

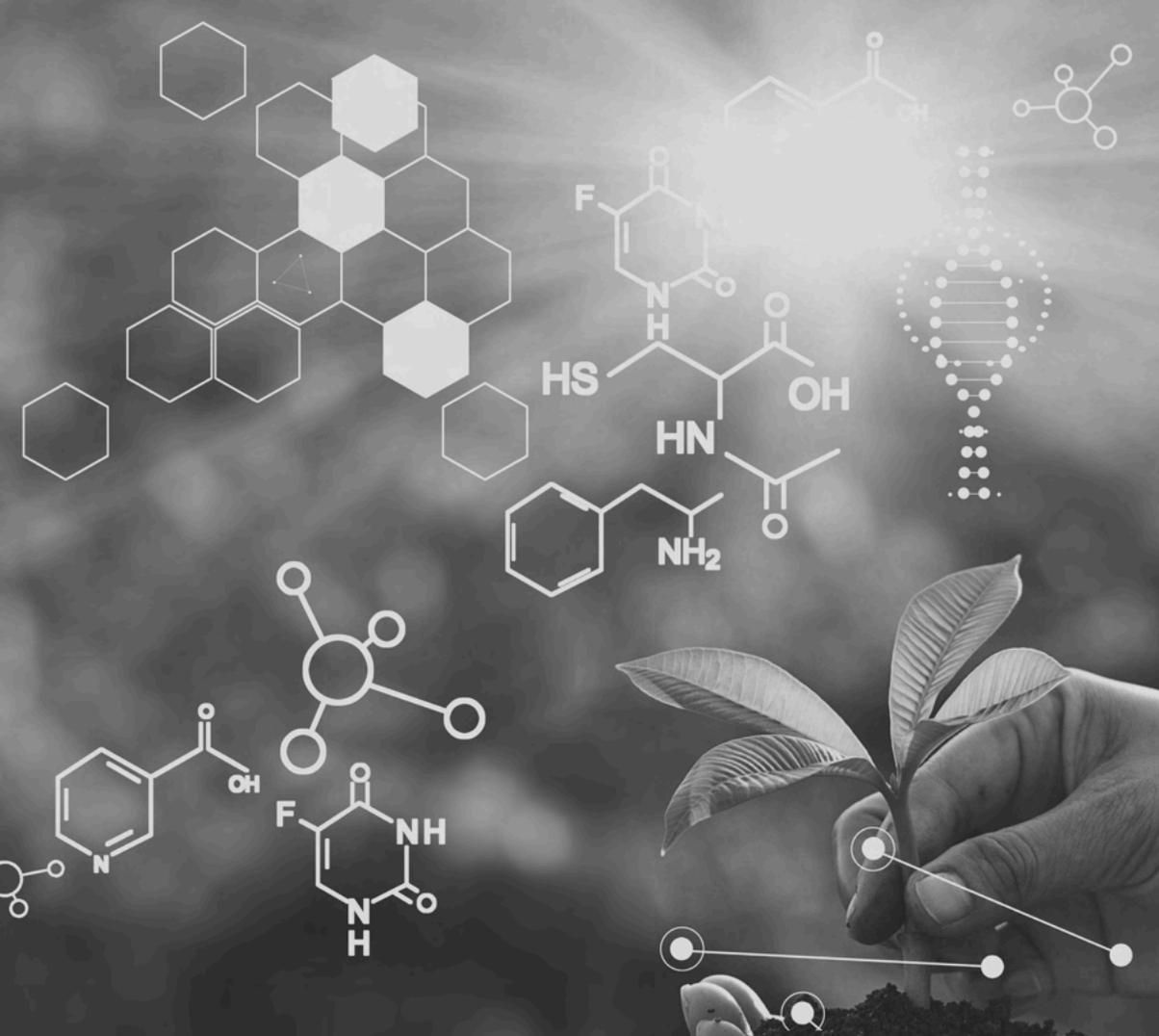


# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021



# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

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.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

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. Ferlando 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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
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

## A pesquisa em ciências biológicas: desafios atuais e perspectivas futuras

**Diagramação:** Maria Alice Pinheiro  
**Correção:** Amanda Costa da Kelly Veiga  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadores:** Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P474 A pesquisa em ciências biológicas: desafios atuais e perspectivas futuras / Organizadores Clécio Danilo Dias da Silva, Danyelle Andrade Mota. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-530-0

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.300210410>

1 Ciências biológicas. I. Silva, Clécio Danilo Dias da (Organizador). II. Mota, Danyelle Andrade (Organizadora). III. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

## APRESENTAÇÃO

As Ciências Biológicas, assim como as diversas áreas da Ciência (Naturais, Humanas, Sociais e Exatas), passam por constantes transformações, as quais são determinantes para o seu avanço científico. Nessa perspectiva, a coleção “A Pesquisa em Ciências Biológicas: Desafios Atuais e Perspectivas Futuras”, é uma obra composta de dois volumes com uma série de investigações e contribuições nas diversas áreas de conhecimento que interagem nas Ciências Biológicas.

Assim, a coleção é para todos os profissionais pertencentes às Ciências Biológicas e suas áreas afins, especialmente, aqueles com atuação no ambiente acadêmico e/ou profissional. Cada volume foi organizado de modo a permitir que sua leitura seja conduzida de forma simples e com destaque por área da Biologia.

O Volume I “Saúde, Meio Ambiente e Biotecnologia”, reúne 17 capítulos com estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa. Os capítulos apresentam resultados bem fundamentados de trabalhos experimentais laboratoriais, de campo e de revisão de literatura realizados por diversos professores, pesquisadores, graduandos e pós-graduandos. A produção científica no campo da Saúde, Meio Ambiente e da Biotecnologia é ampla, complexa e interdisciplinar.

O Volume II “Biodiversidade, Meio Ambiente e Educação”, apresenta 16 capítulos com aplicação de conceitos interdisciplinares nas áreas de meio ambiente, ecologia, sustentabilidade, botânica, micologia, zoologia e educação, como levantamentos e discussões sobre a importância da biodiversidade e do conhecimento popular sobre as espécies. Desta forma, o volume II poderá contribuir na efetivação de trabalhos nestas áreas e no desenvolvimento de práticas que podem ser adotadas na esfera educacional e não formal de ensino, com ênfase no meio ambiente e manutenção da biodiversidade de forma de compreender e refletir sobre problemas ambientais.

Portanto, o resultado dessa experiência, que se traduz nos dois volumes organizados, objetiva apresentar ao leitor a diversidade de temáticas inerentes as áreas da Saúde, Meio Ambiente, Biodiversidade, Biotecnologia e Educação, como pilares estruturantes das Ciências Biológicas. Por fim, desejamos que esta coletânea contribua para o enriquecimento da formação universitária e da atuação profissional, com uma visão multidimensional com o enriquecimento de novas atitudes e práticas multiprofissionais nas Ciências Biológicas.

Agradecemos aos autores pelas contribuições que tornaram essa edição possível, e juntos, convidamos os leitores para desfrutarem as publicações.

Clécio Danilo Dias da Silva  
Danyelle Andrade Mota

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS DA ENZIMA ENDOGLUCANASE MICROBIANA**

Marta Maria Oliveira dos Santos Gomes  
Dávida Maria Ribeiro Cardoso dos Santos  
Monizy da Costa Silva  
Cledson Barros de Souza  
Alexsandra Nascimento Ferreira  
Marcelo Franco  
Hugo Juarez Vieira Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104101>

### **CAPÍTULO 2..... 13**

#### **APROVEITAMENTO INTEGRAL E SUSTENTÁVEL DA BIOMASSA TABACO (NICOTINA TABACUM L.)**

Betina de Oliveira Aita  
Matheus Hipolito Lemos de Lima  
Lucas dos Santos Azevedo  
Jaquiline Lidorio de Mattia  
Fernando Almeida Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104102>

### **CAPÍTULO 3..... 44**

#### **RENDIMENTO DO ÓLEO ESSENCIAL DE DIFERENTES PARTES VEGETAIS DE *PIPER ARBOREUM* PARA USO COMO FITOINSETICIDA**

William Cardoso Nunes  
Vanessa Cardoso Nunes  
Diones Krinski

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104103>

### **CAPÍTULO 4..... 50**

#### **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DA ÁGUA CONSUMIDA EM BEBEDOUROS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA, *CAMPUS ITAPETINGA***

Yane Neves Valadares  
Renata de Sousa da Silva  
Ligia Miranda Menezes  
Rafaela Brito Ribeiro Santos  
Anny Luelly Oliveira e Oliveira  
Mateus Sousa Porto  
Dian Junio Bomfim Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104104>

**CAPÍTULO 5..... 56**

**CONHECIMENTO SOBRE O CÂNCER DE COLO UTERINO POR MULHERES DE UMA CIDADE DO SUL DO BRASIL**

Paula Ceolin Lauar  
Renata Ceolin Lauar  
Isabele Fuentes Barbosa  
Ana Carolina Zago  
Vera Maria de Souza Bortolini  
Guilherme Cassão Marques Bragança

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104105>

**CAPÍTULO 6..... 70**

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A SAÚDE BUCAL E A OBESIDADE**

Maiara Mikuska Cordeiro  
Lívia Ribero  
Márcia Thaís Pochapski  
Dionizia Xavier Scomparin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104106>

**CAPÍTULO 7..... 82**

**EFFECT OF THE BRAZILIAN GRAPE TREE FRUIT (JABUTICABA) ON MICROORGANISMS RELATED TO DENTURE STOMATITIS**

Carolina Menezes Maciel  
Isabela Sandim Sousa Leite Weitzel  
Patrícia Raszl Henrique  
Aline Nunes de Moura  
Célia Regina Gonçalves e Silva  
Mariella Vieira Pereira Leão  
Silvana Sóleo Ferreira dos Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104107>

**CAPÍTULO 8..... 90**

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE *JATROPHA MOLLISSIMA* (POHL BAILL)**

Nayra Thaislene Pereira Gomes  
Larissa da Silva  
Camila Silva de Lavor  
Zildene de Sousa Silveira  
Nair Silva Macedo  
Maria Dayrine Tavares  
Edvanildo de Sousa Silva  
José Bruno Lira Da Silva  
Jessyca Nayara Mascarenhas Lima  
Elis Maria Gomes Santana  
Maria Eduarda Teotônio da Costa  
Paula Patrícia Marques Cordeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104108>

**CAPÍTULO 9..... 103**

**FARMACOGENÉTICA E DIAGNÓSTICO DO SARs- CoV-2(COVID19): ASPECTOS GERAIS**

Erica Carine Campos Caldas Rosa  
Lustallone Bento de Oliveira  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo  
Raphael da Silva Affonso

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3002104109>

**CAPÍTULO 10..... 121**

**AUDIÇÃO, EQUILÍBRIO E ENVELHECIMENTO: ANÁLISE DE TESES PRODUZIDAS POR FONOAUDIÓLOGOS**

Rosy Neves da Silva  
Ana Carla Oliveira Garcia  
Cláudia Aparecida Ragusa Mouradian  
Jéssica Raignieri  
Mariene Terumi Umeoka Hidaka  
Pablo Rodrigo Rocha Ferraz  
Léslie Piccolotto Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041010>

**CAPÍTULO 11 ..... 135**

**HÍBRIDOS MOLECULARES AZÓLICOS E SUA ATIVIDADE FRENTE A ESPÉCIES DE CANDIDA: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA**

Ianca Karine Prudencio de Albuquerque  
Débora Lopes de Santana  
Felipe Neves Coutinho  
Antônio Rodolfo de Faria  
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo  
Rejane Pereira Neves  
Norma Buarque de Gusmão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041011>

**CAPÍTULO 12..... 148**

**INTERFERÊNCIA DO TEMPO DE CULTIVO EM CÂMARA-ÚMIDA NA PRODUÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ANTIMICROBIANAS PELO PLASMÓDIO DE *PHYSARELLA OBLONGA* (MYXOMYCETES)**

Sheyla Mara de Almeida Ribeiro  
Gabriel dos Santos Pereira Neto  
Nicácio Henrique da Silva  
Eugênia Cristina Gonçalves Pereira  
Laise de Holanda Cavalcanti Andrade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041012>

**CAPÍTULO 13..... 158**

**INVESTIGAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DEESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NO BRASIL E SUAS PRINCIPAIS FORMAS CLÍNICAS – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Larissa da Silva

Paula Patrícia Marques Cordeiro  
Nayra Thaislene Pereira Gomes  
Lucas Yure Santos da Silva  
Cicera Alane Coelho Gonçalves  
Renata Torres Pessoa  
Nair Silva Macêdo  
Maria Naiane Martins de Carvalho  
Jackelyne Roberta Scherf  
Paulo Ricardo Batista  
Antonio Henrique Bezerra  
Suieny Rodrigues Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041013>

**CAPÍTULO 14..... 171**

**SÍNDROME DE RAPUNZEL: UMA CAUSA RARA DEDOR ABDOMINAL**

Andreia Coimbra Sousa  
Francisco Airton Veras de Araújo Júnior  
Gilmar Moreira da Silva Junior  
Artur Serra Neto  
Lincoln Matos de Souza  
Thiago Igor Aranha Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041014>

**CAPÍTULO 15..... 176**

**PAPEL DO ENFERMEIRO NA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL, PARTO EPÓS-PARTO**

Batuir Gonçalves Dias  
Evandro Leão Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041015>

**CAPÍTULO 16..... 184**

**PERFIL DE AUTOMEDICAÇÃO EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Luana Carolini dos Anjos  
Rumão Batista Nunes de Carvalho  
Andressa Maria Laurindo Souza  
Nataline de Oliveira Rocha  
Maria Gorete Silva Lima  
Lívia Raíssa Carvalho Bezerra  
Giselle Torres Lages Brandão  
Samara Laís Carvalho Bezerra  
Maria Eliuma Pereira Silva  
Sarah Carolina Borges Mariano  
Jardilson Moreira Brilhante  
Maria Bianca e Silva Lima  
Aclênia Maria Nascimento Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041016>

**CAPÍTULO 17..... 197**

**AEDUCAÇÃO PERMANENTE COMO PRÁTICA FORTALECEDORA DA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA SISTEMATIZAÇÃO DE EXPERIÊNCIA NO AMBIENTE DE TRABALHO**

Antonio Rafael da Silva  
Ana Lúcia Bezerra Maia  
Amanda Campos Motta  
Antonio Ferreira Martins  
Antônia de Fátima Rayane Freire de Oliveira  
Daniela Ferreira Marques  
Francisco Brhayan Silva Torres  
Hedilene Ferreira de Sousa  
Henrique Hevertom Silva Brito  
Iala de Siqueira Ferreira  
Joel Freires de Alencar Arrais  
José Nairton Coelho da Silva  
Josimária Terto de Souza Brito  
Júlio Eduardo da Silva Palácio  
Luan de Lima Peixoto  
Maria Alice Alves  
Maria Déborah Ribeiro dos Santos  
Mariana Teles da Silva  
Swellen Martins Trajano  
Wandson Macedo Coelho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30021041017>

**SOBRE OS ORGANIZADORES ..... 206**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 207**

## FARMACOGENÉTICA E DIAGNÓSTICO DO SARS-COV-2(COVID19): ASPECTOS GERAIS

*Data de aceite: 21/09/2021*

### **Erica Carine Campos Caldas Rosa**

Graduanda em Farmácia. Faculdade Anhanguera de Brasília.

Bióloga. Mestra em Ciências Genômicas e Biotecnologia. Doutora em Ciências da Saúde.

### **Lustallone Bento de Oliveira**

Graduado em Farmácia Bioquímica.

Pós Graduado em Farmacologia Clínica - Faculdade Anhanguera DF. Pós Graduado em Hematologia Clínica e Neurobiologia dos Transtornos Mentais e Psicofarmacologia. Aluno especial de mestrado do Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical - UnB -2019.

### **Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Graduada em Farmácia - Análises Clínicas e Toxicológicas.

Mestrado e Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde - UnB

Faculdade Anhanguera de Brasília –DF. Coordena cursos de nível técnico, superior e de pós-graduação.

### **Raphael da Silva Affonso**

Graduado em Farmácia. Especialização em análises clínicas pela UFRJ (2011), Mestrado e Doutorado em Química pelo Instituto Militar de Engenharia.

Faculdade Anhangera de Brasília/ Diretor de Unidade (Porto Alegre)

**RESUMO:** Os coronavírus (Covs) são um grupo de vírus grandes e envelopados com genomas de RNA de fita única de sentido positivo e o sars-cov-2 é o sétimo coronavírus que é conhecido por ter os humanos como hospedeiros causando doenças respiratórias. O recente surgimento do novo patogênico SARS-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) na China e sua rápida disseminação internacional representam uma emergência de saúde global. Devido à urgência para a detecção do vírus, investigar e estabelecer quais os melhores métodos diagnósticos para identificação do SARS- CoV-2 são de fundamental importância a fim de garantir maior sensibilidade e especificidade da técnica utilizada e um diagnóstico fidedigno. Esta revisão bibliográfica será importante para relatar os principais métodos diagnósticos utilizados atualmente e a farmacogenética do vírus no Brasil cujos principais objetivos são : descrever os principais métodos de diagnóstico mais utilizados e as principais diferenças entre eles para identificação do SARS-CoV-2, discutir a etiologia e epidemiologia do SARS-CoV-2; descrever os principais receptores do vírus e sua farmacogenética. Portanto, estudar a farmacogenética do vírus e desenvolver métodos de diagnósticos que sejam de fato, o mais eficaz é de fundamental importância para conhecer mais sobre a transmissão viral e revelar alvos terapêuticos.

**PALAVRAS - CHAVE:** Coronavírus, SARS-CoV-2, Farmacogenética, Diagnóstico molecular e Teste rápido.

## PHARMACOGENETICS AND DISGNOSIS OF SARS- COV-2 (COVID19): GENERAL ASPECTS.

**ABSTRACT:** The Coronaviruses (covs) are a group of large, enveloped viruses with positive, single-stranded RNA genomes and sars-cov-2 is the seventh coronavirus that is known to have humans as hosts causing respiratory diseases. The recent emergence of the new pathogenic SARS-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in China and its rapid international spread represent a global health emergency. As an urgent requirement for the detection of the virus, investigating and establishing the best diagnostic methods for the identification of SARS-CoV-2 are of fundamental importance in order to ensure greater sensitivity and specificity of the technique of use and a reliable diagnosis. This bibliographic review will be important to report the main current diagnostic methods and the pharmacogenetics of the virus in Brazil. The main objectives are: to define the most used diagnostic methods and the main differences between them to identify SARS-CoV-2, define the etiology and epidemiology of SARS-CoV-2; description of the main receptors of the virus and their pharmacogenetics. Therefore, studying a pharmacogenetics of the virus and developing diagnostic methods that are, in fact, the most effective is of fundamental importance to learn more about viral transmission and reveal therapeutic targets.

**KEYWORDS:** Coronavirus, SARS-CoV-2, Pharmacogenetics, Molecular diagnosis, Rapid test.

### 1 | INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoVs) são um grupo de vírus grandes e envelopados com genomas de RNA de fita única de sentido positivo e o SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus que é conhecido por ter os humanos como hospedeiros causandodoenças respiratórias (LI, C. *et al.*, 2020; ZHANG, L. *et al.*, 2020). Até o momento já foram identificados sete coronavírus humanos (HCoVs): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e recendo o nome de SARs-CoV-2 pela Organização Mundial da Saúde(OMS)) após resultados de sequenciamento do genoma inteiro (WANG, Y. *et al.*, 2020a; XU *et al.*,2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus zoonótico pertencente á família Coronaviridae cujos principais sintomas observados até o momento são: febre, tosse seca, cansaço, dor de garganta, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés, dificuldade de respirar ou falta de ar e pneumonia grave (LIU *et al.*, 2020; MA *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).Ao final de 2019, as autoridades chinesas relataram um conjunto de casos de pneumonia humana na cidade de Wuhan, China (WANG, H. *et al.*, 2020), e a doença foi designada doença de coronavírus 2019 (COVID-19).

O surto da doença causada pelo novo coronavírus a COVID-19 constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional cujos casos se espalharam

pelo mundo causando sendo denominada em uma pandemia pela OMS em 11 de março de 2020 (WHO, 2020). Até o momento, de acordo com os dados da OMS e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) foram confirmados no mundo

4.993.470 casos de COVID-19 (100.284 novos em relação ao dia anterior) e 327.738 mortes (4.482 novas em relação ao dia anterior) até 22 de maio de 2020. As medidas de prevenção e proteção da doença são :lavar as mãos frequentemente com água e sabão ou com álcool em gel a 70%, usar máscaras e cobrir a boca com o antebraço quando tossir ou espirrar até que seja lançada uma ou mais vacinas.

Devido á urgência na detecção do vírus investigar e estabelecer quais os métodos diagnósticos para identificação do SARS-Co V-2 são de fundamental importância a fim de garantir maior sensibilidade e especificidade da técnica utilizada. Os métodos diagnósticos mais utilizados se baseiam no estudo da carga viral realizado através do RNA dos pacientes infectados pela técnica de biologia molecular conhecida como RT-PCR (reação da polimerase em cadeia quantitativa em tempo real), pelo ensaio imunoenzimático também conhecido pela técnica de ELISA (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e testes rápidos (LI, Z. *et al.*, 2020; PADOAN *et al.*, 2020; PFEFFERLE *et al.*, 2020)

Devido a relevância do tema e por ser um vírus novo cuja etiologia está sendo investigada bem como todos os aspectos que envolvem a doença COVID19, esta revisão bibliográfica será importante para relatar os principais métodos diagnósticos utilizados atualmente e a farmacogenética do vírus no Brasil cujos principais objetivos são : descrever os principais métodos de diagnóstico mais utilizados e as principais diferenças entre eles para identificação do SARS-CoV-2, discutir a etiologia e epidemiologia do SARS-CoV-2; descrever os principais receptores do vírus e sua farmacogenética fornecendo assim mais informações á comunidade acadêmica sobre o tema proposto.

## 2 | ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovirus do gênero Beta Coronavirus da família *Coronaviridae* (REN *et al.*, 2020) sendo o sétimo coronavírus conhecido por infectar seres humanos (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem causar doença grave) (CORMAN *et al.*, 2018). Os coronavírus zoonóticos foram descobertos na década de 1960. Desde então, os coronavírus humanopatogênicos foram identificados começando com a descoberta do SARS-CoV em 2002. Com a recente detecção de SARS-CoV-2. Aqueles que causam doenças leves são os 229E, OC43, NL63 e HKU1 (MALIK, 2020; ZOU *et al.*, 2020)

Estudos indicam que o vírus é similar aos coronavírus do tipo SARS de morcegos, mas é diferente do SARS-CoV e do MERS-CoV. São parte de uma grande família de vírus de RNA envelopados que causam doenças em humanos (por exemplo, resfriado comum, síndrome respiratória aguda grave [SARS], síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS]) e outros que circulam entre mamíferos e aves (WASSENAAR e ZOU, 2020).

O SARS-CoV-2 é o agente etiológico do coronavírus induzida por doença 19 (COVID-19), que surgiu na China tardiamente 2019 e causando uma pandemia(DENG, 2020; WASSENAAR e ZOU, 2020). Desde os primeiros casos de nova pneumonia associada á síndrome respiratória grave (COVID-19) em Wuhan, província de Hubei, China, há uma discussão considerável sobre a origem do vírus causador, SARS-CoV-2 (também conhecido como HCoV-19) (ANDERSEN *et al.*, 2020; WU, C. *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020) . As infecções por SARS-CoV-2 estão agora disseminadas em todo mundo acometendo 3,78 milhões de pessoas e cerca de 270 mil mortes até a data de 07/05/2020. A disponibilidade, ainda que limitada, de dados epidemiológicos e clínicos de SARS-CoV-2 sugerem que o espectro de doenças e a eficiência de transmissão deste vírus diferem daqueles relatados para SARS-CoV(LIU *et al.*, 2020; MALIK, 2020).

Um artigo publicado na revista Nature revelou que as autoridades de saúde chinesas concluíram que, em 7 de fevereiro de 2020, 31.161 pessoas contraíram a infecção na China e mais de 630 morreram (ROTHAN e BYRAREDDY, 2020).

Os dados epidemiológicos por continentes atualizados em 30 setembro de 2020 de acordo com a Organização Mundial de Saúde(WHO, 2021) são de **33,502,430** casos confirmados e mais de um milhão de mortos em todo mundo. Atualmente, os dados confirmados segundo a OMS, 2021 são de 4,07 milhões de mortos e cerca de 189 milhões de casos. De acordo com dados fornecidos pelo Ministério da Saúde(<https://covid.saude.gov.br/>), no Brasil são mais de 19,03 milhões de casos confirmados(**19.262.518**), e mais de 17,1 milhões de casos recuperados(17.907.189) e mais de 531 mil óbitos (538.942) atualizados em 16 de Julho de 2020



**Figura 1:** Painel visual da situação da COVID19 no Brasil\*.

Fonte: WHO, 2020. \*Dados atualizados em 16/07/2021. Modificado de <https://covid19.who.int/>.

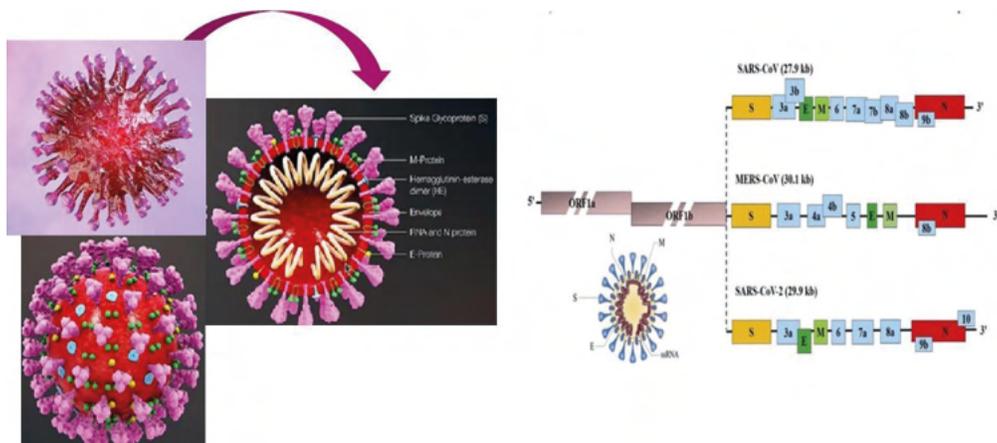
### 3 I FARMACOGENÉTICA DO SARS-COV-2

Os coronavírus (CoVs) são esféricos e aproximadamente 125 nm(nanometros) de diâmetro, com picos em forma de taco projetando-se da superfície do vírus.Dentro do envelope protéico estão localizados os nucleocapsídeos, o que é realmente incomum em o vírus de RNA de sentido positivo(MALIK, 2020). A organização do genoma do coronavírus é 5-UTR-replicase-S (Spike) –E (Envelope) - M (Membrana) -N (Nucleocapsídeo) – uma cauda Cauda 3’UTR-poli (A) com genes acessórios intercalados dentro dos genes estruturais na região 3 (final do genoma) (Figura 1) (NEUMAN *et al.*, 2006; LI, XIAOWEI *et al.*, 2020).

Os Coronavirus apresentam tamanhos de genoma variando de 26 a 32 kilobases (kb) de comprimento, os CoVs têm o maior genoma para vírus RNA. Baseado na genética e critérios antigênicos, os CoVs foram organizados em quatro grupos: alfa-coronavírus ( $\alpha$ -CoV),betacoronavírus ( $\beta$ -CoV) gammacoronavírus ( $\gamma$ - CoV) e deltacoronavírus ( $\Delta$ -CoV) (NEUMAN *et al.*, 2006; HOEHL *et al.*, 2020).

O genoma do SARS-CoV-2 é semelhante ao dos CoVs típicos e contém pelo menos quatorze quadros(frames) de leitura aberta (ORFs) que codificam cerca de 27 proteínas (WU, A. *et al.*, 2020). As duas primeiras ORFs (ORF1a / b), cerca de dois terços do RNA viral, são traduzidos em duas grandes poliproteínas. No SARS-CoV e no MERS-CoV, duas poliproteínas, pp1a e pp1ab, são processadas em 16 proteínas não estruturais (nsp1-nsp16), que formam o complexo da replicase transcriptase e da replicação viral (MASTERS, 2006). Esses complexos proteicos (nsps) reorganizam as membranas originárias do retículo endoplasmático rugoso (RER) em vesículas de membrana dupla, onde ocorrem replicação e transcrição viral (KNOOPS *et al.*, 2008).As outras ORFs da SARS-CoV-2 em um terço do genoma codificam quatro proteínas estruturais principais: spike (S), envelope (E), proteínas de nucleocapsídeo

(N) e membrana (M), além de várias proteínas acessórias com funções desconhecidas que não participam da replicação viral (Figura 1).

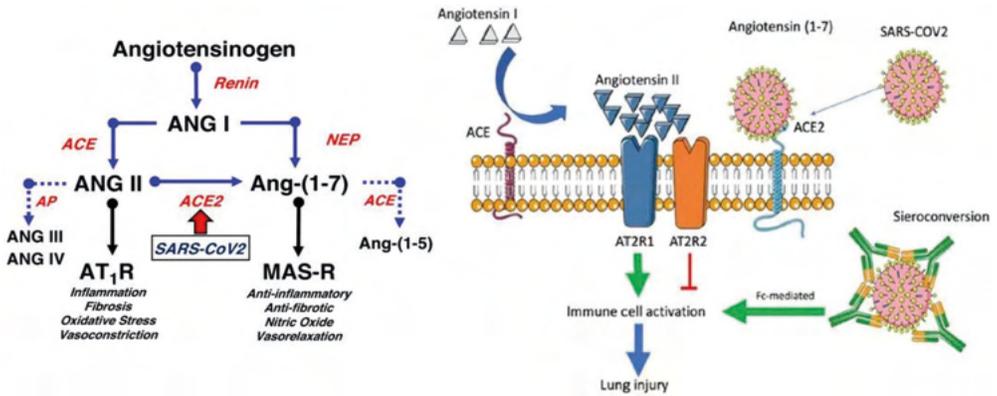


**Figura 2** Estrutura viral do SARS-CoV-2 e genômica dos vírus CoV.

**Fonte:** Modificado de Li, XIAOWEI(2020)

A glicoproteína da superfície desempenha um papel essencial na ligação aos receptores na célula hospedeira e é crucial para determinar o tropismo do hospedeiro e a capacidade de transmissão, mediando a ligação do receptor e a fusão da membrana (RIVELLESE e PREDILETTO, 2020).

Estudos recentes indicam que o receptor da Enzima Conversora da Angiotensina 2 -ACE2, funciona como porta de entrada do vírus na célula e pode estar associado com o desenvolvimento do dano pulmonar e hiperinflamação, levando à síndrome da angústia respiratória aguda. O receptor ACE2 tem um mecanismo de ação contrarregulatório da produção de Angiotensina II pela ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Este receptor (ACE) é o alvo de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Além do mecanismo hipertensivo de vasoconstrição, a ligação da Angiotensina II aos receptores AT2R1 está associado à ativação de células do sistema imune e produção de citocinas inflamatórias. A protease renina converte o precursor angiotensinogênio em angiotensina I (ANG I), que é subsequentemente convertida em ANG II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). O ANG II se liga ao receptor de ANG 1 do tipo 1 (AT1R) para estimular a inflamação, fibrose, estresse oxidativo e um aumento da pressão sanguínea. O ANG II é metabolizado em ANG III e ANG IV através de várias aminopeptidases (APs). ANG I e ANG II são convertidos em Ang- por endopeptidases (NEP) e monocarboxipeptidase ACE2, respectivamente. Ang-(1-7) se liga ao receptor Mas (Mas-R) para exercer ações anti-inflamatórias e antifibróticas, estimular a liberação de óxido nítrico e reduzir a pressão sanguínea. O SARS-CoV-2 se liga à ACE2 para estimular a internalização do vírus e da peptidase que podem remover a ACE2 dessa via (Figura 2) (CHEN *et al.*, 2020; RIVELLESE e PREDILETTO, 2020; SOUTH, DIZ e CHAPPELL, 2020).



**Figura 3:** Figura 2: Sistema de ativação da Angiotensina II e excesso de ativação da Angiotensina II na presença do SARS-CoV-2.

**Fonte:** RIVELLESE; PREDILETTO, SOUTH; DIZ; CHAPPELL (2020)

A base genética da expressão e função da ACE2 em diferentes populações ainda é amplamente desconhecida. Portanto, é necessária uma análise genética dos loci de características quantitativas de expressão (eQTLs) e potenciais variantes de decodificação funcional na ACE2 entre populações para investigações epidemiológicas adicionais de COVID19 / SARS-CoV-2 que se espalham no Leste Asiático (EAS) e outras populações (CAO *et al.*, 2020).

Estudos de 125.748 exomas de pacientes portadores do SARS-CoV-2 com diferenças raciais foram recentemente analisados e os resultados indicaram que os farmacogenes, incluindo CYP3A4, ABCB1, SLCO1B1, ALB, CYP3A5, estavam envolvidos no processo de várias drogas potenciais para o tratamento da covid19. Após as análises, foram previstas 224 interações medicamentosas potenciais e encontradas discrepância étnicas de mutações não sinônimas comuns em farmacogenes, incluindo: VDR, ITPA, G6PD, CYP3A4 e ABCB1, que se relacionavam com as drogas utilizadas para o tratamento dos pacientes com COVID19, incluindo ribavirina, interferon  $\alpha$ , cloroquina e lopinavir. Além disso, o receptor ACE2, alvo de SARS-CoV-2, foi encontrado apenas em partes das células pulmonares, o que torna drogas como a cloroquina que impedem a ligação do vírus à ACE2 mais específicas do que outras drogas direcionadas, como o mesilato de camostat (WANG, L.-Y. *et al.*, 2020; WU, C. *et al.*, 2020).

Análises genômicas comparativas realizadas através de sequenciamento de nova geração permitiram que os cientistas comparassem as sequências do SARS-CoV-2 com o SARS-CoV no nível de aminoácidos, foi descoberto que o SARS-CoV-2 era bastante semelhante ao SARS-CoV, mas havia algumas diferenças notáveis nos 8a, 8b e Proteína 3b. Quando os pesquisadores compararam o SARS-CoV-2 com o MERS-CoV, eles descobriram que o SARS-CoV-2 estava distante e menos relacionado aos MERS-CoVs. Da árvore filogenética baseada em genomas inteiros, o SARS-CoV-2 é paralelo aos CoVs de

morcego do tipo SARS, enquanto o SARS-CoVdesceu da linhagem de CoV de morcego do tipo SARS, indicando que o SARS-CoV-2 está mais próximo para os CoVs de morcego do tipo SARS do que os SARS-CoVsbaseados na sequência do genoma inteiro (WANG, C. *et al.*, 2020b; WANG, H. *et al.*,2020; WU, A. *et al.*, 2020).

Foi confirmado que o SARS-CoV-2 usa o mesmo receptor, a enzima conversora de angiotensina II (ACE2), que o SARS-CoV-2. Embora a rota específica de transmissão para humanos permaneça incerta (LI, XIANG *et al.*, 2020). Vários estudos mostraram que os pangolins podem ter fornecido um gene de pico parcial para SARS-CoV-2 (PHAN, 2020; SHEN *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2020)

Pesquisas apontam que o fator genético é um dos principais contribuintes para diferenças individuais ou étnicas da eficácia terapêutica e toxicidade de um medicamento. A farmacogenética investiga a alteração de variantes genéticas nos efeitos de drogas e os genes responsáveis pela maneira como o organismo , absorve,metaboliza e responde aos medicamentos. Como exemplo de medicamento utilizado para tratamento em alguns pacientes com COVID-19 a cloroquina (Hidroxicloroquina), listada como um medicamento antiviral na China. Atualmente, ensaios clínicos no mundo estão sendo conduzidos para explicar sua eficácia. No entanto, os resultados existentes mostram que Pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) têm um risco aumentado de hemólise grave com risco de vida após tomar cloroquina (NOURAIE *et al.*, 2010), o que pode estar diretamente associado com variabilidade genética notavelmente individuais e étnicas (WANG, L.-Y. *et al.*, 2020)

Como existem muitos medicamentos candidatos à terapia para o tratamento da COVID-19, é importante realizar a escolha da melhor terapia medicamentosa para cada paciente. Alguns pacientes com mutações no gene VDR (receptor de vitamina D) por exemplo, a ribavirina e o interferon- $\alpha$  não são indicados para este grupo. Da mesma forma, a cloroquina não é sugerida para ser utilizada em pacientes com variantes V98M e N156D. Para evitar o uso excessivo de drogas na terapia COVID- 19, é sugerido um painel de detecção genética. Esse painel deve incluir polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) com evidências clínicas de farmacogenes potenciais para o tratamento da COVID19 (WANG, L.-Y. *et al.*, 2020). Até o momento não há um protocolo de tratamento que seja unânime entre os países principalmente por ser uma doença nova (FATHIZADEH *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; PARK, 2020; ZHANG, X. *et al.*, 2020).

Por esta razão cada país deve estudar as variações genéticas e farmacogenéticas de sua população para a criação de vacinas e verificar melhor terapia para esta doença nova. Outra alternativa para o tratamento é a busca por anticorpos monoclonais já que atualmente, não há aprovação terapêutica direcionada para COVID-19 e faltam vacinas e terapêuticas direcionadas para o tratamento desta doença. Os anticorpos monoclonais direcionados a locais vulneráveis nas proteínas da superfície viral são cada vez mais reconhecidos como uma classe promissora de drogas contra doenças infecciosas e

demonstraram eficácia terapêutica para o tratamento da COVID-19 (PRABAKARAN *et al.*, 2009; ZHU *et al.*, 2013)

Chunyan Wang e colaboradores relataram em 4 de maio de 2020 um anticorpo monoclonal humano (47D11) neutraliza SARS-CoV-2 (e SARS-CoV) em cultura de células. Este é o primeiro relato de um anticorpo monoclonal (humano) que neutraliza SARS-CoV-2. O 47D11 se liga a um epítopo conservado que utiliza um mecanismo que é independente da inibição da ligação ao receptor. Este anticorpo será útil para o desenvolvimento de testes de detecção de antígenos e ensaios sorológicos direcionados à SARS-CoV-2 e pode oferecer potencial para prevenção e tratamento de COVID-19 (WANG, C. *et al.*, 2020a).

Em dezembro de 2020 houve um aumento inesperado nos casos COVID-19 relatados que foi atribuído ao surgimento das novas variantes 501Y.V1 do SARS-CoV-2 (B.1.1.7) no Reino Unido e 501Y.V2 (B.1.351) na África do Sul. (VOLZ E, MISHRA S, CHAND M, et al 2020). O recente surgimento de variantes do SARS-CoV-2, após um período de relativa estabilidade genética viral, se torna motivo de preocupação, já que várias novas variantes de escape podem surgir no futuro e levar a uma epidemia severa (The Lancet, 2021). O aumento da transmissibilidade viral pode criar a maiores oportunidades para o surgimento emergencial de variantes do SARS-CoV-2 e conseqüentemente, o fim da pandemia só será possível quando as vacinas que são eficazes contra as variantes circulantes possam ser distribuídas de forma equitativa em todo o mundo além das medidas profiláticas seguidas (BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B, et al , 2020; POLACK FP, THOMAS SJ, KITCHIN N, et al, 2020).

Na África do Sul por exemplo, a alta transmissão populacional (TEGALLY H, WILKINSON E, GIOVANETTI M, et al 2020) pode ter favorecido o surgimento e subsequente disseminação da variante. Ambas as variantes tinham uma mutação (N501Y) no domínio de ligação ao receptor da proteína spike que é relatada como contribuinte para o aumento da transmissão. A variante 501Y.V2 tem duas mutações adicionais (E484K e K417N) na proteína spike que conferem um escape imune potencial para anticorpos em desenvolvimento (WIBMER CK, AYRES F, HERMANUS T, et al 2021; WANG Z, SCHMIDT F, WEISBLUM Y, et al. 2021). No Brasil a variante P1 (é uma descendente da linhagem B.1.1.28), possui três mutações que preocupam os cientistas e elas são: N501Y, E484K e K417T/K417N (Khan et al 2021). De acordo com a OMS e dados dos estudos recentes, as variantes preocupantes foram renomeadas por letras gregas conforme quadro 1.

Uma nova variante a B.1.617.2, denominada de variante Delta foi primeiramente identificada na detectada na Índia e atualmente já está circulando em muitos países (CHERIAN, S. et al.. 2021; Tada, T. et al., 2021; Planas, D et al 2021) Tornou-se predominante no estado de Maharashtra e provavelmente em outras regiões indianas (CHERIAN, S. et al. 2021) e representou 77% dos vírus sequenciados que circularam no Reino Unido entre 2 e 9 de junho de 2021 (Public Health England. 2021). Foi classificada como uma variante de preocupação devido a seu alto poder de transmissão quando comparada a Alpha.

Pouco se sabe sobre sua sensibilidade à resposta imune humoral. Relatórios recentes indicaram uma sensibilidade reduzida de membros da linhagem B.1.617 a certos anticorpos monoclonais e policlonais (PLANAS, D et al 2021)

Novo nome na OMS	Variante	Primeira amostra	Data de designação
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido, setembro de 2020	18/12/2020
Beta	B.1.351	África do Sul, maio de 2020	18/12/2020
Gamma	P.1	Brasil, novembro de 2020	11/01/2021
Delta	B.1.617.2	Índia, outubro de 2020	4/04/2021* e 11/05/21**

Quadro 1: Variantes do SARs-CoV-2.

Fonte: OMS.\*variante de interesse, \*\* variantes preocupantes

#### 4 I MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DO SARS-COV-2(N-COV-2)

O n-CoV-2 é um novo vírus de RNA que surgiu em Whuan na China e se disseminou pelo mundo. Devido à rápida disseminação do vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), atualmente o mundo enfrenta uma pandemia com cenário de transmissão comunitária sustentada do COVID-19 em todo o mundo levando mais de cem mil pessoas à morte e infelizmente esse número pode aumentar devido: às complicações patológicas acometidas aos portadores do vírus tais como tromboembolia, pneumonia severa e falta de ar (CASTRO *et al.*; POLJAK *et al.*, 2020; ZHANG, J. J. *et al.*, 2020; ZHEN *et al.*, 2020). Os surtos anteriores de SARS-CoV e MERS-CoV levaram pesquisadores a estudar o papel do diagnóstico no impedimento de propagação e transmissão adicionais. Com o recente surgimento do novo SARS-CoV-2, a disponibilidade de métodos de diagnóstico rápidos, sensíveis e confiáveis se torna essencial para o controle da doença (BAEK *et al.*, 2020).

Dentre os principais métodos de diagnóstico para a detecção do SARS-CoV- 2 destacam-se: 1-o ensaio da reação reversa da polimerase em cadeia em tempo real também conhecido como PCR quantitativa em tempo real (RT-PCRq); 2- A sorologia para SARS-CoV-2 que verifica a detecção de anticorpos IgA, IgM e IgG em pessoas que foram expostas ao vírus e 3- Testes rápidos de antígeno (que detectam proteínas do na fase de atividade da infecção) e os de anticorpos (que identificam uma resposta imunológica do corpo em relação ao vírus)(Tabela 1) (INFANTINO *et al.*, 2020; LI, Z. *et al.*, 2020; WANG, Y. *et al.*, 2020b)

O teste RT-PCRq é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da COVID-19,

cuja confirmação é obtida através da detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra analisada, preferencialmente obtida de raspado de nasofaringe devido a alta sensibilidade e especificidade tem se mostrado mais eficiente em contribuir para as respostas à saúde pública e controle de doenças, especialmente nas áreas com capacidades laboratoriais limitadas (LU *et al.*, 2020; WANG, Y. *et al.*, 2020b).

Existem variações da técnica de RT-PCR empregada no diagnóstico do SARS-CoV-2 tais como a RT-LAMP um ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa (RT-LAMP) para a detecção específica de SARS-CoV-2. Os conjuntos de iniciadores para o ensaio RT-LAMP foram projetados para atingir o gene nucleocapsídeo do RNA viral e exibiram um limite de detecção de 102 cópias de RNA próximas ao qRT-PCR. Notavelmente, o ensaio exibiu um intervalo de captura rápida de 30 min combinado com a visualização colorimétrica. Este teste pode detectar RNAs virais especificamente do SARS-CoV-2 sem reatividade cruzada a coronavírus relacionados, como HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e MERS-CoV, além de vírus da influenza infecciosa humana (tipo B, H1N1pdm, H3N2, H5N1, H5N6, H5N8 e H7N9) e outros vírus causadores de doenças respiratórias (RSVA, RSVB, ADV, PIV, MPV e HRV) além do sequenciamento total do genoma do vírus ou parcial (BAEK *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020).

Teste	Metodologia	Alvo	Tipo de amostra
AFIAS-COVID19-Ab	Imunofluorescência	IgM/IgG	Sangue, soro e plasma
Allplex™ 2019 n-CoV Assay	RT-PCR	Genes RdRp, E e N	Lavado bronco alveolar, swab nasofaríngeo. Saliva
Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA	ELISA	IgG	Soro e plasma
ONE STEP COVID-2019 TEST Teste rápido	Imunocromatografia de fluxo lateral	IgM/IgG	Sangue, Soro, Saliva e plasma (por coleta venosa ou punção digital)
Sequenciamento total ou parcial do genoma viral .NGS	PCR Método de Sanger Sequenciamento de última geração	Reads das regiões sequenciadas/ Sequência parcial do gene	Lavado bronco alveolar, swab nasofaríngeo. Sangue total Saliva

**Tabela 1: Tipos de Testes utilizados no Brasil para o diagnóstico in vitro do SARS-CoV-2**

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE /ANVISA

O teste sorológico detecta indiretamente, medindo a resposta imune do hospedeiro à infecção por SARS-CoV-2. O diagnóstico sorológico é especialmente importante para pacientes com doença leve a moderada que podem apresentar-se tardiamente, além das duas primeiras semanas de início da doença. O diagnóstico sorológico também está se tornando uma ferramenta importante para entender a extensão do COVID-19 na comunidade e para identificar indivíduos imunes e potencialmente “protegidos” de serem infectados (XIANG *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2020).

O marcador sorológico mais sensível e mais precoce são os anticorpos totais, cujos níveis começam a aumentar a partir da segunda semana do início dos sintomas. Embora o ELISA para IgM e IgG tenha sido positivo mesmo no quarto dia após o início dos sintomas, níveis mais altos ocorrem na segunda e terceira semana de doença (LOU *et al.*, 2020; XIANG *et al.*, 2020). Os testes de anticorpos IgM e IgG baseados em ELISA têm mais de 95% de especificidade para o diagnóstico de COVID-19. O teste de amostras de soro emparelhadas com a PCR inicial e as segundas duas semanas depois pode aumentar ainda mais a precisão do diagnóstico.

Em geral, a maioria dos anticorpos é produzida contra a proteína mais abundante do vírus, que é o NC. Portanto, testes que detectam anticorpos para NC seriam os mais sensíveis. No entanto, o domínio de ligação ao receptor da proteína S (RBD-S) é a proteína de fixação do hospedeiro, e os anticorpos para o RBD-S seriam mais específicos e espera-se que sejam neutralizantes. Portanto, o uso de um ou ambos os antígenos para detectar IgG e IgM resultaria em alta sensibilidade. Os anticorpos podem, no entanto, ter reatividade cruzada com SARS-CoV e possivelmente outros coronavírus (SETHURAMAN, JEREMIAH e RYO, 2020; VU *et al.*, 2020).

Até o momento testes rápidos para a detecção de anticorpos foram amplamente desenvolvidos e comercializados e têm qualidade variável. Muitos fabricantes não revelam a natureza dos antígenos utilizados. Esses testes são de natureza puramente qualitativa e podem apenas indicar a presença ou ausência de anticorpos SARS-CoV-2. A presença de anticorpos neutralizantes só pode ser confirmada por um teste de neutralização de redução de placa. Contudo, demonstrou-se que altos títulos de anticorpos IgG detectados por ELISA se correlacionam positivamente com anticorpos neutralizantes (TO *et al.*, 2020). Estão disponíveis no mercado dois tipos de testes rápidos: de antígeno (que detectam proteínas do na fase de atividade da infecção) e os de anticorpos (que identificam uma resposta imunológica do corpo em relação ao vírus). A vantagem desses testes seria a obtenção de resultados rápidos para a decisão da conduta do encaminhamento do paciente para o tratamento, porém a maioria dos testes rápidos existentes possuem sensibilidade e especificidade muito reduzidas em comparação as outras metodologias. No Brasil o Ministério da Saúde adotou o kit SARS-CoV-2 antibody test® que funciona através de imunocromatografia cujas amostras humanas utilizadas para a realização deste teste são soro, plasma ou sangue total (Sangue total (coleta venosa ou coleta por punção digital)

(SAÚDE, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde este teste identifica Anticorpos na amostra, se presentes, irão se ligar ao conjugado (mistura de antígenos e corante). O complexo formado continuará migrando pela membrana até a linha teste (T), onde se ligará aos anticorpos anti-IgG e pelo complexo anticorpo anti- $\mu$  da cadeia fixados, formando uma linha colorida. Se o procedimento foi realizado corretamente, a corrida pela membrana continuará e haverá a formação de uma linha colorida na região do controle (C).

Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de novos testes rápidos que possam ter maior especificidade e sensibilidade não só para realizar um levantamento epidemiológico da progressão do vírus SARS-CoV-e na população, mas para ajudar na detecção mais rápida da doença e evitar mais mortes não só no Brasil, mas no mundo com o diagnóstico rápido e eficaz..

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da Covid-19 emergiu, portanto, como uma grave crise no setor saúde e os pesquisadores concentraram-se desde o diagnóstico precoce até a busca de terapias capazes de combater a doença.

O diagnóstico rápido e preciso da doença por coronavírus (COVID-19) é essencial para o controle da pandemia, bem como para o estabelecimento de uma estratégia terapêutica adequada para reduzir a morbimortalidade.

Para fins epidemiológicos e clínicos, várias abordagens metodológicas foram desenvolvidas o controle e gerenciamento do COVID-19.

Os testes moleculares tais como o RT-PCRq fornece uma identificação rápida e confiável da infecção por SARS-CoV-2.

O diagnóstico molecular e o sequenciamento de próxima geração podem nos ajudar a entender mais sobre a patogênese e detectar novas mutações e nortear através da farmacogenética, novas terapias para a COVID19.

## REFERÊNCIAS

ANDERSEN, K. G. *et al.* . The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med**, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020.

BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. **N Engl J Med** 2021; 384: 403–16

BAEK, Y. H. *et al.* . Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. **Emerg Microbes Infect**, p. 1-31, 2020.

CAO, Y. *et al.* . Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019- nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. **Cell Discov**, v. 6, p. 11, 2020.

CASTRO, R. *et al.* . COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**,

CHEN, L. *et al.* . The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. **Cardiovasc Res**, v. 116, n. 6, p. 1097-1100, 2020.

CHERIAN, S. *et al.* . Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Biorxiv*, 2021.2004.2022.440932, <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932> (2021).

CORMAN, V. M. *et al.* . Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **Adv Virus Res**, v. 100, p. 163-188, 2018.

DENG, C. X. The global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19. **Int J Biol Sci**, v. 16, n. 10, p. 1676-1677, 2020.

FATHIZADEH, H. *et al.* . Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). **Infez Med**, v. 28, n. 2, p. 185-191, 2020.

HOEHL, S. *et al.* . Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. **N Engl J Med**, v. 382, n. 13, p. 1278-1280, 2020.

HUANG, W. E. *et al.* . RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. **Microb Biotechnol**, 2020.

INFANTINO, M. *et al.* . Diagnostic accuracy of an automated chemiluminescent immunoassay for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: an Italian experience. **J Med Virol**, 2020.

KHAN, A., ZIA, T., SULEMAN, M., KHAN, T., ALI, S. S., ABBASI, A. A., MOHAMMAD, A., & WEI, D. (2021). Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *Journal of Cellular Physiology*, 1–13. <https://doi.org/10.1002/jcp.30367>

KNOOPS, K. *et al.* . SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum. **PLOS Biology**, v. 6, n. 9, p. e226, 2008.

LI, C. *et al.* . Asymptomatic and Human-to-Human Transmission of SARS-CoV-2 in a 2-Family Cluster, Xuzhou, China. **Emerg Infect Dis**, v. 26, n. 7, 2020.

LI, X. *et al.* . Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020.

LI, X. *et al.* . Bat origin of a new human coronavirus: there and back again. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 461-462, 2020.

LI, Z. *et al.* . Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **J Med Virol**, 2020.

- LIU, K. *et al.* . Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. **Chin Med J (Engl)**, v. 133, n. 9, p. 1025-1031, 2020.
- LOU, B. *et al.* . Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. **medRxiv**, p. 2020.03.23.20041707, 2020.
- LU, R. *et al.* . A Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 8, 2020.
- MA, Y. L. *et al.* . [Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases]. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 22, n. 4, p. 290-293, 2020.
- MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **Malays J Pathol**, v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020.
- MASTERS, P. S. The Molecular Biology of Coronaviruses. In: (Ed.). **Advances in Virus Research**: Academic Press, v.66, 2006. p.193-292. ISBN 0065-3527.
- NEUMAN, B. W. *et al.* . Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. **J Virol**, v. 80, n. 16, p. 7918-28, 2006.
- NOURAIE, M. *et al.* . Association of G6PD202A,376G with lower haemoglobin concentration but not increased haemolysis in patients with sickle cell anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 150, n. 2, p. 218-225, 2010.
- PADOAN, A. *et al.* . Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. **Clin Chem Lab Med**, 2020.
- PARK, S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). **Clin Exp Pediatr**, v. 63, n. 4, p. 119-124, 2020.
- PFEFFERLE, S. *et al.* . Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. **Euro Surveill**, v. 25, n. 9, 2020.
- PHAN, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 81, p. 104260, 2020.
- PLANAS, D. *et al.* . Reduced sensitivity of SARs-CoV-2 variant delta to antibody neutralization. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9> (2021).
- POLACK FP, THOMAS SJ, KITCHIN N, *et al.* . Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–15
- POLJAK, M. *et al.* . Clinical evaluation of the cobas SARS-CoV-2 test and a diagnostic platform switch during 48 hours in the midst of the COVID-19 pandemic. **J Clin Microbiol**, 2020.
- PRABAKARAN, P. *et al.* . Potent human monoclonal antibodies against SARS CoV, Nipah and Hendra viruses. **Expert Opin Biol Ther**, v. 9, n. 3, p. 355-68, 2009.

REN, L. L. *et al.* . Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. **Chin Med J (Engl)**, v. 133, n. 9, p. 1015-1024, 2020.

RIVELLESE, F.; PREDILETTO, E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. **Autoimmun Rev**, v. 19, n. 6, p. 102536, 2020.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, v. 109, p. 102433-102433, 2020.

SAÚDE, M. D. **SARS-CoV-2 antibody test : Teste Rápido Imunocromatográfico**. 2020, M. D. S. C. S. M. A. Brasília: Governo Federal. 2020.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S.; RYO, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, 2020.

SHEN, Z. *et al.* . Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. **Clin Infect Dis**, 2020.

SOUTH, A. M.; DIZ, D. I.; CHAPPELL, M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 318, n. 5, p. H1084-H1090, 2020.

TAN, X. *et al.* . [Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 13 cases from Changsha, China]. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 22, n. 4, p. 294-298, 2020.

TEGALLY H, WILKINSON E, GIOVANETTI M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. MedRxiv 2020; published online Dec 22. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640> (preprint).

THE LANCET. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 . Published Online February 11, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00370-6)

TO, K. K. *et al.* . Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **Lancet Infect Dis**, 2020.

TONG, Z. D. *et al.* . Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. **Emerg Infect Dis**, v. 26, n. 5, p. 1052-1054, 2020.

VOLZ E, MISHRA S, CHAND M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv 2021; published online Jan 4. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034> (preprint)

VOLZ E, MISHRA S, CHAND M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. medRxiv 2021; published online Jan 4. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034> (preprint).

VU, D. *et al.* . Three unsuspected CT diagnoses of COVID-19. **Emerg Radiol**, v. 27, n. 3, p. 229-232, 2020.

WANG, C. *et al.* . A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. **Nat Commun**, v. 11, n. 1, p. 2251, 2020a.

WANG, C. *et al.* . The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. **J Med Virol**, 2020b.

WANG, H. *et al.* . The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 2020.

WANG, L.-Y. *et al.* . Genetic Profiles in Pharmacogenes Indicate Personalized Drug Therapy for COVID-19. **medRxiv**, p. 2020.03.23.20041350, 2020.

WANG, Y. *et al.* . Asymptomatic Cases with SARS-CoV-2 Infection. **J Med Virol**, 2020a.

Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. **J Med Virol**, 2020b.

WANG Z, SCHMIDT F, WEISBLUM Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv* 2021; published online Jan 30. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911> (preprint).

WASSENAAR, T. M.; ZOU, Y. 2019\_nCoV/SARS-CoV-2: rapid classification of betacoronaviruses and identification of Traditional Chinese Medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses. **Lett Appl Microbiol**, v. 70, n. 5, p. 342-348, 2020.

WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Report – 112. Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 11 May 2020. 2020.

WIBMER CK, AYRES F, HERMANUS T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv* 2021; published online Jan 19. <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166> (preprint)

WU, A. *et al.* . Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019- nCoV) Originating in China. **Cell Host Microbe**, v. 27, n. 3, p. 325-328, 2020.

WU, C. *et al.* . Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharm Sin B**, 2020.

XIANG, F. *et al.* . Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. **Clin Infect Dis**, 2020.

XU, X. W. *et al.* . Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **BMJ**, v. 368, p. m606, 2020.

YAN, C. *et al.* . Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. **Clin Microbiol Infect**, 2020.

ZHANG, J. J. *et al.* . Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, 2020.

ZHANG, L. *et al.* . [An analysis of global research on SARS-CoV-2]. **Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi**, v. 37, n. 2, p. 236-245, 2020.

ZHANG, X. *et al.* . Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. **Int J Infect Dis**, v. 94, p. 81-87, 2020.

ZHAO, J. *et al.* . Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. **Clin Infect Dis**, 2020.

ZHEN, W. *et al.* . Clinical Evaluation of Three Sample-To-Answer Platforms for the Detection of SARS-CoV-2. **J Clin Microbiol**, 2020.

ZHU, Z. *et al.* . Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses and HIV-1. **Virologica Sinica**, v. 28, n. 2, p. 71-80, 2013.

ZOU, L. *et al.* . SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **N Engl J Med**, v. 382, n. 12, p. 1177-1179, 2020

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Atividade antimicrobiana 94, 102, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157  
Audição 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132  
Automedicação 184, 185, 186, 187, 191, 192, 193, 194, 195, 196  
Azóis 135, 136, 137, 138, 140, 141

### B

Bezoar 171, 172, 174  
Bicombustíveis 2  
Bioatividade 48, 91, 92, 93, 96, 99  
Bioprodutos 44  
Bioprospecção 44

### C

Caatinga 91, 100  
Câmara-úmida 148, 149, 150, 151, 153, 154  
Câncer de colo de útero 56, 57, 59, 62, 64  
Candidíase 135, 136, 137  
Cáries 70, 72, 73  
Celulases 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10  
Coliformes 50, 51, 52, 53, 54, 55  
Contaminação 8, 50, 51, 52, 53, 160, 201  
Coronavírus 103, 104, 105, 106, 107, 112, 113, 114, 115

### D

Diabetes Mellitus 71, 77, 185, 186  
Diagnóstico molecular 103, 115  
Doença do caramujo 159  
Doenças bucais 70, 72, 73  
Dor abdominal 171, 173, 174, 175

### E

Educação em saúde 57, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 185, 195  
Educação Permanente 197, 198, 200, 201, 202, 203, 204

Enfermeiro 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 187, 195  
Envelhecimento 78, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 134, 185, 186, 192  
Enzimas 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 24, 34, 206  
Esquistossomose 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170  
Estratégia de Saúde da Família 195, 198, 199, 200, 204  
Euphorbiaceae 90, 91, 100, 101, 102

## **F**

Farmacogenética 40, 103, 105, 107, 110, 115  
Fungos 2, 3, 11, 45, 135, 136, 137, 150, 151, 154

## **H**

Helmintos 159, 160, 164, 167, 170  
Hibridização molecular 135, 136, 138, 139, 140, 145  
Hidrolases 1, 2

## **I**

Idoso 126, 129, 130, 131, 132, 134, 185, 187  
Indicadores de Produção Científica 121  
Inflamação 70, 76, 77, 78, 108

## **M**

Metabólitos Secundários 91  
Microrganismos 9, 52, 53, 54, 75, 76, 102, 138, 139, 142, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155  
Mixomicetos 148, 149, 150, 151, 155

## **O**

Obesidade 64, 65, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 190

## **P**

Parasitose 159, 160, 165  
Parto 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183  
Periodontites 70  
Piperaceae 44, 49  
Pós-Parto 176, 177, 178, 181, 182, 183  
Pré-Natal 176, 177, 178, 179, 182, 183  
Prevenção 56, 57, 58, 59, 61, 63, 64, 66, 68, 69, 79, 105, 111, 180, 181, 186, 201, 202

Processo Gestacional 177

Produtos Naturais 90, 91, 100, 102

## **S**

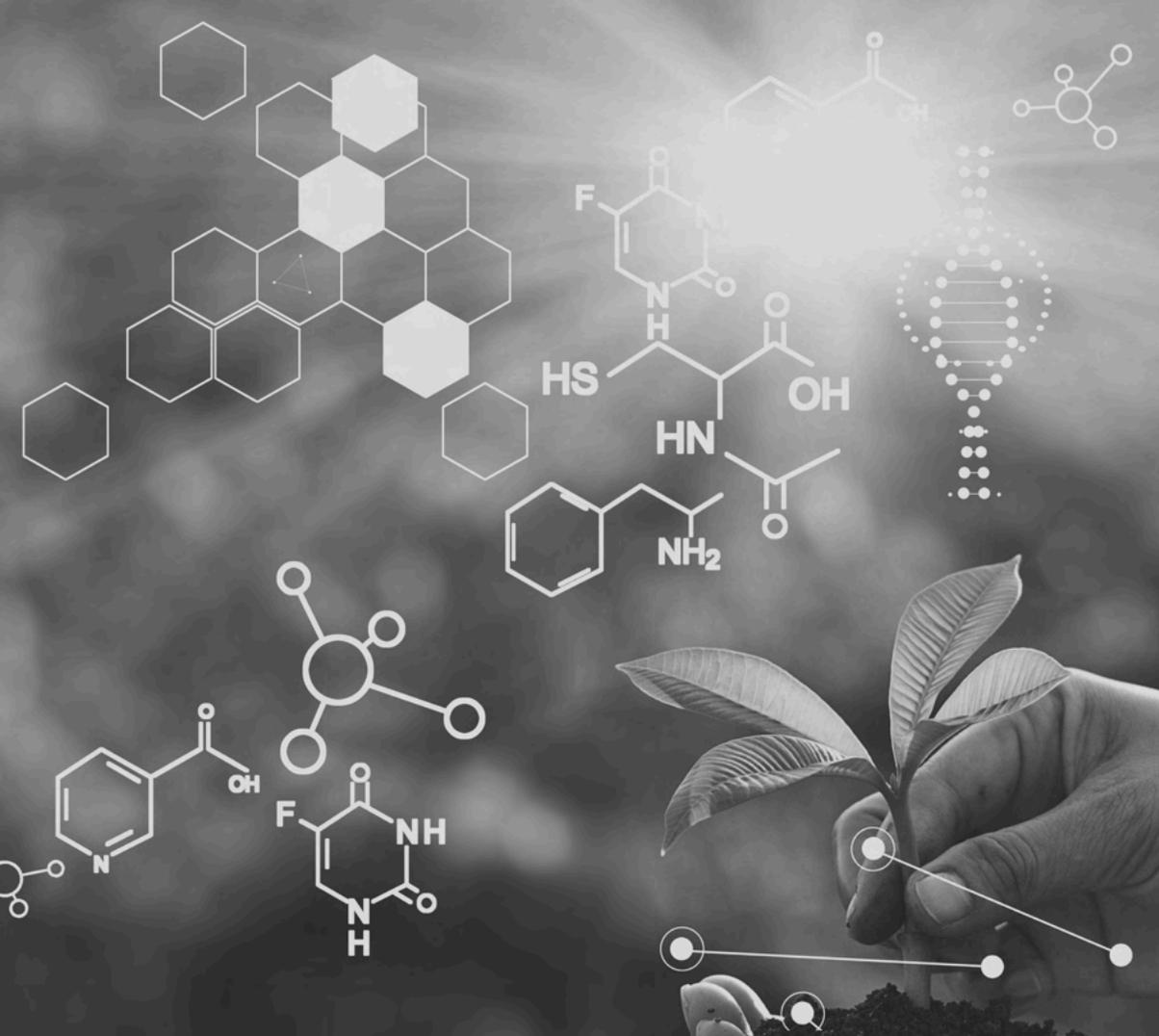
Saneamento básico 159, 166, 167

Síndrome de Rapunzel 171, 172, 173, 175

Sistema Único de Saúde 66, 68, 122, 130, 132, 167, 193, 198, 199, 200, 202, 203

## **T**

Tratamentos Antifúngicos 136

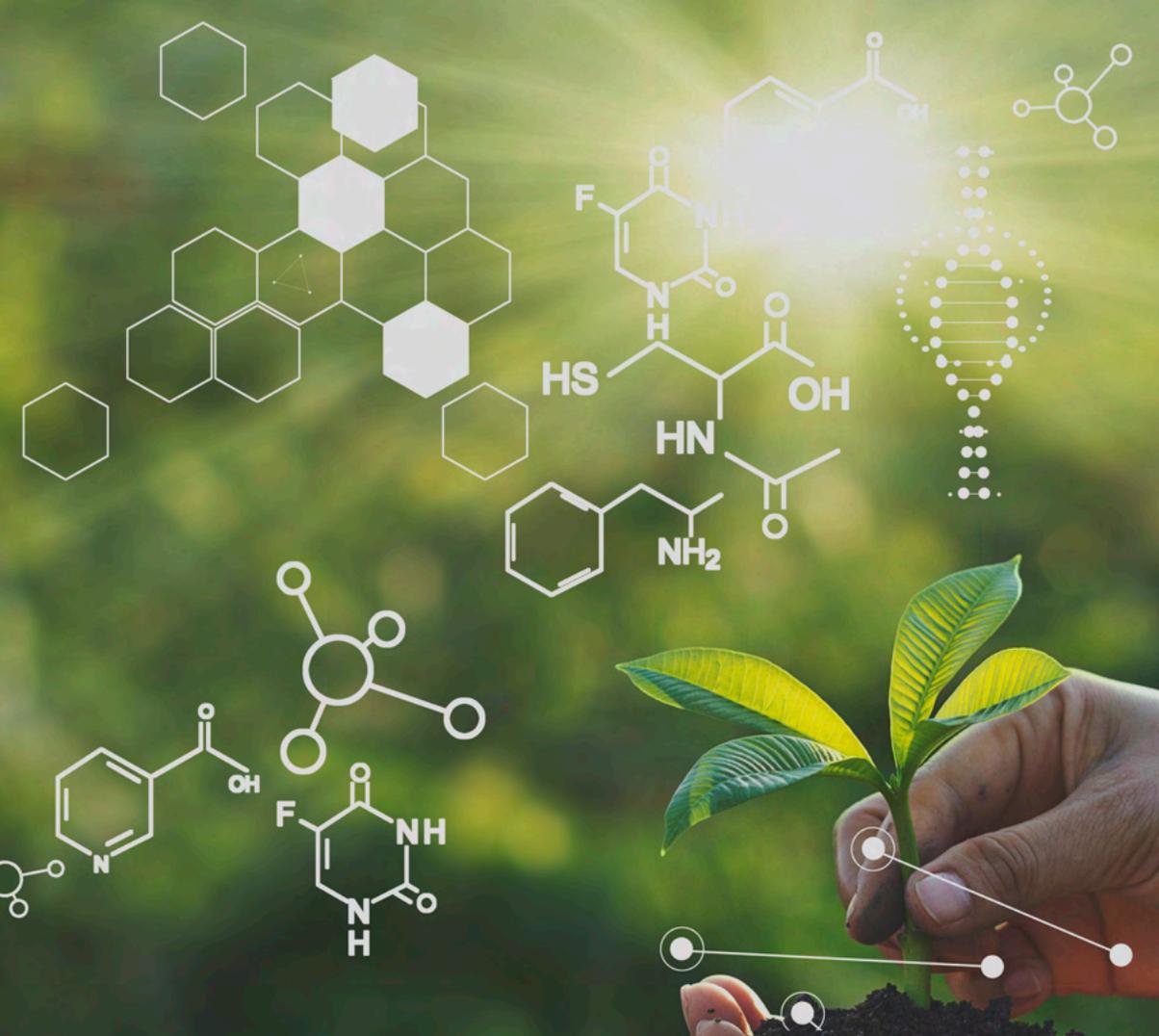


# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

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

**Atena**  
Editora  
Ano 2021



# A pesquisa em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Desafios atuais e perspectivas futuras

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

**Atena**  
Editora  
Ano 2021