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl 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
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
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. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
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
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
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 Miraniide 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. 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
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza 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. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
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
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
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 Albornoz – 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/UFGA
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. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia 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. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
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. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
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
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
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

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Luis Henrique Almeida Castro

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A185 Ações e experiências para o enfrentamento da pandemia de COVID-19 3 / Organizador Luis Henrique Almeida Castro. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-153-1

DOI 10.22533/at.ed.531211706

1. Pandemia. 2. Covid-19. I. Castro, Luis Henrique Almeida (Organizador). II. 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

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.

APRESENTAÇÃO

Em de dezembro de 2019 na cidade chinesa de Wuhan foram relatados os primeiros casos de uma pneumonia de rápido contágio até então desconhecida. Desde as primeiras publicações acerca desta descoberta, os números gerais de infecção e mortalidade causadas pelo novo coronavírus são alarmantes e, atualmente, continuam crescendo em níveis preocupantes nos países que apresentam lentidão nas campanhas de imunização. Ainda que este aumento tenha sua variabilidade a depender da localidade, a rápida disseminação a nível mundial e a grande subnotificação existente em muitos países fazem com que os cursos desta pandemia ainda sejam imprevisíveis.

Pensando neste cenário, a Atena Editora convida seus leitores a estudar a terceira obra da série “Ações e Experiências para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19”. Para este e-book foram revisados e selecionados 56 artigos técnicos e científicos que estão dispostos em dois volumes: o primeiro aborda os aspectos patológicos dentre a prevenção e a profilaxia em nível individual e coletivo além das implicações no contexto do manejo hospitalar da doença e, no segundo volume, encontram-se discussões acerca dos impactos biopsicossociais causados tanto pela COVID-19 como pelas circunstâncias que permeiam o estado pandêmico como o isolamento social, os efeitos econômicos e políticos da crise bem como pormenores da gestão da segurança e vigilância epidemiológica nacional.

É nosso desejo que esta obra possa contribuir de modo responsável para o processo disseminatório das informações corretas e relevantes do panorama atualizado da pandemia no Brasil e no mundo, bem como que possa continuar incentivando a produção científica sobre o tema. De modo especial, prestamos agradecimentos aos pesquisadores e profissionais de saúde que possibilitaram a criação deste e-book. Boa leitura!

Luis Henrique Almeida Castro

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

AÇÕES E ESTRATÉGIAS CONTINUADAS NA ASSISTÊNCIA À SAÚDE DE PROFISSIONAIS DA SECRETARIA DE SEGURANÇA PÚBLICA DO AMAZONAS NO CONTEXTO DE PANDEMIA POR COVID-19

Danizio Valente Gonçalves Neto
Elenildo Rodrigues Farias
Jair Ruas Braga
Bianor da Silva Corrêa
Suiane de Souza Mota
José Ricardo Cristie Carmo da Rocha
Raquel de Souza Praia
Midiam Barbosa Azevedo
Euler Esteves Ribeiro
Ednéa Aguiar Maia Ribeiro
Ciro Felix Oneti
Inez Siqueira Santiago Neta

DOI 10.22533/at.ed.5312117061

CAPÍTULO 2..... 13

ALIMENTOS DESIDRATADOS: SABOR, SAÚDE e IMUNIDADE EM TEMPOS DE QUARENTENA

Adriana Galvão
Alexandre Miranda Pires dos Anjos
Adriana de Almeida Soares
Pelrry da Silva Costa
Pedro Vitor Oliveira Silva Furtado
Iara Kelly de Carvalho Silva
Mirella Garcia Felipe

DOI 10.22533/at.ed.5312117062

CAPÍTULO 3..... 23

ALTERAÇÕES NO FLUXO DA TRIAGEM NEONATAL FRENTE A COVID-19

Paola Souza Castro Weis
Josi Barreto Nunes
Suzinara Beatriz Soares de Lima
Roselaine dos Santos Félix
Albiane Mathias Figueiredo Vargas
Elsa Maria Karsburg da Rosa
Cristiane Brito da Luz Chagas

DOI 10.22533/at.ed.5312117063

CAPÍTULO 4..... 31

ANÁLISE DO COMPORTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DAS ARBOVIROSES NO ESTADO DA BAHIA FRENTE À PANDEMIA DA COVID-19

Alana Maria Alves Costa
Carolayne Fernandes Prates

Janne Jéssica Souza Alves
Tarcísio Viana Cardoso
Juliane Silva Soares

DOI 10.22533/at.ed.5312117064

CAPÍTULO 5..... 41

APLICABILIDADE DO USO DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19

Jaiane Oliveira Costa
Bruna Furtado Sena de Queiroz
Maria dos Milagres Santos da Costa
Laryssa Nogueira Meneses
José Salomão de Freitas Mesquita
Luana Pinheiro Lages
Nayara Andrade Viana
Ada Jessyca Lemos da Silva
Anne Eugênia de Castro Rocha
Sayonnara Ferreira Maia
Raísa Leocádio Oliveira
Thays Almeida da Silva
Karla Alayane Costa Araújo de Alencar
Paula Rafaelle Costa Araújo
Maria de Jesus Lopes Mousinho Neiva

DOI 10.22533/at.ed.5312117065

CAPÍTULO 6..... 48

ATUALIZAÇÕES SOBRE O COVID-19 EM MULHERES GRÁVIDAS

Brenndo Fellipe Ázara Pinheiro
Wildnilson Rodrigues Silva
Roberto Firmino Soares Hostalácio
Lucas Melo Santos
Rodolfo Brazil Ferlini Vidal
Pedro Marciel Pereira
Ana Lia Ribeiro Prado

DOI 10.22533/at.ed.5312117066

CAPÍTULO 7..... 63

BIOTECNOLOGIAS NA PRODUÇÃO DE VACINAS PARA SARS-CoV-2

Tarcísio Passos Ribeiro de Campos
Alberto Mizrahy Campos

DOI 10.22533/at.ed.5312117067

CAPÍTULO 8..... 88

CARDIOTOXICIDADE NO CENÁRIO DO COVID-19

João Henrique Piauilino Rosal
Francisco David de Souza e Silva
Vinicius José de Melo Sousa
Débora Karine dos Santos Pacifico

Ronnyel Wanderson Soares Pacheco
João da Cruz Rosal da Luz Júnior
Marco Antônio Camardella da Silveira Júnior
Talycio Nazareth Pereira de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.5312117068

CAPÍTULO 9..... 96

COMO ANDA A SITUAÇÃO DA PANDEMIA NO BRASIL E NO MUNDO?

Claudia Cristina Dias Granito Marques

Maria Laura Dias Granito Marques

Sara Pinheiro Reis

Rocío González Campanário Romano

Luísa Campos Figueiredo

Kelly Soraya Marques

Maria Clécia Bento de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.5312117069

CAPÍTULO 10..... 109

CONSTRUÇÃO DE UMA TECNOLOGIA EDUCACIONAL SOBRE O USO DE ERVAS E PLANTAS MEDICINAIS NO CUIDADO À SAÚDE MENTAL EM TEMPOS DE COVID-19

Jamine Bernieri

Leila Zanatta

DOI 10.22533/at.ed.53121170610

CAPÍTULO 11..... 118

CONTRIBUIÇÕES DA RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE DA FAMÍLIA NO ENFRENTAMENTO AO COVID-19 EM SOBRAL-CE

Larissa Alves de Lima Freitas

Rosana da Saúde de Farias e Freitas

Felipe Pereira de Sousa

Francisco Natanael Lopes Ribeiro

Antonia de Maria Milena Bezerra de Menezes

Silvinha de Sousa Vasconcelos Costa

DOI 10.22533/at.ed.53121170611

CAPÍTULO 12..... 129

COVID-19 E OS DESAFIOS NO TRABALHO DA EQUIPE *FAST-TRACK*: AS EXPERIÊNCIAS DE UMA AGENTE COMUNITÁRIA DE SAÚDE

Patrícia Alves Andrade

Larissa Uchôa Melo

Francisco Welington Cavalcante da Silva

Andressa Neves dos Santos

Nayara Santana Brito

Karla Corrêa Lima Miranda

Lucas Dias Soares Machado

Samyra Paula Lustoza Xavier

DOI 10.22533/at.ed.53121170612

CAPÍTULO 13.....	141
EPIDEMIA DE COVID-19 E ISOLAMENTO SOCIAL: ANÁLISE DA EFICIÊNCIA DAS UNIDADES FEDERATIVAS DO BRASIL NO CONTROLE DO ESPALHAMENTO E REDUÇÃO DO NÚMERO DE ÓBITOS	
Richardson Coimbra Borges	
Adriano Antonio Nuintin	
Alessandro Silva de Oliveira	
Ivan Maia Tomé	
Wendel Alex Castro Silva	
Jaqueline Santos Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.53121170613	
CAPÍTULO 14.....	153
EXTUBAÇÃO DO PACIENTE COM COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
Eryci Tamires Alves de Oliveira	
Léia da Luz Araújo	
DOI 10.22533/at.ed.53121170614	
CAPÍTULO 15.....	163
IMPACTOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NA SAÚDE MENTAL DE JOVENS UNIVERSITÁRIOS	
Andressa da Silveira	
Keity Laís Siepmann Soccol	
Gabrielli Maria Huppes	
Francieli Franco Soster	
Juliana Portela de Oliveira	
Tífani de Vargas Bueno	
DOI 10.22533/at.ed.53121170615	
CAPÍTULO 16.....	172
IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA NO CENÁRIO PANDÊMICO DA COVID-19 NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA	
Lízia Daniela e Silva Nascimento	
Denise Eller Lôbo Correia	
Deusdeth Constantino Muniz de Lima	
Vitória Raquel da Silva Reis	
Antonia Claudiana Batista da Silva Melo	
Felipe Xavier Soares	
Héryka Crystyna de Barros Isaías	
Raul Pereira da Silva	
Beatriz Arnaldo Leal	
Bianca Layra Barbosa Leite	
Fabiany França da Silva Roseno	
DOI 10.22533/at.ed.53121170616	

CAPÍTULO 17..... 180

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR COVID-19 NA POPULAÇÃO IDOSA EM PERNAMBUCO E SUA RELAÇÃO COM INDICADORES CONTEXTUAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Simone Souza de Freitas
Ana Paula Henrique de Arruda e Silva
Camila Araújo Calheiros
Danilo Lopes Oliveira da Silva
Erika Aparecida da Silva Alves
Elizangela Ferreira da Silva
Jeiciane dos Santos
Karla Cordeiro Gonçalves
Lindenberg Nicodemos de Oliveira
Larissa Regina Alves de Moraes Pinho
Maria Cecília Guimarães da Silva
Roberto Antônio do Nascimento
Roberto José da Silva Nóbrega
Tatiane Muniz da Silva

DOI 10.22533/at.ed.53121170617

CAPÍTULO 18..... 189

MANEJO VENTILATÓRIO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19 EM UNIDADES HOSPITALARES

Lívia Carolina de Souza Dantas
Vanessa Souza Lima Verçosa
Clisivaldo Oliveira de Omena
Fernanda Carrozza Padredi Ignacio
Fabiano Timbó Barbosa
Célio Fernando de Sousa Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.53121170618

CAPÍTULO 19..... 203

O DESAFIO DA ENFERMAGEM NO ENFRENTAMENTO DA PANDEMIA DA COVID-19 NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Aline Dayane Silva
Rosalva Raimundo da Silva
Rozimare Ribeiro Sales
Diogo Henrique Mendes da Silva
Mirlene Giovanna Aragão Baía das Neves
Juliana Damião Farias

DOI 10.22533/at.ed.53121170619

CAPÍTULO 20..... 216

O MANEJO DO COVID-19 EM ADULTOS HOSPITALIZADOS

Gustavo Oliveira Guimarães Dias Franco
Gustavo Meira do Nascimento de Araújo
Breno Cícero do Carmo Neto
Miguel Augusto Rottili da Silva

Lander Roberto Borges
Kennedy Matheus Ázara Pinheiro
Pedro Antônio Vasconcellos Gomes

DOI 10.22533/at.ed.53121170620

CAPÍTULO 21..... 229

O PROFISSIONAL ENFERMEIRO EM TEMPOS DE COVID 19

Ana Luiza Mateus Pereira
Carla Jordânia Gonçalves de Souza
Joelma Cristina dos Anjos Oliveira
Larissa dos Santos Ferreira
Natali Martins Soares
Sabrina Arthuso Garcias
Sayone Gonçalves Santos
William Douglas de Oliveira Reis
Claudia Maria Soares Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.53121170621

CAPÍTULO 22..... 240

POSIÇÃO PRONA EM ASSISTÊNCIA A VENTILAÇÃO MECÂNICA AO ACOMETIDO POR COVID-19

Alexsander Popov Sá de Sousa
Jônatas Gregório Barros de Santana
Eric da Silva

DOI 10.22533/at.ed.53121170622

CAPÍTULO 23..... 246

SINTOMAS APRESENTADOS POR PACIENTES COM SUSPEITA DE COVID-19 QUE MIMETIZAM PATOLOGIAS CIRÚRGICAS

Gabriela Crespo Pires
Sandra Struk
Katherine Bielemann Ely
Neidi Isabela Pierini
Évelin Griebeler da Rosa
Eduarda Hannau Bastos
Karla Cristina Panosso
Luana Antocheviez de Oliveira
Letícia Colisse
Mariana Seidl Gomes Orlandini
Andréa Oxley da Rocha

DOI 10.22533/at.ed.53121170623

CAPÍTULO 24..... 252

TRABALHO HOSPITALAR DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: A EXPERIÊNCIA DE QUIXERÉ-CE/BR NA MINIMIZAÇÃO DA VIOLÊNCIA RELACIONADA AO TRABALHO

Marizângela Lissandra de Oliveira Santiago
Raimunda Hermelinda Maia Macena
Márcia Lúcia de Oliveira Gomes

DOI 10.22533/at.ed.53121170624

CAPÍTULO 25.....	264
TRANSMISSÃO VERTICAL DA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA	
Ingrid Rocha Antunes	
Aline Maria Fatel da Silva Pires	
José Ismair de Oliveira dos Santos	
Rafaella Maria Bezerra Pinheiro Custódio	
Geanderson Santana da Silva	
Paula Vilela Gherpelli	
Monique Carla da Silva Reis	
DOI 10.22533/at.ed.53121170625	
CAPÍTULO 26.....	276
USO DE TÉCNICAS CALORIMÉTRICAS E DE QUÍMICA COMPUTACIONAL NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS CONTRA COVID-19	
Rogério Côrte Sassonia	
Daniel Augusto Barra de Oliveira	
Marcus Vinícius Cangussu Cardoso	
DOI 10.22533/at.ed.53121170626	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	295
ÍNDICE REMISSIVO.....	296

USO DE TÉCNICAS CALORIMÉTRICAS E DE QUÍMICA COMPUTACIONAL NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS CONTRA COVID-19

Data de aceite: 31/05/2021

Data de submissão: 26/03/2021

Rogério Côrte Sassonia

Centro de Ciências Integradas, Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, Tocantins, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/9341522545622587>

Daniel Augusto Barra de Oliveira

Centro de Ciências Integradas, Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, Tocantins, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/7973444936902063>

Marcus Vinícius Cangussu Cardoso

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/3084895799906090>

RESUMO: As opções terapêuticas em resposta ao surgimento da COVID-19 são urgentemente necessárias. Neste trabalho, serão apresentadas metodologias de análise e planejamento de novos fármacos para doenças virais, em especial para infecções causadas por SARS-CoV-2, através de técnicas de análise físico-química teóricas e experimentais. Serão abordadas a otimização de candidatos a fármacos através de dados calorimétricos e técnicas computacionais. As características termodinâmicas da interação entre um ligante e o receptor biológico revelam as contribuições entálpica e entrópica da variação da energia de Gibbs do processo de

interação e trazem luz sobre a natureza da força motriz responsável pela formação do complexo. Métodos computacionais de análise podem prever características estéricas e eletrônicas na formação de complexos biológicos e são usados no desenvolvimento de novos fármacos. Este trabalho discute aspectos conceituais e resultados de pesquisas desenvolvidas com o novo vírus SARS-CoV-2 em termos de estrutura e análise termodinâmica.

Palavras - chave: SARS-CoV-2, otimização entálpica, modelagem molecular, alvo terapêutico, calorimetria.

ABSTRACT: Therapeutic options in response to the emergence of COVID-19 are urgently needed. In this work, theoretical and experimental physical-chemical methodologies for analysis and planning of new drugs for viral diseases will be presented, especially for infections caused by SARS-CoV-2. Enthalpic optimization of drug candidates through calorimetric data and computational techniques will be addressed. The thermodynamic profile of an interaction between a ligand and a biological receptor reveal the enthalpic and entropic contributions of the Gibbs energy change and shed light on the nature of the driving force responsible for the complex formation. Computational methods of analysis can predict steric and electronic aspects of a biological complex formation, improving the development of new drugs. This work discusses conceptual aspects and research developments with the new SARS-CoV-2 virus in terms of structure and thermodynamics analysis.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, enthalpic

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a ocorrência de um surto de pneumonia em Wuhan, província de Hubei, na China, foi notificada à Organização Mundial da Saúde (OMS). Em pouco tempo, descobriu-se tratar de uma infecção causada por um novo coronavírus capaz de infectar humanos¹. O novo vírus foi nomeado como novo coronavírus de 2019 (2019-nCov) por pesquisadores chineses. O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou o vírus como SARS-CoV-2 e a doença como COVID-19². No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020. A COVID-19 é uma infecção altamente transmissível e patogênica e representa hoje um desafio para a saúde global com drásticas consequências socioeconômicas pela morte de milhões de pessoas (2.767.272 em 26/03/2021 02:27 GMT, [<https://www.worldometers.info/coronavirus/>]), perda de trabalho e ausência escolar, perdas de produtividade e sobrecarga da capacidade hospitalar. Sua manifestação clínica varia de assintomática a doença autolimitada leve, pneumonia progressiva, comprometimento respiratório, falência múltipla de órgãos e morte. Estudos recentes mostram que, além de danos virais diretos, um processo inflamatório descontrolado contribui para a gravidade da doença. Evidências clínicas indicam que há envolvimento de uma grande variedade de citocinas e a situação é agravada pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias incluindo Interleucina (IL)-1, IL-6, IL-12, Interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) direcionada principalmente para o tecido pulmonar³.

A família *Coronaviridae*, a qual pertence o SARS-CoV-2, é dividida em quatro subfamílias sendo alfa, beta, gama e delta-coronavírus. O SARS-CoV-2, um beta-coronavírus, é um dos sete coronavírus conhecidos por infectar humanos. Os outros seis são HCoV-229E (alfa-coronavírus), HCoV-NL63 (alfa-coronavírus), HCoV-OC43 (beta-coronavírus), SARS-CoV-1 (beta-coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), HCoV-HKU1 (beta-coronavírus descoberto em 2005) e o MERS-CoV (beta-coronavírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS que surgiu em 2012)⁴. As subfamílias alfa e beta estão relacionadas aos mamíferos, morcegos, em especial, enquanto gama e delta têm origem específica em porcos e pássaros. Em humanos, os beta-coronavírus estão associados a quadros sintomáticos graves, enquanto os alfa-coronavírus causam quadros leves ou assintomáticos⁵.

O antiviral Veklury (remdesivir) foi aprovado em 22/10/2020 pela agência reguladora americana FDA (Food and Drug Administration) e pela Anvisa no Brasil em 12/03/2021 como o primeiro medicamento para o tratamento da COVID-19, contudo, sua eficácia permanece controversa^{6, 7}. Por exemplo, não foi possível associar uma melhora clínica estatisticamente significativa em 158 pacientes tratados com Remdesivir em um

estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado, realizado com 237 pacientes internados com COVID-19⁸. Neste sentido, é urgente o estudo de novos medicamentos no tratamento da COVID-19. Pesquisas envolvendo a criação de novos fármacos estão, intimamente, relacionadas com técnicas de análise físico-química teóricas e experimentais. Em sistemas biológicos, o reconhecimento molecular entre um ligante e seu receptor depende da complementaridade de suas estruturas químicas (complementaridade estérica) e da existência de interações intermoleculares específicas. Esta interação específica desempenha papel essencial na atividade farmacológica de uma substância⁹. Modelos da protease principal (Mpro) do SARS-CoV-2, denominada também 3CLpro (“3C-like”), foram usados para testar possíveis inibidores como mostrado na Figura 1.

Proteína Principal do Sars Cov (3CLpro)

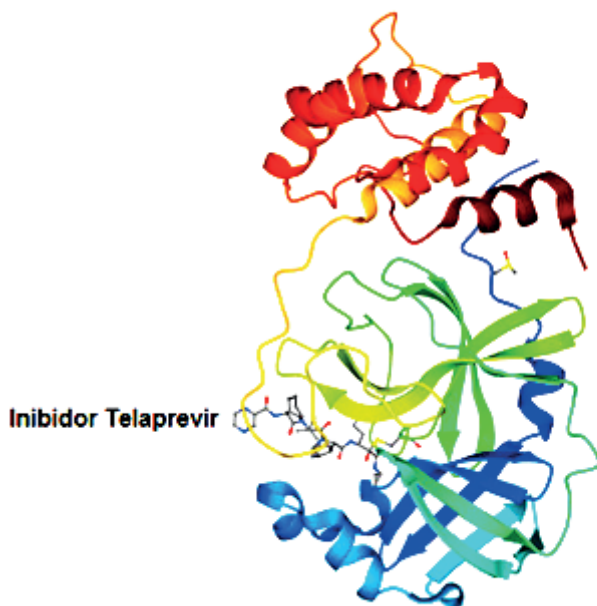


Figura 1: Protease principal do SARS-CoV-2, denominada 3CLpro, complexada com o inibidor telaprevir (PDB 6ZRT, resolução: 2,10).

O ciclo do SARS-CoV-2 na célula hospedeira instaura-se mediante ligação entre a proteína S do vírus e a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2, do inglês *Angiotensin-Converting Enzyme 2*) presente em células da mucosa do epitélio respiratório superior entre outros tecidos. A proteína S é formada pelas subunidades S1 e S2, e é revestida por polissacarídeos que tem a função de camuflar o vírus e facilitar a sua evasão do sistema

imunológico. O processo de penetração do vírus na célula precisa, contudo, ser iniciado por proteases celulares, e requer a clivagem da proteína S nos sítios de ativação S1/S2 e S2', o que permite a fusão da membrana do vírus com a membrana celular³. Até o momento, duas proteases foram identificadas como responsáveis por romper os sítios de ativação na proteína S do vírus SARS-CoV-2, a serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) e a furina. A furina rompe o sítio de ativação S1/S2 enquanto a TMPRSS2 rompe o sítio S2'. Depois do reconhecimento, o envelope viral funde-se à membrana citoplasmática do hospedeiro, permitindo a entrada dele no citosol da célula. Processos de infecção através de endocitose pela célula-alvo, como ocorre com o vírus SARS-CoV, também são descritos na literatura^{10, 11}. Deste modo, tanto a proteína S, quanto ACE2, TMPRSS2 e furina constituem-se alvos farmacológicos importantes no estudo da inibição do processo de infecção por SARS-CoV-2⁶.

Estudos recentes, por sua vez, mostram que uma outra proteína, o receptor de neuropilina-1 (NRP1) facilita a entrada do SARS-CoV-2 nas células. A proteína NRP1 é um receptor secundário que também interage com a proteína S e auxilia o coronavírus a se ligar e infectar as células. Detalhes desta interação podem ser visualizados através de uma demonstração em vídeo realizada pela Universidade de Bristol (<https://www.youtube.com/watch?v=9JxnRJINn-o>). Um estudo de Daly e colaboradores (2020) mostraram que o bloqueio da região de interação entre a NRP1 e a subunidade S1 da proteína S do SARS-CoV-2 por um anticorpo ou inibidor (molécula chamada EG00229) diminui a infecção viral em cultura de células^{12, 13}. O receptor NRP1 torna-se, deste modo, um alvo terapêutico promissor no planejamento de novos fármacos contra infecções por SARS-CoV-2⁶.

A inibição de outras proteínas essenciais para a replicação do vírus SARS-CoV-2, como RdRp (RNA polimerase dependente de RNA), 3CLpro (ou Mpro) e PLpro (“papain-like”) também estão sendo estudadas como alvos terapêuticos¹⁴. Como análogo de nucleosídeo, o Remdesivir atua como um inibidor de RdRp. 3CLpro e PLpro são proteases que processam (digerem) as poliproteínas (pp1a e pp1ab) geradas pela tradução do material genético (RNA) viral e produzem 16 proteínas não estruturais ativas. Essas proteínas não estruturais são críticas para a replicação e transcrição viral. Neste trabalho, serão apresentadas metodologias de análise e planejamento de novos fármacos para doenças virais, com destaque para COVID-19. Fármaco é o componente principal de uma formulação empregada como medicamento que apresenta características toxicológicas; de potência, afinidade e seletividade (farmacodinâmicas) e de administração, distribuição, metabolismo e excreção (farmacocinéticas) que lhe garantem segurança e eficácia no tratamento de uma doença específica.

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA LIGAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E SEUS ALVOS TERAPÊUTICOS

Entender os aspectos estereoquímicos, cinéticos e termodinâmicos da relação entre a estrutura química da molécula de um fármaco e sua atividade biológica é, certamente, um dos maiores desafios na formação de profissionais que irão atuar na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos na indústria farmacêutica. Muitos medicamentos interagem com alvos macromoleculares específicos chamados receptores que estão localizados no interior da célula (receptores citoplasmáticos) ou na sua superfície (receptores de membrana). Os medicamentos capazes de se ligar ao receptor e imitar os efeitos do ligante endógeno são chamados de agonistas, enquanto aqueles que se ligam sem produzir nenhum efeito intrínseco são chamados de antagonistas (eles apenas previnem o efeito dos agonistas)¹⁵. Neste aspecto, a “afinidade” de uma molécula é definida como sua capacidade de se ligar seletivamente a um determinado receptor e sua magnitude é determinada pelo valor da constante de equilíbrio (K_A) do processo de associação de um determinado ligante (L) ao seu receptor (R), $L + R \rightleftharpoons LR$. O termo coloquial “afinidade” é frequentemente usado de forma intercambiável com K_A ; entretanto, a definição química de afinidade tem outro significado $A = -\left(\frac{\partial G}{\partial \xi}\right)_{p,T}$ ¹⁶. A propósito da pitoresca história do termo afinidade, consultar os trabalhos de Eddy (2004) e Chagas (1999)^{17,18}. Utiliza-se também, com frequência, a constante de dissociação, K_D , como parâmetro para medir a magnitude da interação de um ligante ao receptor. Neste caso, porém, como K_D é igual ao inverso de K_A ($K_D = \frac{1}{K_A}$), quanto menor a constante de dissociação, maior a “afinidade” entre o ligante e o receptor. Uma vez que a unidade de medida de K_D é $\frac{mol}{L}$, um ligante com uma constante de dissociação nanomolar (nM) se liga mais fortemente a um receptor específico do que um ligante com uma constante de dissociação micromolar (μM)¹⁹. Notadamente, um complexo proteico com alta afinidade é o formado pela proteína inibidora da ribonuclease (RI) que se liga a membros da superfamília da ribonuclease pancreática bovina (RNase A) com K_D na ordem de femtomolar ($K_D \approx 10^{-15} \frac{mol}{L}$)²⁰.

A compreensão da formação do complexo ligante-receptor exige o relacionamento de suas características estruturais com os parâmetros termodinâmicos relacionados a sua formação^{21,22}. Bancos de dados disponíveis gratuitamente como o *Protein Data Bank* (PDB), contendo estruturas moleculares de alta resolução, têm permitido a descrição precisa da orientação dos grupos químicos responsáveis pela interação entre um ligante e seu receptor além da natureza destas interações. Estes dados, embora estáticos, permitem compreender detalhadamente o modo como um ligante e um receptor interagem, contudo, não permitem compreender as causas desta interação. Isso significa que é necessário encontrar maneiras de racionalizar a estrutura em termos energéticos no processo de formação do complexo ligante-receptor²¹. Através dos valores de K_A muitos valores da energia de Gibbs do equilíbrio de formação do complexo biológico ligante-receptor estão

disponíveis, uma vez que $\Delta G = -RT \ln K_A$. A energia de Gibbs exerce um papel central na discussão da energia dos sistemas biológicos e relaciona-se com a espontaneidade dos processos de formação de complexos moleculares. Em uma transformação espontânea, a temperatura e pressão constantes, a energia de Gibbs diminui. Apesar do único critério de transformação espontânea ser o aumento da entropia total, isto é, da soma da entropia do sistema mais a entropia das vizinhanças; a energia de Gibbs apresenta a peculiaridade de expressar esta variação em termos somente das propriedades do sistema²⁴.

No mais, a energia de Gibbs pode ser analisada pela magnitude dos seus componentes entálpico (ΔH) e entrópico (ΔS) através da equação $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Os valores de entalpia podem ser determinados diretamente por calorimetria ou indiretamente a partir da dependência da constante de equilíbrio de associação (K_A) com a temperatura absoluta (T , medida em Kelvin) através da relação de van't Hoff ($\Delta H_{vH} = -R \left(\frac{\partial \ln K_A}{\partial \left(\frac{1}{T}\right)} \right)$)²⁵. Apesar de sua notável importância física, relativamente poucos valores dos componentes termodinâmicos ΔH e ΔS são conhecidos para complexos ligante-receptor. Visando reunir e apresentar adequadamente estes parâmetros termodinâmicos de ligação, foi criada a base de dados SCORPIO (<http://scorpio2.biophysics.ismb.lon.ac.uk>) a partir de medidas de calorimetria de titulação isotérmica (ITC)²². O objetivo deste banco de dados é oferecer acesso a conjuntos completos de dados termodinâmicos para complexos proteína-ligante que tiveram suas estruturas químicas resolvidas. A plataforma SCORPIO fornece os principais parâmetros termodinâmicos de ligação, a saber, K_D , a energia de Gibb e suas componentes entálpica e entrópica e, em alguns casos, a variação da capacidade calorífica a pressão constante (ΔC_p). ΔC_p quantifica o efeito da temperatura sobre a variação de entalpia ($\Delta C_p = \frac{\partial \Delta H}{\partial T}$). Em meio aquoso, a variação da capacidade calorífica envolvida na formação de um complexo ligante-receptor tem sido relacionada à mudança na extensão da hidratação de superfícies moleculares polares e não-polares²⁶. O contato do ligante com o receptor na formação do complexo desaloja moléculas de água na superfície da interação. À medida que as moléculas hidratadas do ligante e do receptor se aproximam, as moléculas de água no espaço intermediário precisam ser deslocadas para que as interações químicas entre o ligante e o receptor sejam plenamente estabelecidas. As moléculas de água que ocupam regiões hidrofílicas tendem a estar fortemente ligadas, pois fazem ligações de hidrogênio com grupos químicos polares ou eletricamente carregados como grupos carboxilatos. Já as cavidades hidrofóbicas de macromoléculas tendem a conter moléculas de água com menores energias coesivas uma vez que uma fração das possibilidades de ligação de hidrogênio é perdida perto de uma superfície hidrofóbica estendida. Neste caso, as moléculas de água têm normalmente três ou menos ligações de hidrogênio, enquanto a maioria das moléculas de água no interior do meio aquoso participam de quatro ligações. Como resultado, moléculas de água próximas de superfícies hidrofóbicas estendidas tendem a se afastar e formar uma estrutura em torno dela semelhante àquela existente no estado líquido-vapor^{27, 28}.

O processo de ligação na formação do complexo ligante-receptor pode, desta maneira, ser descrito como constituído por duas etapas: dessolvatação e associação. Compreender a natureza do estado de solvatação do receptor, especialmente na interface de ligação, é vantajoso durante a otimização do processo de ligação de um fármaco a seu receptor tanto do ponto de vista termodinâmico²⁹ como cinético. Neste sentido, Weiss e colaboradores (2017) usam dinâmica molecular (MD) para destacar como ajustes controlados na topologia geométrica e propriedades físico-químicas da superfície de interação entre um ligante e o receptor afetam a velocidade de associação do complexo ligante-receptor³⁰.

OTIMIZAÇÃO ENTÁLPICA DA AFINIDADE DE INIBIDORES DE PROTEASE DE HIV

Ligantes que exibem o mesmo valor de ΔG se ligam ao receptor com a mesma afinidade; no entanto, interações compostas por diferentes contribuições de entalpia e entropia terão diferenças em outros aspectos uma vez que estas contribuições se originam a partir de diferentes tipos de interações. Ligantes com afinidades extremamente altas exibem processos de associação com contribuições entálpicas e entrópicas favoráveis³¹. Assim, a constante de equilíbrio do processo de associação (K_A) de um ligante ao seu receptor pode ser melhorada através da entalpia de ligação favorável (ΔH mais exotérmico), entropia de solvatação favorável ou pela diminuição da entropia conformacional desfavorável resultante da perda de graus de liberdade de rotação e translação quando dois componentes se combinam para formar um complexo. A magnitude da perda de entropia conformacional pode ser reduzida pela introdução de restrições conformacionais na molécula do ligante de modo que ocupe conformações semelhantes nos estados livre e ligado⁹. Outros estudos destacam o papel da flexibilidade do receptor no processo de associação e propõe uma nova estratégia no desenvolvimento de fármacos baseada no aumento da flexibilidade do receptor no estado ligado^{32, 33}. Nesta perspectiva, ligantes hidrofóbicos pequenos podem se ligar e induzir mudanças na estrutura da macromolécula que resultam em um aumento substancial da entropia conformacional do complexo e contribuem para sua estabilização³⁴. Quanto mais graus de liberdade um sistema tem, maior será a possibilidade de adquirir configurações diferentes (para uma mesma energia) e, portanto, maior será sua entropia¹⁸.

De uma perspectiva termodinâmica, os estágios iniciais de um projeto de otimização se concentram, geralmente, nas interações entre o receptor e o ligante no sítio de interação e na sua otimização entálpica³². A otimização entálpica tem como ponto de partida a compreensão de que a energia de Gibbs de ligação é uma função tanto da entalpia quanto da entropia, e que muitas combinações de valores de ΔH e $T\Delta S$ podem produzir o mesmo valor de ΔG . A análise do perfil termodinâmico de uma série de inibidores de protease de HIV-1 indicou que constantes de associação grandes estão associadas à interações

entalpicamente favoráveis. Esta observação deu origem ao termo otimização entálpica^{25,35}. Numa abordagem metodológica proposta por Freire e colaboradores (2006)³¹, a mudança de entalpia reflete a formação de ligações entre o ligante e seu receptor em relação à interação entre o receptor e o solvente. A interação favorável surge, principalmente, das interações de van der Waals e ligações de hidrogênio entre o ligante e o receptor, e, portanto, de características específicas da ligação, enquanto a variação de entropia relaciona-se, principalmente, a ação de forças hidrofóbicas não específicas²⁵.

A Tabela 1 mostra o perfil termodinâmico de ligação dos inibidores de protease de HIV de primeira geração, a saber, indinavir, nelfinavir, saquinavir, e ritonavir e o KNI-764 de segunda geração obtidos a partir do banco de dados SCORPIO. Proteases são essenciais na clivagem das poliproteínas virais, produzidas pela célula infectada, em proteínas estruturais e enzimas necessárias à formação de partículas virais maduras e infecciosas. Os inibidores de protease do HIV são inibidores competitivos, portanto, sua potência está diretamente correlacionada com sua afinidade de ligação³⁶.

Complexo ligante-receptor	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	$T\Delta S$ (kJ/mol)	$\frac{ \Delta H }{ \Delta G } \times 100$ (%)
INDINAVIR / Protease de HIV-1	-53,14	8,79	61,92	16,5
SAQUINAVIR / Protease de HIV-1	-53,56	7,95	61,5	14,8
NELFINAVIR / Protease de HIV-1	-54,81	10,88	65,69	19,8
RITONAVIR / Protease de HIV-1	-60,25	-15,48	44,77	25,7
KNI-764 / Protease de HIV-1	-62,34	-33,47	28,87	53,7

Tabela 1: Otimização entálpica dos inibidores de protease de HIV. Parâmetros termodinâmicos obtidos na base de dados SCORPIO. Indinavir, nelfinavir, saquinavir, e ritonavir são inibidores de primeira geração e KNI-764 de segunda geração.

A Tabela 1 mostra que todos os inibidores de protease de HIV de primeira geração são dirigidos pelo fator entrópico, isto é, a energia de Gibbs favorável decorre, predominantemente, de um aumento de entropia ($T\Delta S > 0$). Além disso, os processos de associação que envolvem os inibidores indinavir, saquinavir e nelfinavir ocorrem com variação entálpica desfavorável ($\Delta H > 0$). Lembrando que valores mais negativos de estão associados a maiores valores de ΔG . Com relação ao inibidor de segunda geração,

destacam-se as diferenças do perfil termodinâmico do KNI-764, onde a energia de Gibbs do processo de associação resulta de semelhantes contribuições favoráveis de entalpia e entropia. Como mostrado na Tabela 1 (última coluna) a contribuição entálpica no processo de associação do inibidor KNI-764 é de 53,7%, valor duas vezes maior do que o inibidor de primeira geração ritonavir.

Uma mudança de entalpia favorável é obtida a partir de uma boa complementaridade geométrica entre o ligante e o receptor biológico e a localização adequada dos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio. O receptor pode ser uma região rica em elétrons, como por exemplo, um par de elétrons não ligantes ou uma ligação. Como essas interações são estereoespecíficas, uma mudança de entalpia favorável não contribui apenas na melhoria da afinidade de um ligante, mas também para sua seletividade. Os principais contribuintes para a entalpia de ligação são grupos polares, contudo, um grupo polar precisa estabelecer uma interação significativa com o receptor para compensar perdas entrópicas pela sua dessolvatação durante o processo de associação. Deste modo, é melhor ter poucos grupos polares que estabeleçam interações fortes com o receptor do que muitos grupos polares com interações mais fracas e penalidades entrópicas mais significativas. Deste modo, a entalpia de ligação não se correlaciona simplesmente com o número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, mas, com a qualidade destas ligações dentro do sítio de interação. O valor da otimização entálpica foi observado também em estudos sobre inibidores de Plasmeprina II, enzima que degrada hemoglobina e que é um componente essencial no ciclo de vida do *Plasmodium* responsável pela malária³¹.

ABORDAGEM TERMODINÂMICA NO ESTUDO DE FÁRMACOS CONTRA COVID-19

Devido à urgência de um tratamento específico contra a COVID-19, tem-se buscado, neste primeiro momento, o reposicionamento de medicamentos que poderiam atuar no combate à infecção por SARS-CoV-2 dentre aqueles já aprovados por agências reguladoras para uso em outras doenças. Neste sentido, diversos estudos clínicos têm sido conduzidos. Dentre alguns fármacos aprovados para uso em outras doenças que estão sendo testados para COVID-19 estão a hidroxicloroquina/cloroquina (usadas no tratamento de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e malária), lopinavir e darunavir (usados no tratamento de infecções por HIV), remdesivir e ribavirin (antivirais usados no tratamento da hepatite C, entre outras doenças), favipiravir, umifenovir (Arbidol) e oseltamivir (Tamiflu), usados no tratamento da influenza, mesilato de nafamostatato (anticoagulante de curta duração usado para tratar pancreatite aguda) e anticorpos monoclonais anti-IL-6 como tocilizumab e sarilumab dentre outros^{37,38}.

Outra abordagem é o planejamento baseado na estrutura de alvos que utiliza técnicas computacionais e biofísicas na identificação de ligantes. Neste aspecto, uma

técnica muito útil na elucidação das características energéticas da formação de complexos moleculares é a titulação calorimétrica isotérmica. Esta técnica baseia-se na medida do calor envolvido no processo de interação entre duas espécies químicas, uma delas contida em uma microseringa (titulante) e a outra contida na cela calorimétrica (titulado), colocadas em contato sob agitação de modo gradual e contínuo a uma dada temperatura³⁹. O calor global do processo de titulação é medido diretamente pelo calorímetro e, após a subtração do “branco”, obtém-se o calor da interação que é usado no cálculo da entalpia (ΔH). O “branco” é um experimento realizado nas mesmas condições da titulação, contudo, sem a espécie química contida na cela calorimétrica e serve para descontar os calores de diluição e agitação mecânica, entre outros, do calor global medido pelo calorímetro. A constante de associação (K_A) é determinada pela regressão não-linear da isoterma de interação obtida e a variação de entropia calculada pela fórmula $\Delta S = \frac{\Delta H}{T} + R \ln K_A$.

Significativos resultados calorimétricos têm sido obtidos na identificação de inibidores para alvos terapêuticos do SARS-CoV-2. Medidas calorimétricas foram utilizadas para determinar a afinidade da ligação entre narpaprevir e a protease principal (Mpro, 3CLpro) do SARS-CoV-2. O valor de K_d determinado para esta interação foi de $82 \mu M$. Em contraste, boceprevir e GC376 apresentaram os valores de $21 \mu M$ e $0,46 \mu M$, respectivamente⁴⁰. Narpaprevir e boceprevir são usados no tratamento da hepatite C, enquanto GC376 é um antiviral de amplo espectro. O composto GC376 destaca-se, deste modo, na inibição da protease Mpro do SARS-CoV-2. O termograma apresentado por Bai e colaboradores (2021)⁴⁰ como material suplementar revela que a interação entre Mpro e GC376 é quatro vezes mais exotérmica que narpaprevir e boceprevir. Esta significativa contribuição entálpica na interação entre GC376 e Mpro caracteriza o perfil termodinâmico do GC376 como um dos mais promissores inibidores da protease principal do SARS-CoV-2.

Outro estudo importante envolvendo dados de titulação calorimétrica isotérmica mostrou o perfil termodinâmico da interação entre o receptor de neuropilina-1 (NRP1) e o polipeptídeo S1 resultante da clivagem da glicoproteína S do SARS-CoV-2 pela protease furina. Neuropilinas são conhecidas por mediar a internalização de ligantes CendR através de um processo endocítico semelhante à macropinocitose. No experimento, realizado a $30^\circ C$, verificou-se a interação entre o motivo CendR de S1 (correspondente a um peptídeo sintético abrangendo os resíduos 679 a 685 - NSPRRAR) e o domínio b1 de NRP1 com $K_D = 20,3 \mu M$ ($\Delta H = -3,4 \pm 0,8 \text{ kcal/mol}$) em pH 7,5, e $K_D = 13,0 \mu M$ ($\Delta H = -7,4 \pm 0,6 \text{ kcal/mol}$) em pH 5,5. A ligação não foi observada no peptídeo no qual a arginina C-terminal foi mutada para alanina (NSPRRAA). Dados calorimétricos estabeleceram também que o composto EG00229 interage com o domínio b1 de NRP1 com afinidade de $5,1 \mu M$ ($\Delta H = -10,7 \pm 0,5 \text{ kcal/mol}$) e $9,7 \mu M$ ($\Delta H = -11,8 \pm 0,6 \text{ kcal/mol}$) em pH 7,5 e 5,5, respectivamente. Destacam-se os valores de entalpia mais exotérmicos para interação entre o domínio b1 de NRP1 com EG00229 em relação à interação deste mesmo domínio com o motivo CendR de S1. Em outro experimento, EG00229 foi capaz de inibir

a ligação direta entre b1 e o motivo CendR de S1. Estes resultados permitem vislumbrar possíveis alvos terapêuticos para COVID-19. A ligação de NRP1 ao peptídeo CendR em S1 desempenha, provavelmente, um papel importante no aumento da infecciosidade do SARS-CoV-2 em comparação ao SARS-CoV. Deste modo, alvos terapêuticos direcionados para esta interação específica podem ser promissores no sucesso de um tratamento para COVID-19¹².

MÉTODOS COMPUTACIONAIS NO ESTUDO DA LIGAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E SEUS ALVOS TERAPÊUTICOS

A química computacional utiliza métodos de química quântica ou mecânica molecular baseados em distintos formalismos matemáticos e aproximações físicas. Estes métodos teóricos são transcritos para linguagens de programação adequadas (por exemplo, FORTRAN ou C++) e incorporados a programas de computadores para permitir o cálculo de propriedades de sistemas moleculares⁴¹. Dentre os principais métodos computacionais empregados no desenvolvimento de novos medicamentos estão os métodos químico-quânticos, quimiométricos, de correlação entre estrutura e atividade (QSAR, do inglês “quantitative structure-activity relation”), de correlação entre estrutura e propriedades (QSPR, do inglês “quantitative structure-property relation”), acoplamento molecular (docagem) e triagem virtual. Os métodos de química quântica são baseados no formalismo dos orbitais moleculares com diferentes abordagens. Destacam-se os métodos *ab initio*, ou “a partir do início”, onde um modelo para uma função de onda particular é selecionado e os cálculos necessários são realizados sem simplificação; semi-empíricos, baseados também no formalismo dos métodos *ab initio*, com parte de seus parâmetros ajustados a dados experimentais, e os métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) que relaciona as propriedades de um sistema com sua densidade eletrônica. Os métodos DFT podem fornecer resultados similares aos métodos *ab initio*, porém com menor custo computacional. A aplicação de um ou outro método é determinada pelo compromisso entre tempo e precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser analisado. Os métodos de mecânica quântica têm a vantagem de fornecer dados sobre a estrutura eletrônica, que não é considerada na mecânica molecular. Neste sentido, vários trabalhos descrevem, em detalhes, as características e aplicações de alguns métodos de mecânica quântica e modelagem molecular em Química Medicinal^{42, 43}. Para mais informações sobre métodos de química teórica e modelagem molecular, consultar Morgon e Coutinho (2007) e Morgon (2001)⁴⁵.

Por sua vez, métodos de mecânica molecular, também conhecidos por métodos de “campo de força”, baseiam-se na visão clássica da estrutura molecular como um conjunto de esferas unidas por molas com constantes de força características para descrever a energia total e a estrutura molecular de um determinado sistema. As constantes de força

são avaliadas, em geral, através de dados espectroscópicos. A mecânica molecular utiliza como modelo de energia potencial apenas as posições dos núcleos. Deste modo, métodos de mecânica molecular falham na descrição de propriedades onde há a necessidade explícita da participação de elétrons, como no rompimento e formação de ligações químicas, mas, são extremamente úteis em sistemas moleculares complexos. Pela sua simplicidade e eficiência, os métodos de mecânica molecular têm sido utilizados para pré-otimização da geometria de equilíbrio antes de uma otimização rigorosa por métodos *ab initio*. Dentre estes métodos de mecânica molecular estão a dinâmica molecular (MD, do inglês “Molecular Dynamics”) e métodos estocásticos como Monte Carlo (MC)⁴⁶. A dinâmica molecular se tornou uma ferramenta padrão para a investigação de moléculas biológicas⁴⁷. Não obstante o uso das aproximações teórico computacionais na otimização de geometrias para busca de estruturas de equilíbrio, há também a possibilidade de se evoluir temporalmente o sistema molecular. Para esse fim, faz-se o uso da dinâmica molecular. Para executar a simulação, é necessário a força em cada partícula bem como de um algoritmo de integração rápido e eficaz. Simulações são realizadas em sistemas cada vez maiores, usando condições de contorno mais realistas. Recentemente, simulações de sistemas muito complexos como canais transmembranares tornaram-se possíveis. As simulações auxiliam nossa compreensão dos processos bioquímicos e dão uma dimensão dinâmica aos dados estruturais; por exemplo, a transformação da proteína príon no agente causador de uma doença o que lança luz sobre o mecanismo patogênico de doenças⁴⁸ relacionadas ao depósito de amiloide.

Outro método computacional usado no desenvolvimento de novos medicamentos é a triagem virtual (VS, do inglês *Virtual Screening*). Triagem virtual é um conjunto de estratégias que usam modelos computacionais para direcionar a seleção de moléculas com características químicas adequadas para modular a atividade biológica de um determinado receptor de interesse biológico^{49, 50}. A estrutura química de possíveis ligantes que modulem a atividade do receptor de maneira apropriada advém de bases de dados de compostos com propriedades físico-químicas semelhantes às exibidas por fármacos reconhecidos na prática clínica⁵⁰. As duas principais abordagens da triagem virtual são os métodos baseados na estrutura do receptor e a triagem baseada nos ligantes, quando pouca informação sobre a estrutura tridimensional do receptor estudado é conhecida. Aliados da triagem virtual, estudos de QSAR/QSPR permitem avaliações físico-químicas entre estrutura química de moléculas e sua atividade/propriedade biológica e são úteis no planejamento de fármacos mais específicos, com maior atividade intrínseca ou melhor perfil farmacocinético, o que aumenta, desta forma, as chances de sucesso de inserção de novos fármacos no arsenal terapêutico. Distribuição eletrônica, hidrofobicidade e estereoquímica da molécula estão entre as propriedades físico-químicas mais importantes para o estabelecimento da atividade biológica de fármacos. Para mais informações sobre QSAR/QSPR consultar Tavares (2004)⁵¹.

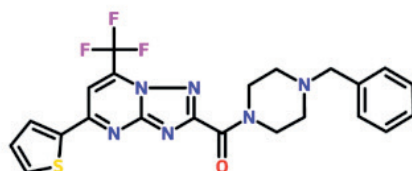
Destacam-se atualmente os métodos híbridos que combinam Química Quântica (estrutura eletrônica) e Mecânica/Dinâmica Molecular, conhecida por QM/MM, do inglês “Quantum Mechanics/ Molecular Mechanics”. As aproximações híbridas QM/MM tratam uma reação química como uma transformação somente dos centros reativos (região quântica) perturbada pelo meio (região clássica). O campo elétrico do solvente é introduzido na superfície de energia potencial nos cálculos quânticos da molécula de soluto de modo que sua função de onda será polarizada pela dinâmica das moléculas do solvente. Os métodos QM/MM são particularmente úteis em estudos de mecanismos de reação catalisados por enzimas, mas estão cada vez mais sendo usados na descoberta de medicamentos e a atribuição do Prêmio Nobel de Química de 2013 a Martin Karplus, Michael Levitt e Arieh Warshel, reconheceu a importância de Métodos QM/MM na compreensão da função biológica. A ideia brilhante de Karplus, Warshell e Levitt foi projetar um modelo híbrido que combina a precisão da mecânica quântica com a velocidade possibilitada pelos potenciais clássicos simples da mecânica molecular⁵². Consultar Menikarachchi e Gascon (2010), para mais detalhes sobre aplicações de métodos QM/MM em Química Medicinal⁵³.

O uso conjunto de conhecimentos multidisciplinares teóricos e experimentais no estudo de problemas de interesse biológico incluiu, recentemente, a modelagem molecular assistida por computadores (CADD, do inglês *Computer Aided Drug Design*)⁵⁴. Estas técnicas têm sido usadas com sucesso na descoberta de compostos que passaram por testes clínicos e se tornaram novos agentes terapêuticos no tratamento de uma variedade de doenças. Entre eles estão a dorzolamida, usada no tratamento do glaucoma. Desenvolvida pela Merck e aprovada em 1995, a dorzolamida é o primeiro fármaco desenvolvido, inequivocadamente, a partir da elucidação da estrutura 3D de seu alvo biológico, a anidrase carbônica⁵⁵. O captopril, aprovado em 1981 como um medicamento anti-hipertensivo, também foi desenvolvido através da estrutura do seu alvo biológico, contudo, foi usada a estrutura de uma enzima similar como modelo. Estes exemplos de sucesso são os primeiros fármacos aprovados que devem sua descoberta em grande parte às ferramentas do CADD. Outros exemplos são os inibidores de HIV protease saquinavir, aprovado em 1995, ritonavir e indinavir, ambos aprovados em 1996 e o tirofiban, um antagonista do fibrinogênio aprovado em 1998. Tirofiban foi um dos primeiros medicamentos obtidos através de triagem virtual ^{56,57}.

Cada vez mais ferramentas computacionais vêm sendo amplamente usadas na indústria farmacêutica, tanto na etapa de descoberta, como de desenvolvimento. Algumas destas técnicas foram revisadas recentemente por Maia e colaboradores (2020)⁵⁸. Abaixo algumas recentes aplicações de técnicas computacionais na pesquisa de fármacos para COVID-19.

USO DE TÉCNICAS COMPUTACIONAIS NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS CONTRA COVID-19

Dentre as abordagens computacionais na descoberta de fármacos contra COVID-19 está a combinação das técnicas computacionais de triagem virtual seguida de dinâmica molecular. Esta abordagem foi usada por Kumar e colaboradores na seleção de inibidores da protease principal (Mpro, 3CLpro) do SARS-CoV-2⁵⁹. Inicialmente, foram avaliadas mais de um milhão de moléculas disponíveis no banco de dados ZINC. ZINC⁶⁰ é uma biblioteca virtual pública de compostos químicos disponíveis comercialmente usada na triagem de moléculas com aplicação terapêutica. A triagem das moléculas foi feita pelo servidor online RASPD. RASPD é um protocolo rápido para identificar bons candidatos para uma proteína alvo (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/raspd.jsp>)⁶¹. Uma das características mais interessantes do protocolo RASPD é que o cálculo das afinidades de ligação dos complexos ligante-receptor é mais rápido quando comparado às técnicas de acoplamento molecular convencionais. Esta triagem rápida é baseada em descritores estruturais e físico-químicos de pequenas moléculas e grupos funcionais que revestem os sítios ativos de receptores biológicos⁶¹. A Figura 2 apresenta os dois compostos com melhor desempenho na inibição da protease principal (Mpro, 3CLpro) do SARS-CoV-2 através de ensaios de triagem por RASPD identificados por Kumar e colaboradores (2020)⁵⁹.



ZINC00793735



ZINC20601870

Figura 2: Compostos com melhor desempenho na inibição da protease principal (Mpro, 3CLpro) do SARS-CoV-2 identificados por Kumar e colaboradores (2020)⁵⁹.

Os compostos selecionados foram, em seguida, avaliados através de técnicas de docagem e dinâmica molecular (MD). A característica mais importante dos protocolos de docagem é a capacidade de reproduzir a orientação cristalográfica dos ligantes em complexos com estrutura resolvida⁶⁰. A ligação dos compostos selecionados com a protease principal do SARS-CoV-2 foi estudada através de diferentes trajetórias de simulações de MD para avaliar estabilidade, flutuação, ligações de hidrogênio etc. Simulações também foram realizadas para determinar a afinidade de ligação entre os compostos selecionados com a protease principal do SARS-CoV-2. Com a dinâmica molecular, além de observar as alterações nas posições obtidas por docagem foi possível fazer a predição de valores de energia através do método MM/GBSA (do inglês *Molecular Mechanics/Generalized Born Surface Area*). Métodos de simulação MM/GBSA permitem a decomposição da energia livre de interação em contribuições provenientes de diferentes tipos de interação e grupos de átomos e têm demonstrado resultados exitosos⁶². Estes métodos combinam cálculos de mecânica molecular e modelos de solvatação contínua. No processo de reconhecimento molecular, a energia de ligação (energia de Gibbs) é determinada pela combinação das contribuições entálpicas e entrópicas. Dentre os compostos avaliados, o composto ZINC00793735 mostrou melhor afinidade de ligação com a protease principal de SARS-CoV-2. Os valores para variação de entalpia (ΔH) de formação do complexo com ZINC20601870 e ZINC00793735 foram de -101,29 e -111,00 kJ/mol, respectivamente, enquanto a variação de energia livre (ΔG) encontrados foram -11,13 e -19,04 kJ/mol. Estes resultados sugerem que os compostos selecionados apresentam um significativo potencial antiviral através da inibição da protease principal dos coronavírus, denominada de 3CLpro, que deve ser confirmado experimentalmente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na situação dramática pela qual passa a história humana neste momento, inumeráveis trabalhos têm sido realizados pela comunidade científica mundial no enfrentamento da pandemia de COVID-19. Neste confronto, torna-se imprescindível o conhecimento de técnicas de biofísica capazes de fornecer informações em nível molecular sobre a estrutura e o mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2, como também sobre a fisiopatologia desta nova infecção viral. Metodologias que permitam racionalizar estruturas em termos energéticos são necessárias na busca de fármacos eficazes no tratamento da doença. Neste sentido, este trabalho visa contribuir em termos metodológicos e de aplicação de técnicas de estrutura e análise termodinâmica nos mais diversos desafios trazidos pela pandemia atual. As diferentes interfaces necessárias para a composição da química medicinal tornam a cooperação mútua urgente assim como a formação de recursos humanos. Neste sentido, os autores esperam despertar novas vocações e futuros talentos.

REFERÊNCIAS

- 1-WU, F.; ZHAO, S.; YU, B.; CHEN, Y. M.; WANG, W.; SONG, Z. G.; HU, Y.; TAO, Z. W.; TIAN, J. H.; PEI, Y. Y. et al. **A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China.** Nature 2020, 579 (7798), 265–269.
- 2-ORGANIZATION, W. H. **Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance**, 2 March 2020. World Health Organization, 2020.
- 3-HIRAWAT, R.; SAIFI, MA; GODUGU, C. **Targeting inflammatory cytokine storm to fight against COVID-19 associated severe complications.** Life Sci. 2021; 267:118923.
- 4-J. CUI; F. LI; Z.-L. SHI. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses** Nat. Ver. Microbiol. 2019, 17 (3), 181-192.
- 5-VELAVAN, T. P. e MEYER, C. G. **The COVID-19 epidemic.** Trop. Med. Int. Health 2020, 25: 278-280.
- 6-TIAN, D.; LIU, Y.; LIANG, C.; XIN, L.; XIE, X.; ZHANG, D.; WAN, M.; LI, H.; FU, X.; LIU, H.; CAO, W.. **An update review of emerging small-molecule therapeutic options for COVID-19.** Biomed. Pharmacother. 2021; 137:111313.
- 7-YOUNG, B.; TAN, T. T; LEO, Y. S. **The place for remdesivir in COVID-19 treatment.** Lancet Infect Dis. 2021; 21(1): 20-21.
- 8-WANG, Y.; ZHANG, D.; DU, G.; DU, R.; ZHAO, J, *et al.* **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** Lancet. 2020; 395 (10236):1569-1578.
- 9-BARREIRO, E. J.; MANSSOUR, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**, 3a Edição, Art Med Editora Ltda: Porto Alegre, 2015, Cap. 10.
- 10-OU, X.; LIU, Y.; LEI, X.; LI, P. et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun 2020, 11, 1620.
- 11-GLEBOV, O. O. **Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing.** FEBS J. 2020; 287(17): 3664-3671.
- 12-DALY, J. L.; SIMONETTI, B.; KLEIN, K.; CHEN, K. E.; WILLIAMSON, M. K. et al. **Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection.** Science. 2020; 370 (6518): 861-865.
- 13-CANTUTI-CASTELVETRI, L.; OJHA, R.; PEDRO, L. D.; et al. **Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity.** Science 2020, 370, (6518): 856-860.
- 14-K.M. ELHUSSEINY, F.A. ABD-ELHAY, M.G. KAMEL **Possible therapeutic agents for COVID-19: a comprehensive review.** Expert Rev. Anti. Ther. 2020, 1–15.
- 15-GILLI, P.; FERRETTI, V.; GILLI, G.; BOREA, P. A.. **Enthalpy-entropy compensation in drug-receptor binding.** Journal of Physical Chemistry 1994 98(5), 1515-1518.

16-IUPAC. **Compendium of Chemical Terminology**, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8.

17-EDDY, M. D.. **Elements, principles and the narrative of affinity**. Foundations of Chemistry 6.2 2004, 161-175.

18-CHAGAS, A. P. **Termodinâmica química**, Editora da Unicamp, 1999.

19-NEUBIG, RICHARD R., et al. **International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII.Update on terms and symbols in quantitative pharmacology**. Pharmacological Reviews 2003, 55.4, 597-606.

20-JOHNSON, R. J.; MCCOY, J. G.; BINGMAN, C. A.; PHILLIPS, G. N. JR; RAINES, R. T.. **Inhibition of human pancreatic ribonuclease by the human ribonuclease inhibitor protein**. J. Mol. Biol. 2007; 368 (2): 434-449.

21-JELESAROV, I.; BOSSHARD, H. R.. **Isothermal titration calorimetry and differential scanning calorimetry as complementary tools to investigate the energetics of biomolecular recognition**. J. Mol. Recognit. 1999;12(1): 3-18.

22-OLSSON, T.S.; WILLIAMS, M. A.; PITT, W. R.; LADBURY, J. E.. **The thermodynamics of protein-ligand interaction and solvation: insights for ligand design**. J. Mol.Biol. 2008, 26; 384(4): 1002-17.

23-BERNSTEIN, F.C.; KOETZLE, T. F.; WILLIAMS, G. J., et al.**The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures**. J. Mol. Biol. 1977, 25; 112 (3): 535-42.

24-ATKINS, P. E DE PAULA, J. **Physical chemistry for the life sciences**, Oxford, 2006, Cap. 2, p. 76-100. ISBN 0-1992-8095-9.

25-CHAIRES, J. B.. **Calorimetry and thermodynamics in drug design**. Annu. Rev. Biophys. 2008, 37, 135-151.

26-LADBURY, J. E.; WILLIAMS, M. A.. **The extended interface: measuring non-local effects in biomolecular interactions**. Curr. Opin. Struct. Biol. 2004, 14, 562-569.

27-CHANDLER, D.. **Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly**. Nature 2005, 437, 640-647.

28-PATEL, A. J.; VARILLY, P.; JAMADAGNI, S. N.; HAGAN, M. F.; CHANDLER, D.; GARDE, S.. **Sitting at the edge: how biomolecules use hydrophobicity to tune their interactions and function**. J. Phys. Chem. B 2012, 116 (8): 2498-503.

29-HOLDGATE, G. A. "**Kinetics, Thermodynamics, and Ligand Efficiency Metrics in Drug Discovery**" in Comprehensive Medicinal Chemistry III, Chackalamannil, S., Rotella, D., and Ward, S., Eds., Amsterdam: Elsevier, 2017, vol. 2: Drug Discovery Technologies, p. 180-211.

30-WEISS, R. G.; SETNY, P.; DZUBIELLA, J.. **Principles for Tuning Hydrophobic Ligand-Receptor Binding Kinetics**. J. Chem. Theory Comput. 2017,13 (6): 3012-3019.

- 31-RUBEN, A. J.; KISO, Y.; FREIRE, E.. **Overcoming roadblocks in lead optimization: a thermodynamic perspective**. Chem. Biol. Drug. Des. 2006, 67: 2–4.
- 32-AMARAL, M.; KOKH, D. B; BOMKE, J.et al. **Protein conformational flexibility modulates kinetics and thermodynamics of drug binding**. Nat Commun. 2017, 8 (1): 2276.
- 33-TEAGUE, S. J. **Implications of protein flexibility for drug discovery**. Nat. Rev. Drug. Discov. 2003, 2, 527–541.
- 34-ZIDEK, L.; NOVOTNY, M. V.; STONE, M. J.. **Increased protein backbone conformational entropy upon hydrophobic ligand binding**. Nature Struct. Biol. 1999, 6, 1118–1121.
- 35-OHTAKA, H.; MUZAMMIL, S.; SCHÖN, A.; VELAZQUEZ-CAMPOY, A.; VEGA, S.; FREIRE, E.. **Thermodynamic rules for the design of high affinity HIV-1 protease inhibitors with adaptability to mutations and high selectivity towards unwanted targets**. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2004, 36, 1787-1799.
- 36-FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G.. **HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas**. Quím. Nova 2010, São Paulo, 33, 8, 1743-1755.
- 37-UZUNIAN, A.. **Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19**. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2020, 56, e3472020.
- 38-FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D.. **Medicamentos e tratamentos para a Covid-19**. Estud. av. 2020, 34, 100, 7-27.
- 39-SASSONIA, R. C.. **Caracterização termodinâmica de reações de nitrosação e interações protéicas por titulação calorimétrica isotérmica**. Tese de doutorado, UNICAMP, 2009.
- 40-BAI, Y.; YE, F.; FENG, Y. et al. **Structural basis for the inhibition of the SARS-CoV-2 main protease by the anti-HCV drug nardlaprevir**. Sig Transduct Target Ther 2021, 6, 51.
- 41-CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. 2. ed. [S.]: John Wiley & Sons, 2004.
- 42-BARREIRO, E. J. et al. **Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal**. Quím. Nova 1997, 20, 3, 300-310.
- 43-GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.. **Modelagem Molecular de Fármacos**. Revista Processos Químicos 2008, 2 (4), 24-36.
- 44-MORGON, N. H.; COUTINHO, K. R.. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
- 45-MORGON, N. H.. **Computação em química teórica: informações técnicas**. Quím. Nova 2001, 24, 5, 676-682.

- 46-FRENKEL, D.; SMIT, B.. **Understanding Molecular Simulation: From Algorithms To Applications**. 2. ed. [S.l]: Academic Press, 2002.
- 47-HANSSON, T; OOSTEMBRINK, C.; VAN GUNSTEREN, W. F.. **Molecular dynamics simulations**. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2002, 12 (2), 190–196.
- 48-Alonso, D. O. V; DeArmond, S. J.; Cohen, F. E.; Daggett, V.. **Mapping the early steps in the pH-induced conformational conversion of the prion protein**. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:2985-2989.
- 49-ALVES, V. M. et al. **Quimioinformática: uma Introdução**. *Quím. Nova* 2018, 41, 2, 202-212.
- 50-RODRIGUES, P. R.; MANTOANI, S. P.; DE ALMEIDA, J. R. et al. **Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos**. *Revista Virtual de Química* 2012, 4, 739.
- 51-TAVARES, L. C.. **QSAR: a abordagem de Hansch**. *Quím. Nova* 2004, 27, 4, 631-639.
- 52-ANDRÉ, JEAN-MARIE. **The Nobel Prize in Chemistry 2013: the alliance of Newton's apple and Schrödinger's cat**. *Chemistry International*, 2014, 36, 2, 2-7.
- 53-MENIKARACHCHI, L.; GASCON, J. **QM/MM Approaches in medicinal chemistry research**. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2010, 10, 1, 46-54.
- 54-SLIWOSKI,G.;KOTHIWALE,S.;MEILER,J.;LOWE,E. W.JR..**Computational methods in drug discovery**. *Pharmacol.Rev.* 2013;66(1):334-395.
- 55-KUBINYI,H..**Chance favors the prepared mind-from serendipity to rational drug design**. *J Recept SignalTransduct Res.*1999, 19:15-39.
- 56-VAN DRIE,J. H..**Computer-aided drug design: the next 20 years**. *J.Comput.Aided Mol.Des.*2007, 21, 591–60.
- 57-TALELE,T. T.;KHEDKAR,S. A.;RIGBY,A. C..**Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic**. *Curr.Top Med.Chem.*2010, 10, 127–141.
- 58-MAIA,E. H. B.;ASSIS,L. C.;DE OLIVEIRA, T. A., DA SILVA,A. M.;TARANTO,A. G. **Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence**. *Front Chem.* 2020, 8, 343.
- 59-KUMAR, D. et al. **Promising inhibitors of main protease of novel corona virus to prevent the spread of COVID-19 using docking and molecular dynamics simulation**. *Journal of Biomolecular Structure andDynamics*2020, 1–15.
- 60-IRWIN,J. J.;SHOICHET,B. K..**ZINC--a free database of commercially available compounds for virtual screening**. *J Chem.Inf.Model.* 2005, 45(1):177-82.
- 61-MUKHERJEE, G.;JAYARAM,B..**A Rapid Identification of Hit Molecules for Target Proteins via Physico-Chemical Descriptors**, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013, 15, 9107-16.
- 62-HOU,T.;WANG,J.;LI,Y.;WANG,W..**Assessing the performance of the MM/PBSA and MM/GBSA methods. 1. The accuracy of binding free energy calculations based on molecular dynamics simulations**. *J.Chem.Inf.Model.* 2011, 51(1):69-82.

SOBRE O ORGANIZADOR

LUIS HENRIQUE ALMEIDA CASTRO - Possui graduação em nutrição pela Universidade Federal da Grande Dourados concluída em 2017 com a monografia “*Analysis in vitro and acute toxicity of oil of Pachira aquatica Aublet*”. Ainda em sua graduação, no ano de 2013, entrou para o Grupo de Pesquisa Biologia Aplicada à Saúde sendo um de seus membros mais antigos em atividade realizando projetos de ensino, pesquisa e extensão universitária desde então. Em 2018 entrou no Curso de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados com o projeto de pesquisa: “Avaliação da Toxicidade Reprodutiva Pré-clínica do Óleo da Polpa de Pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.)” no qual, após um ano e seis meses de Academia, obteve progressão direta de nível para o Curso de Doutorado considerando seu rendimento acadêmico e mérito científico de suas publicações nacionais e internacionais; além disso, exerce no mesmo Programa o cargo eletivo (2018-2020) de Representante Discente. Em 2019 ingressou também no Curso de Especialização em Nutrição Clínica e Esportiva pela Faculdade Venda Nova do Imigrante. Atua desde 2018 enquanto bolsista de Pós-Graduação pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) desenvolvendo pesquisas em duas principais linhas de atuação: nutrição experimental, na qual desenvolve estudos farmacológicos e ensaios de toxicidade com espécies vegetais de interesse para a população humana; e, nutrição esportiva, no tocante à suplementação alimentar, metabolismo energético, fisiologia do exercício e bioquímica nutricional. Atualmente é revisor científico dos periódicos *Journal of Nutrition and Health Sciences*, *Journal of Human Nutrition and Food Science* e do *Journal of Medicinal Food*. É ainda membro do Corpo Editorial do *Journal of Human Physiology* e membro do Conselho Técnico Científico da própria Atena Editora.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Agente comunitário de saúde 139
Alimentação 14, 15, 21, 126, 168
Alimentos Desidratados 6, 13, 15, 16, 18, 21
Ambiente Hospitalar 91, 232, 259
Arboviroses 6, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40
Assistência à saúde 6, 1, 5, 99, 175, 236

B

Biotecnologia 41

C

Calorimetria 276, 281
Cardiotoxicidade 7, 88, 92
Cirurgia 154
Cloroquina 7, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 56, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 216, 221, 225, 226, 227, 232, 233, 284
Comorbidade 54
Contágio 5, 25, 26, 27, 70, 107, 135, 137, 145, 236
Coronavírus 5, 2, 4, 6, 8, 11, 12, 25, 32, 34, 38, 42, 49, 55, 60, 64, 65, 75, 88, 89, 90, 91, 96, 98, 100, 103, 107, 110, 120, 121, 127, 129, 130, 132, 133, 134, 136, 138, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 154, 158, 161, 164, 166, 169, 172, 174, 175, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 196, 197, 199, 204, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 220, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 246, 247, 250, 253, 257, 258, 259, 260, 262, 265, 272, 277, 279, 290, 293
Covid-19 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 69, 71, 72, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 235, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277,

278, 279, 284, 286, 288, 289, 290, 291, 293, 294

E

Enfermagem 10, 5, 23, 26, 28, 29, 41, 112, 116, 117, 118, 132, 139, 140, 163, 180, 188, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 229, 235, 236, 237, 238, 239, 245, 255, 257, 258, 259, 261, 263

Epidemiologia 39, 40, 140, 151, 152, 204, 233

Ervas Medicinais 109, 115

Extubação 9, 153, 154, 155, 158, 159, 160, 162, 199

F

Fast-Track 8, 129, 130, 131, 132

Fitoterapia 21, 118, 157, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 196, 240, 242

G

Gestação 37, 56, 57, 58, 267, 270, 272, 273, 274

H

Hidroxicloroquina 7, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 56, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 216, 221, 225, 227, 233, 238, 284

I

Imunidade 6, 13, 14, 15, 21, 52, 57, 65, 68, 71, 103, 104, 221

Internação 26, 59, 60, 91, 172, 175, 189, 197, 199, 232, 244

Isolamento Social 5, 9, 21, 23, 37, 105, 111, 131, 135, 136, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 163, 164, 165, 166, 167, 186, 187, 234, 266

M

Manejo Ventilatório 10, 189, 191, 192, 193

P

Pandemia 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 23, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 42, 43, 53, 59, 82, 88, 96, 97, 98, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 151, 152, 154, 156, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 186, 187, 188, 189, 192, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 226, 229, 230, 231, 236, 237, 238, 240, 241, 245, 246, 247, 252, 253, 255, 257, 260, 262, 263, 264, 265, 272, 290

Patologia 32, 37, 89, 93, 99, 106, 110, 174, 191, 211, 249

Plantas Medicinais 8, 21, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 117

Posição prona 11, 159, 198, 240, 241, 242, 243, 244, 245

Q

Quarentena 6, 13, 26, 49, 105, 106, 136, 139, 140, 235

Química Computacional 12, 276, 286

R

Residência Multiprofissional 8, 118, 119, 120, 121, 124, 126, 127, 128

S

SARS-CoV-2 7, 2, 6, 10, 11, 12, 25, 32, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 73, 82, 84, 88, 89, 90, 94, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 104, 105, 129, 130, 154, 158, 164, 172, 173, 174, 181, 182, 185, 186, 191, 197, 200, 201, 217, 220, 221, 225, 226, 241, 246, 247, 248, 249, 260, 261, 263, 265, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 284, 285, 286, 289, 290, 291, 293

Saúde da família 8, 25, 118, 121, 125, 127

Saúde mental 8, 9, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 128, 130, 134, 136, 138, 139, 152, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 187, 188, 207, 209, 210, 212, 215, 235, 236, 238, 239, 262

Segurança Pública 6, 1, 4, 5, 9, 260

T

Transmissão vertical 12, 51, 52, 58, 60, 264, 265, 267, 269, 272, 273, 274, 275

Triagem Neonatal 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30

U

UTI 3, 4, 7, 8, 26, 41, 51, 54, 59, 90, 98, 100, 101, 126, 143, 159, 172, 174, 177, 186, 191, 197, 199, 232, 272

V

Vacinação 9, 11, 120

Ventilação mecânica 11, 60, 153, 155, 157, 158, 160, 162, 173, 174, 175, 177, 189, 192, 194, 195, 196, 197, 199, 222, 223, 226, 240, 241, 242, 243, 244, 271, 272

Violência Laboral 207, 208, 214

Ações e Experiências para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19 3





 www.arenaeditora.com.br

 contato@arenaeditora.com.br

 @arenaeditora

 www.facebook.com/arenaeditora.com.br

Ações e Experiências para o Enfrentamento da Pandemia de COVID-19 3

-  www.arenaeditora.com.br
-  contato@arenaeditora.com.br
-  [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)
-  www.facebook.com/arenaeditora.com.br