

COVID-19

INFORMAÇÃO E
CUIDADO PARA
SUPERAR A CRISE



COVID-19: informação e cuidado para superar a crise.

Coordenação do projeto, Revisão e Edição da obra:

Profa. Dra. Fabiana Brandão

Capa:

Bruno Moreno M. Gomes

Ilustrações científicas:

Profa. Dra. Fabiana Brandão

Estudantes:

Adriane Torquati

Ayllana Fernandes

Beatriz Monferrari Martins

Bruno Moreno M. Gomes

Caroline Pereira de Araújo

Gabriel de Melo Amaral

Guilherme Trindade

Jefferson Brendon

Lis Shadday da Silva

Louise Mendes J. O. Silva

Docentes e profissionais da área da saúde:

Profa. Dra. Alessandra R.E.O. Xavier

Profa. Dra. Helaine Capucho

Profa. Dra. Izabel Silva

Ma. Samyra M.C. Caxito

Ms. Victor de Paula.

C873

COVID-19 : informação e cuidado para superar a crise [recurso eletrônico] / coordenação Fabiana Brandão. - Brasília : Universidade de Brasília, 2020.
237 p : il.

Inclui bibliografia.

Modo de acesso: World Wide Web.

ISBN 978-65-86503-12-8 (e-book).

1. COVID-19. 2. Coronavírus. 3. Pandemia. I. Brandão, Fabiana (coord.).

CDU 616.98:578.834

Apresentação

Olá,

Primeiramente, é um prazer ter você como leitor desta obra, espero que vocês deleitem nesta leitura!

Antes de começar a ler este livro, permita-me contar um pouco sobre este projeto.

Este E-book nasceu a partir da colaboração entre professores e estudantes voluntários da área de saúde da Universidade de Brasília (UnB) e outras instituições colaboradoras. O projeto do **E-book “COVID-19: informação e cuidado para superar a crise”** foi aprovado no Edital DEX/DPI Chamada Prospectiva de Propostas de Projetos e Ações de Pesquisa, Inovação e Extensão para o combate à COVID-19/ 2020 da UnB.

Portanto, este E-book é produto de um projeto de extensão universitária¹, que tem por finalidade compartilhar saberes científicos com a população; porém, empregando uma linguagem popular. A ideia norteadora deste projeto foi tornar a linguagem científica e acadêmica, acessível à população como um todo. A ciência é patrimônio da humanidade e entendê-la é dever das mentes inquietas, curiosas, que buscam formas de lidar com os problemas presentes e futuros.

Essa obra foi baseada nas mais recentes evidências científicas sobre a pandemia que assola o Brasil e o mundo, a COVID-19. Na atualidade, esse tema vem sendo explorado intensamente. Contudo, muito se observa acerca das falácias e mitos, e deparamos com a população perdida entre tantos fatos e pseudociência por trás destes. Assim, os estudantes que participaram na criação desta obra, contam com um espírito altruísta, juntamente com seus professores, somando forças para informar a quem desejar “beber” desta fonte de informações seguras.

O zelo e carinho na elaboração deste E-book foi tamanho, que até mesmo um capítulo dedicado as crianças foi cuidadosamente preparado, o **Capítulo 8 - Cientista Mirim**. O último capítulo deste livro foi criado pensando em trazer a ciência na linguagem de crianças a partir de 8 anos. Parece loucura ensinar uma criança assuntos como Imunologia, Biologia Molecular, Microbiologia?

Faça um *tour* pelo nosso capítulo “Cientista Mirim” e comprove o quanto as crianças são capazes de entender a ciência de forma lúdica e ao mesmo tempo profunda. Desafio você a ler para seu filho e nos enviar um *feedback*!

A melhor forma de entender sobre um assunto é estudando sobre. Todavia, cuidado! Nem tudo que se propaga em redes sociais e aplicativos de mensagens, é verdadeiro. Na verdade,

¹ Extensão universitária: <https://www.ufrb.edu.br/proext/o-que-e-extensao-universitaria>

estudos mostram que a maioria das “notícias” ou “informações” divulgadas nos App de mensagens, são fakes. Neste E-book, no entanto, os autores foram cuidadosos em estudar e checar cada informação contida aqui.

Agradecimentos

Agradeço a DEUS por inserir em nós este plano e nos capacitar para executá-lo com excelência.

Agradeço, imensuravelmente, aos estudantes: Adriane Torquati, Ayllana Fernandes, Beatriz Monferrari Martins, Bruno Moreno M. Gomes, Caroline Pereira de Araújo, Gabriel de Melo Amaral, Guilherme Trindade, Jefferson Brendon , Lis Shadday da Silva e Louise Mendes que, voluntariamente, se empenharam e deram o melhor de si para levar informação e ciência à população.

Agradeço, imensuravelmente, aos nobres colegas professores e profissionais da saúde: Dra. Alessandra Xavier, Dra. Helaine Capucho, Dra. Izabel Silva, Ma. Samyra Caxito e Ms. Victor de Paula que, voluntariamente, se prontificaram e aceitaram o convite para orientar os capítulos desta obra, conforme a expertise de cada um.

Agradeço, de modo carinhoso, a você que decidiu dedicar um tempo e aprender com este livro. Esperamos superar suas expectativas e desmistificar a ciência.

Fabiana Brandão.

Sobre os autores



Fabiana Brandão Alves Silva.

Professora Adjunto do Departamento de Farmácia, área de Análises Clínicas, Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - UnB.

Servidora pública Federal.

Membro do programa de pós-graduação em Medicina Tropical da UnB. Membro do comitê científico da Associação de Biomédicos do Distrito Federal.

Possui graduação em Biomedicina (Bacharelado) pelas Faculdades Unidas do Norte de Minas (2009). Possui **mestrado em Biologia Molecular** pela Universidade de Brasília (2010 - 2012) com ênfase em mecanismos de regulação gênica no protozoário *Trypanosoma cruzi*.

Possui **Doutorado em Biologia Molecular** pela Universidade de Brasília (2012 - 2016), com período de estudos de um ano na DUKE University - USA (2015-2016), onde se especializou em estudos sobre mecanismos de Virulência e Regulação Epigenética, Plasticidade Fenotípica de patógenos humanos como estratégia de virulência.

Possui **Pós-doutorado** pela Universidade de Brasília (2017- 2018), com foco em estudos sobre mecanismos de patogenicidade de fungos negros e da interação patógeno-hospedeiro.

Tem experiência nas áreas de **Biologia Molecular, Epigenética, Microbiologia Clínica, Parasitologia Clínica, Doenças Infecciosas e Métodos de Diagnóstico.**

A professora/pesquisadora desenvolve projetos de pesquisas nos campos:

- Doenças Infecciosas,
- Mecanismos Epigenéticos relacionados ao desenvolvimento de doenças,
- Mecanismos da interação patógeno-hospedeiro,
- Pesquisas de novas Abordagens terapêuticas.

A doutora Fabiana Brandão é apaixonada pela ciência e pela docência.



Helaine Carneiro Capucho

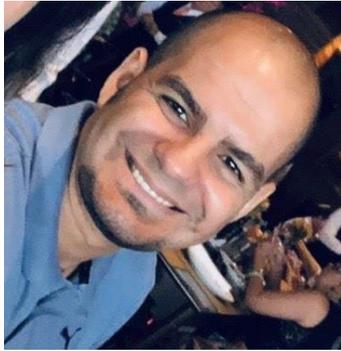
Professora Adjunta do Departamento de Farmácia, área de Gestão e Cuidado Farmacêutico, Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - UnB.

Servidora pública Federal.

Professora voluntária do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da UnB. Membro do Grupo de Interesse Especial sobre Erros de Medicação da Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP). Membro do Grupo de Trabalho sobre Farmácia Hospitalar do Conselho Federal de Farmácia. Editora Científica do site Farmácia Update. Membro do Núcleo de Avaliações de Tecnologias em Saúde da UnB.

Possui graduação em Farmácia e Farmácia Industrial pela Universidade Federal de Ouro Preto (2004). Possui mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2007).

Possui Doutorado em Ciências pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2012). É especialista em Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. Tem MBA em Marketing pela Fundação para Pesquisa e Desenvolvimento da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.



Victor de Paula.

Doutorando em Microbiologia pela UnB (2019). Mestre em Educação pela UCB (2016). Especialista em Gestão de Sala de Aula em Nível Superior pelo UNIDESC (2011) e em Análises Clínicas pelo Centro Universitário UNIEURO (2008). Bacharel em Biomedicina - CRBM 3075 pelo Centro Universitário de Brasília - UniCEUB (2007). Atualmente é professor tempo integral da área da saúde, responsável pelas disciplinas de Microbiologia geral e clínica, Imunologia, Biologia Celular e Molecular, TCC e Metodologia da Ciência dos cursos de Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia e Nutrição. É coordenador do curso de Farmácia, do Núcleo de Extensão - NEXT do UNIDESC e do curso de especialização em Análises Clínicas na mesma instituição. É membro da Comissão Própria de Avaliação (CPA), como representante do corpo docente. É

membro integrante da Coordenação do Núcleo de Inovação e Aprendizagem (NINA). Foi Microbiologista do Laboratório do Hospital Maria Auxiliadora - HMA e Responsável Técnico do laboratório (RT) substituto (2013) e Microbiologista do Hospital Regional de Santa Maria - HRSM pela empresa Biofast (2011). Tem experiência na área de Microbiologia, com ênfase em Microbiologia Clínica (Bacteriologia) e Imunologia. Na área de Educação, a ênfase de sua experiência é em Gestão acadêmica e administrativa de Instituições de Educação Superior privada.



Samyra Mara Coelho Caxito.

Enfermeira. Bacharel em Enfermagem pela Faculdade Santo Agostinho de Montes Claros/MG (2011). Mestre em Patologia Molecular pelo Programa de Pós graduação em Patologia Molecular da Universidade de Brasília - UNB (2017) e Especialista em Gestão em Saúde pela Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ (2018). Possui experiência profissional em docência, pelas instituições de ensino UNIP e IFAR, e em ambiente hospitalar. Atualmente, exerce atividade laboral na empresa AMIL/UHG, realizando gerenciamento de casos clínicos com foco voltado para a medicina baseada em evidência, e no Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGES-DF), prestando assistência de enfermagem na saúde pública.

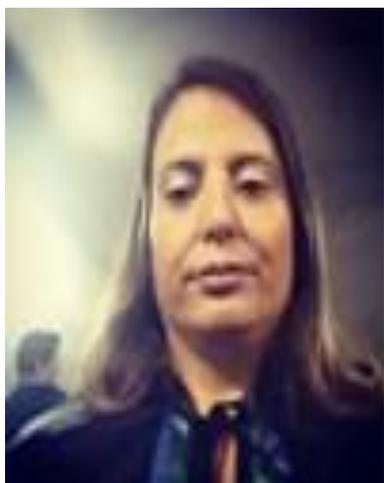


Alessandra Rejane EO Xavier.

Professora efetiva do Departamento de Fisiopatologia, Área de Microbiologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Universidade Estadual de Montes Claros- Minas Gerais. Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Goiás (1996), doutorado em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (2006) e pós-doutorado em Ciências Agrárias pela Universidade Federal de Minas Gerais (2015) com foco na identificação genética de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Como bióloga atuou no Controle de Qualidade Microbiológico da Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil. Tem experiência internacional (Dinamarca, Suíça, USA) na área de Microbiologia, com ênfase em Microbiologia Aplicada à Indústria Farmacêutica, atuando principalmente nos seguintes temas: Validação de Métodos Analíticos Microbiológicos, Escrita de Procedimentos

Operacionais Padrão, Ministração de Treinamentos em métodos analíticos microbiológicos, Qualificação de equipamentos de laboratório e Identificação de Micro-organismos por métodos tradicionais e rápidos. Possui experiência em docência no ensino superior (em metodologias tradicionais e ativas dentre as quais aprendizagem baseada em problemas), atuando principalmente em ensino e pesquisa nas áreas de Microbiologia, Parasitologia e

Biologia Molecular. Já foi membro do comitê de validação na Novo Nordisk, bem como diretora de pesquisa e membro do comitê de ética em pesquisa nas Faculdades Unidas do Norte de Minas. Foi coordenadora do laboratório de ensino de Microbiologia da Unimontes (2015 a 2017). Desde 2007 atua como docente do curso de graduação em Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros. A partir de 2011 tornou-se membro do corpo docente permanente do Mestrado e Doutorado em Biotecnologia Unimontes onde além de orientar estudantes participa como professora das disciplinas: Biologia Molecular, Microbiologia Industrial, Qualidade no Segmento Biotecnológico e Tecnologia de Produção de Proteínas Recombinantes. Foi editora chefe da Revista Unimontes Científica (2017-2018). Participou da Diretoria do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Unimontes sendo responsável pela supervisão dos laboratórios de ensino deste centro (CCBS) e implantação de Ferramentas da Qualidade no CCBS (5S/Lean/PDCA) (2015 a 2017). Conselheira do Conselho Universitário da Unimontes (CONSU) desde 2018.



Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Professora Adjunta da Universidade de Brasília, curso de Farmácia, núcleo de Análises Clínicas. Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2000), mestrado em Ciências (Fisiopatologia Experimental) pela Universidade de São Paulo (2004) e Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília (2010). Especialista em Saúde Coletiva com Ênfase em Vigilância Sanitária (PUC-GO, 2012). Atualmente é graduanda do Curso de Química (UNIP). Tem experiência nas áreas de: Genética Humana e Médica e Bioestatística; Vigilância Sanitária. Atua em projetos envolvendo polimorfismos genéticos, aspectos de Vigilância Sanitária e estudos não clínicos (testes de novos produtos em cultura de células e animais). Site do grupo de pesquisa: <https://www.patomolfce.com>



Lis Shadday.

Graduanda de Biomedicina do 6º semestre na Universidade Paulista, campus Brasília.

Estudante de iniciação científica na Universidade de Brasília onde realiza o rastreamento e identificação de fungos patogênicos isolados de fezes de pombos no Distrito Federal, no Laboratório Escola de Análises clínicas da FS-UnB.



Beatriz

Estudante de graduação no 3º semestre de Farmácia, Faculdade de Saúde – Universidade de Brasília – UnB.

Experiência como monitora da disciplina de Biologia Estrutural dos Tecidos (2019) e no Projeto Saúde Integral – UnB (2019). Estagiária no Laboratório de Microbiologia Clínica – Uleg/FS – UnB e trabalha com microrganismos patogênicos.



Bruno Moreno.

Estudante graduando o 8º semestre de Biomedicina na Universidade Paulista UNIP-DF com experiência nas áreas de Citopatologia, Anatomia Patológica, Microbiologia e cursando o último período em Técnico em Necropsia.

Estagiário no Laboratório de Microbiologia Clínica na Uleg/FS - UnB pesquisando fungos patogênicos e, atualmente, em estágio relacionado a COVID-19.



Adriane Torquati

Estudante de Biomedicina na Universidade Paulista (UNIP) graduando o 6º período (2018), atualmente aluna de iniciação científica da Universidade Paulista (2019), com o projeto voltado para avaliação fitoquímica de plantas medicinais nativas do cerrado brasileiro e América do Norte (Barbatimão e Hamamélis), e seus benefícios farmacológicos, e com o projeto: Rastreamento e Identificação de leveduras patogênicas isoladas em fezes de pombos (Columba livia) no Distrito Federal - UnB (Universidade de Brasília)



Guilherme G. Trindade.

Graduado em Farmácia pela Universidade Paulista (UNIP). Possui experiência como Professor em nível profissionalizante, assistência farmacêutica, e também farmácia hospitalar. Já foi estagiário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no setor de coordenação da Farmacopéia Brasileira. Atualmente se dedica a pesquisa e publicação, investigando viroses, e também responsável pela criação do conteúdo de cursos online voltados para a área da farmácia.



Caroline Pereira de Araújo

Acadêmica em Biomedicina na Universidade Paulista (UNIP), graduando o 6º período (2018).

Integrante atual do grupo de pesquisa em uma linha de estudo epigenética/ fungos patogênicos no ambiente - Universidade de Brasília (UNB) e aluna de Iniciação Científica (PIBIC) na Universidade de Brasília, com o projeto: Rastreamento e identificação de fungos patogênicos isolados de fezes de pombos no Distrito Federal (2019) no Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica na Uleg/FS - UnB.



Ayllana Fernandes

Estudante graduanda do 2º semestre de Farmácia, Faculdade de Saúde – Universidade de Brasília – UnB.

Experiência como monitora da disciplina de Elementos de Anatomia. Estagiária no Laboratório de Microbiologia Clínica – Uleg/FS – UnB e trabalha com microrganismos patogênicos.



Jefferson Brendon

Estudante de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Biologia Microbiana – Universidade de Brasília – UnB.

Graduado em Biomedicina (Bacharelado) pela Universidade Paulista (UNIP) (2015-2019) com trabalho de conclusão voltado para a área de microbiologia.

Possui experiência nas áreas de Análises Clínicas pelo Laboratório Escola de Biomedicina da UNIP; em testagem e identificação de infecções sexualmente transmissíveis; em microbiologia clínica e Parasitologia. Atuou como estagiário no setor de Microbiologia da empresa Diagnósticos da

América SA - DASA.

Atualmente trabalha com pesquisa voltada para as áreas de:

- Microrganismos endofíticos;
- Potencial biotecnológico e industrial de leveduras endofíticas;
- Parasitologia;
- Elaboração de textos científicos relacionados ao SARS-CoV-2 e a COVID-19.



Gabriel de melo Amaral

Estudante graduando do 8º semestre de farmácia, centro universitário de desenvolvimento do centro oeste (UNIDESC), participante do grupo de pesquisa GEPNOTEC.



Louise Mendes J. O. Silva

Graduanda do 10º semestre em Farmácia na Faculdade de Ciências da Saúde/FS - Universidade de Brasília.

Trabalho de conclusão de curso em neurofisiologia com neurotoxinas voltadas à epilepsia. Iniciação Científica (PIBIC 2019/2020) com *Candida* sp. e *Lactobacillus* sp. focado na morfologia e novas abordagens terapêuticas para candidíase no Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica na Uleg/FS. Estagiária no setor de Microbiologia no Laboratório Sabin.

Índice

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Capítulo 1: <i>Let's talk a little about Science!</i> | 21 |
| <i>Ciência: como entendê-la?</i> | 22 |
| <i>O cientista é alguém que se reinventa e supera.</i> | 27 |
| Capítulo 2: <i>Vírus: o que são e como causam doenças.</i> | 32 |
| <i>Uma breve história sobre evolução!</i> | 33 |
| <i>O que são “germes”?</i> | 37 |
| <i>Afinal, o que são vírus?</i> | 39 |
| <i>E o novo coronavírus?</i> | 47 |
| <i>Como o novo coronavírus infecta as células?</i> | 49 |
| <i>“A chave e a fechadura”</i> | 49 |
| <i>COVID-19: uma doença complexa!</i> | 51 |
| <i>COVID-19 no Brasil e no mundo.</i> | 55 |
| Capítulo 3: <i>Coronavírus em animais</i> | 60 |
| <i>Poderia o SARS-CoV-2 infectar animais domésticos?</i> | 61 |
| Capítulo 4: <i>Dos medicamentos às vacinas: o que descobrimos até aqui.</i> | 67 |
| <i>Vamos falar sobre Medicamentos?</i> | 68 |
| <i>Estudo pré-clínico Vs. Estudo clínico</i> | 69 |

| | |
|--|-------------------|
| <i>Aminoquinolonas – Cloroquina e Hidroxicloroquina + Azitromicina (antibiótico) ..</i> | <i>77</i> |
| <i>Medicamentos Antivirais.....</i> | <i>80</i> |
| <i>Glicocorticóides</i> | <i>82</i> |
| <i>Medicamentos Antiparasitários.....</i> | <i>83</i> |
| <i>Anticorpos Monoclonais.....</i> | <i>85</i> |
| <i>Plasma Convalescente – seria uma alternativa terapêutica para COVID-19?</i> | <i>87</i> |
| <i>Vacinas – o que você precisa saber.....</i> | <i>91</i> |
| <i>Capítulo 5: Vamos falar sobre Diagnóstico.....</i> | <i>97</i> |
| <i>Uma breve história sobre diagnóstico!.....</i> | <i>98</i> |
| <i>COVID-19: desvendando o diagnóstico!.....</i> | <i>100</i> |
| <i>Compreendendo o teste rápido para COVID-19.....</i> | <i>104</i> |
| <i>Uma “pitadinha” de Biologia Molecular para leigos.....</i> | <i>110</i> |
| <i>Entendendo a técnica de Biologia Molecular, PCR.....</i> | <i>115</i> |
| <i>RT-PCR (Real Time – Polymerase Chain Reaction) no diagnóstico da COVID-19</i> | <i>126</i> |
| <i>Capítulo 6: Cuidando de mim eu cuido de todos!</i> | <i>133</i> |
| <i>Regras básicas para o novo convívio social.</i> | <i>134</i> |
| <i>Começando pelas mãos, vamos aprender a higienizar da maneira correta e vamos dar umas dicas para manter as mãos limpas!</i> | <i>135</i> |
| <i>Lavagem das mãos Infantil.....</i> | <i>137</i> |
| <i>Por que o sabão e o álcool são tão eficientes contra o coronavírus?.....</i> | <i>137</i> |

| | |
|--|------------|
| <i>Para mais Informações</i> | 139 |
| <i>Vamos conversar um pouco sobre as máscaras agora? Qual máscara eu devo usar? Essa máscara N95 é a única que protege de verdade?</i> | 139 |
| <i>Então, qual máscara eu devo usar?</i> | 141 |
| <i>Como devo higienizar minha máscara?</i> | 144 |
| <i>Para saber mais informações sobre o uso e os cuidados com sua máscara:</i> | 144 |
| <i>Por que é recomendado cobrir a boca com o braço ao tossir e espirrar?</i> | 145 |
| <i>Aqui vão dois vídeos que podem te ajudar a entender essa questão</i> | 145 |
| <i>Está apresentando sintomas da COVID-19? Não entre em pânico, avalie sua situação antes de qualquer situação.</i> | 145 |
| <i>É gestante e está preocupada com seu bebê?</i> | 146 |
| <i>Sou gestante ou lactante, meu bebê está seguro?</i> | 149 |
| <i>Mais informações sobre a COVID-19 na gestação:</i> | 150 |
| <i>Como manter seus filhos seguros durante a pandemia?</i> | 150 |
| <i>Quais canais de atendimento sobre o coronavírus estão disponíveis?</i> | 151 |
| <i>Capítulo 7: Mitos e Verdades sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19.</i> | 155 |
| <i>1 - De onde vem o nome “Coronavírus”?</i> | 156 |
| <i>2 - É verdade que existem vários tipos de Coronavírus (o novo coronavírus)?</i> | 156 |
| <i>3- O novo Coronavírus foi criado em laboratório?</i> | 157 |
| <i>4 - O Coronavírus (SAR-CoV-2) causador da COVID-19 é diferente do SARS?</i> | 157 |
| <i>5 - Quem é mais suscetível a desenvolver a forma grave da COVID-19???</i> | 158 |

| | |
|--|-----|
| 6 - Pessoas que NÃO estão nos grupos de riscos podem vir a desenvolver Síndromes de insuficiência respiratória quando contraem o Coronavírus?..... | 158 |
| 7 - É verdade que pessoas do grupo sanguíneo “A” tem maior chances de evoluírem para óbito caso tenham COVID-19?..... | 158 |
| 7 - É verdade que homens têm maior chance de se infectar e desenvolverem a forma grave da COVID-19 quando comparado com as mulheres?..... | 159 |
| 8 - É verdade que fumantes apresentam maiores chances de desenvolverem a COVID-19 na sua forma grave? | 160 |
| 9 - Crianças podem pegar o Coronavírus e evoluírem para o quadro grave da doença? | 161 |
| 10 - O que é a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e quem está mais suscetível?..... | 162 |
| 11 - Após a infecção pelo Coronavírus, quanto tempo demora para o aparecimento dos sintomas?..... | 163 |
| 12 - Pacientes assintomáticos podem transmitir o novo Coronavírus ? | 164 |
| 13 - Quais são os sintomas da COVID-19?..... | 165 |
| 14 - Perda de paladar e/ou perda de olfato podem ser sintomas da COVID-19? | 165 |
| 15 - Os sintomas dos adultos infectados com o coronavírus são diferentes dos apresentados pelas crianças?..... | 165 |
| 16 - Como o Coronavírus se espalha?..... | 166 |
| 17 - Posso ser contaminado com o Coronavírus após consumir alimentos infectados com esse vírus?..... | 167 |

| | |
|---|-----|
| 18 - Mosquitos, como o <i>Aedes aegypti</i> (mosquito da dengue), pode transmitir o Coronavírus através da picada?..... | 168 |
| 19 - Posso pegar Coronavírus através de correspondências do correio, como embalagens, caixas e outros?..... | 169 |
| 20 - O Coronavírus pode sobreviver nas superfícies ?..... | 170 |
| 21 - Por quanto tempo o Coronavírus pode sobreviver em superfícies plásticas, de aço e papelão?..... | 171 |
| 22 - É verdade que o Coronavírus pode ser transmitido pelo ar?..... | 172 |
| 23 - Com o fim do inverno e a chegada do clima quente a taxa de transmissão do Coronavírus irá diminuir?..... | 173 |
| 24 - É verdade que o novo Coronavírus pode ser transmitido através do sexo?..... | 174 |
| 25 - É verdade que o novo Coronavírus pode ser transmitido através das fezes?..... | 174 |
| 26 - Por que devemos usar máscaras, estas realmente protegem?..... | 174 |
| 27 - Qual a diferença da máscara cirúrgica, máscara comum de tecidos e máscara n95?..... | 175 |
| 28 - Posso utilizar máscara de tecido de fabricação caseira?..... | 176 |
| 29 - Quantas máscaras devo ter e de quanto em quanto tempo devo trocar de máscara?..... | 177 |
| 30 - Quando devo trocar a máscara de tecido e como devo lavá-la após o uso?..... | 178 |
| 31 - Posso compartilhar a minha máscara?..... | 179 |

| | |
|---|-----|
| 32 - Quando, como e aonde devo descartar a máscara após o comprometimento da sua função? | 179 |
| 33 - As crianças podem usar máscara? | 180 |
| 34 - Meu filho pode sair com os seus amigos? | 180 |
| 35 - Crianças podem visitar seus avós? | 181 |
| 36 - Quais são os sinais que indicam que alguém deve se isolar e quando o auto isolamento pode terminar? | 182 |
| 38 - Devo continuar cuidando das minhas outras condições médicas no isolamento social ou caso esteja com COVID-19? | 183 |
| 39 - Eu posso doar sangue? | 184 |
| 40 - Posso levar o meu cão para passear? | 186 |
| 41 - Qual o método mais eficaz para higienização das mãos, lavá-las com água e sabão ou usar álcool em gel? | 187 |
| 42 - Posso utilizar bebidas alcoólicas e ou outros produtos que contenham álcool para a higienização das mão? | 188 |
| 43 - Posso ingerir/injetar ou tomar banho com desinfetante, água sanitária ou álcool para não contrair o Coronavírus? | 189 |
| 44 - Posso misturar álcool 70% e gel de cabelo para produzir álcool em gel? | 189 |
| 45 - Se eu tiver álcool 46° e um 96° consigo obter dessa..... | 190 |
| mistura álcool 70%? | 190 |
| 46 - Qual a diferença entre limpeza e desinfecção? | 190 |
| 47 - A limpeza é eficaz contra o Coronavírus? | 191 |

| | |
|---|------------|
| 48 - O que é limpeza de rotina e com que frequência devo realizá-la? | 191 |
| 49 - Quais tipos de desinfetantes posso usar para desinfecção do ambiente, de superfícies de móveis, maçanetas, corrimão, interruptores de luz e etc? | 192 |
| 50 - Posso misturar desinfetantes para ter um melhor efeito na desinfecção de superfícies? | 193 |
| 51 - As calçadas devem ser desinfetadas? | 193 |
| 52 - Quanto tempo a memória imunológica contra o SAR-CoV-2 dura? | 194 |
| 53 - O que é imunidade de rebanho e como ela pode ser atingida? | 195 |
| Capítulo dedicado às crianças | 200 |
| Capítulo 8: Cientista Mirim | 200 |



Vamos falar sobre Diagnóstico.

Como saber se estou infectado.



Testou positivo
para COVID-19

*Autores: Caroline Pereira, Adriane Torquati, Dra. Fabiana Brandão
& Dra. Alessandra E. O Xavier*

Capítulo 5: Vamos falar sobre Diagnóstico

"O que o corpo não diz, o diagnóstico revela."

Adriane Torquati.

*Autores: Caroline Pereira, Adriane Torquati, Dra. Fabiana Brandão
& Dra. Alessandra E. O. Xavier.*

Nota dos autores:

*Neste capítulo iremos abordar as principais metodologias de triagem e diagnóstico da COVID-19. Falaremos particularmente sobre os Testes Rápidos e Testes Moleculares como RT-PCR. A identificação de anticorpos e material genético do SARS-CoV-2 serão o "ponto-chave" na discussão acerca do diagnóstico. Iremos salientar a **importância do rastreio e diagnóstico**, bem como elucidar o período de incubação no qual o vírus se encontra, tornando o indivíduo assintomático, além de abordar novos métodos que estão sendo desenvolvidos.*

Mas não pense que será apenas isso, direto ao ponto. Não será assim! Queremos que cada leitor realmente entenda como são realizados os diagnósticos. Para que você entenda a complexidade desses métodos de diagnósticos, iremos conduzir você leitor, a uma jornada muito interessante sobre alguns aspectos da Biologia Molecular e Imunologia. Calma! Não será complexo e muito provavelmente você irá se interessar mais!

Uma breve história sobre diagnóstico!

De acordo com o dicionário eletrônico Infopédia³⁶, a palavra diagnóstico vem do grego *diagnostikós*, e quer dizer “ser capaz de discernir “. Na medicina este termo também se refere ao conjunto de elementos que permite determinar a existência de uma doença. Logo, podemos inferir que é por meio do diagnóstico que “enxergamos” as doenças e desvendamos seus agentes.

- *Na linha do tempo: história do diagnóstico.*

O registro mais antigo relacionado à medicina, foi encontrado na Mesopotâmia há 4000 anos a.C., o Código de Hamurabi que pertence ao Artigo 215:

Se o médico faz uma operação grande ou cura um olho doente, ele receberá dez shekels de prata, se o paciente é um homem livre, ele pagará cinco shekels, se ele é um escravo, então seu proprietário pagará dois shekels em seu benefício. Mas se o paciente perder sua vida ou um olho na operação, então as mãos do médico serão cortadas (TUBINO; ALVES, 2009).

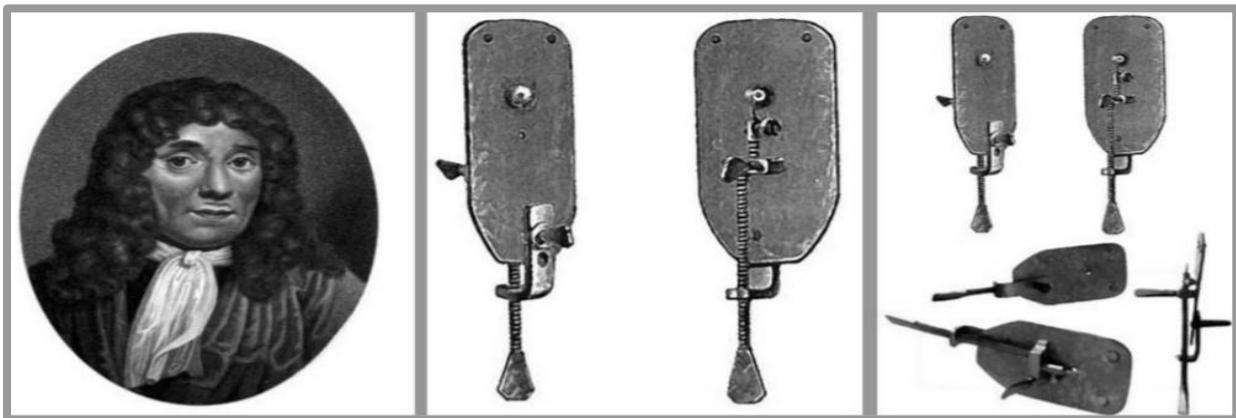
Logo após os primeiros achados, foram encontrados no Egito papiros médicos (escrituras médicas) de 1553-1550 a.C., onde os egípcios consideravam a respiração a função vital mais importante do corpo humano. Foi também no Egito que surgiu o uso da letra “R” utilizada no início das receitas, devido a crença solidificada através da mitologia do olho de Hórus no qual sua forma lembra a letra “R”.

Em 440-370 a.C., já eram realizados exames físicos como: ausculta pulmonar, exames vaginais e de outras cavidades, mas foi no século XVIII que o médico austríaco Josef Leopold Auenbrugger enriqueceu a metodologia do exame com o método de percussão no tórax onde identificava a condição dos órgãos através da variação do som, possibilitando um aperfeiçoamento no diagnóstico.

³⁶ Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/diagn%C3%B3stico>. Acesso em: 20/07/2020.

Um das principais descobertas para a contribuição do diagnóstico laboratorial, foi a criação do microscópio em 1674 por Antony van Leeuwenhoek (**Figura 26**), observando pela primeira vez a estrutura de bactérias, espermatozoides e hemácias. Contudo, somente em 1839 botânico Matthias Jacob Schleiden (1804-1841) e o zoólogo e fisiologista Theodor Schwann (1810-1882), relacionou a célula como unidade fundamental da vida. Essa invenção foi primordial e possibilita a identificação de micro-organismos e diversas patologias até os dias de hoje.

Figura 26: Primeiro microscópio da história inventado por Antony Van Leeuwenhoek.



Fonte:³⁷. Acesso em: 22/07/2020.

- *A evolução do diagnóstico:*

O avanço científico e tecnológico através de abordagens genômicas e proteômicas, tem proporcionado a identificação de patógenos em nível de espécie de amostras clínicas. Metodologias baseadas na detecção de antígenos e ou anticorpos também são úteis como ferramentas laboratoriais para identificação indireta de patógenos. Dentre as técnicas e ensaios laboratoriais recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no âmbito da COVID-19 estão³⁸:

→ Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em tempo real (RT-PCR);

³⁷ Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpml/v45n2/v45n2a01.pdf>. Acesso em 29/07/2020.

³⁸ Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>. Acesso em 29/07/2020

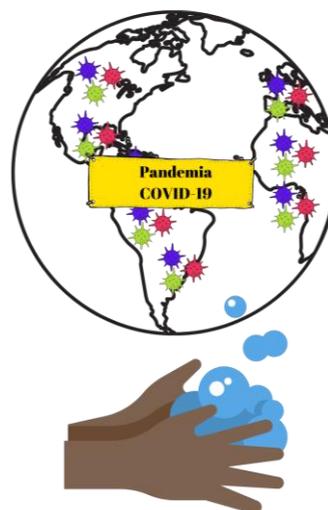
- Testes sorológicos;
- Sequenciamento viral.

Apesar do método padrão ouro para detecção do SARS-CoV-2 ser a detecção direta do RNA viral em amostras clínicas, a detecção de **anticorpos IgA, IgM ou IgG** pode auxiliar na triagem ou rastreio do vírus.

COVID-19: desvendando o diagnóstico!

Com o surgimento da pandemia causada pelo novo Coronavírus, o SARS-CoV-2 (para mais detalhes leia [capítulo 2](#)), o mundo está alarmado e receoso. A doença **COVID-19** se desenvolve basicamente de duas formas:

- **Sintomáticas:** os sintomas se assemelham a outras doenças respiratórias - febre, tosse, dispneia (falta de ar), ageusia (perda total ou parcial do paladar), transtorno quimiossensor (ausência de olfato e paladar combinados), mialgia (dor muscular), alteração do sistema digestório, confusão mental, e o mais alarmante é a evolução para insuficiência respiratória grave, que exige ao infectado o uso de aparelhos respiradores (esclarecimentos acerca de como proceder neste caso, leia o [capítulo 6](#)).
- **Assintomáticas:** pode haver ausência de sintomas, ou manifestá-los de forma branda.



Assim, surge um grande desafio para o diagnóstico do tipo clínico das doenças, que é baseado nos sintomas do paciente, observados pelo médico ou enfermeiro durante anamnese (consulta). Contudo, se esses sintomas podem ser confundidos com outras doenças, ou o indivíduo pode não manifestar nada, **como saber se estou infectado?**

Com os avanços das ciências biomédicas, o diagnóstico também avançou muito ao longo das décadas. Atualmente, é possível usar diferentes ferramentas laboratoriais,

conduzidas por especialistas da área de Análises Clínicas, para diagnosticar as mais diferentes doenças.

Essas ferramentas abrangem desde moléculas produzidas pelo corpo do paciente doente, como os anticorpos, à moléculas secretadas ou parte do micro-organismo causador da enfermidade, como no caso do novo coronavírus, o seu material genético, o RNA. Sobre essa temática iremos discutir mais adiante.

O diagnóstico para a COVID-19 depende da investigação detalhada do histórico do paciente (clínico), do contexto epidemiológico (local onde se encontra o paciente), do exame físico, que conforme discutido acima não é preciso, e o diagnóstico laboratorial que é o tipo de diagnóstico capaz de confirmar a suspeita.

No diagnóstico laboratorial da COVID-19, emprega-se³⁹:

exames sorológicos (princípios imunológicos - antígenos e anticorpos):

- testes rápidos (veja adiante),
- ELISA (ensaio imunoenzimático),
- Imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA);

exames moleculares (material genético RNA ou DNA):

- Técnicas de RT-PCR em tempo real,
- Sequenciamento parcial ou total do genoma viral.

O Ministério da Saúde relata que o diagnóstico clínico da COVID-19, depende da avaliação clínico-epidemiológica e do exame físico do paciente. No qual, o quadro inicial da COVID-19 pode ser caracterizado como Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS) e Síndrome Gripal”.⁴⁰ Entretanto, o diagnóstico considerado “padrão ouro” ou mesmo entendido como prova “cabal” emprega os métodos moleculares, como RT-PCR⁵ que será discutido adiante.

Muito embora o método “padrão ouro” para identificação do SARS-CoV-2, seja a detecção direta do RNA viral em amostras clínicas pela técnica de RT-PCR, a detecção de anticorpos IgA, IgM ou IgG tem seu valor. Os testes rápidos empregados os métodos sorológicos podem auxiliar na triagem ou rastreamento de indivíduos infectados.

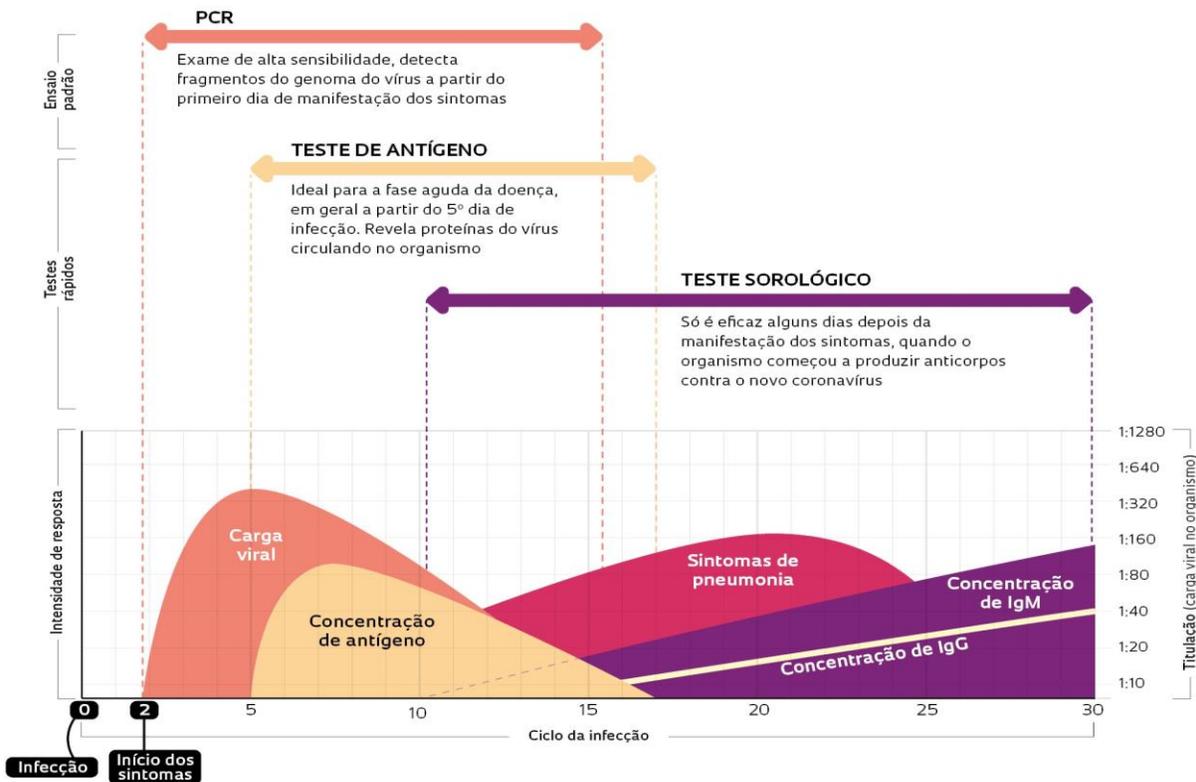
³⁹ Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>. Acesso em 29/07/2020.

⁴⁰ Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/diagnostico-clinico-e-laboratorial>. Acesso em 29/07/2020.

A verdade é que cada método de diagnóstico possui suas vantagens e desvantagens, e cabe a equipe de saúde, bem como ao analista clínico, conhecer bem o conceito, procedimento e técnica de cada método para a tomada de decisão mais assertiva, levando em conta o tempo de coleta e análise. Fora de contexto, o diagnóstico da COVID-19, bem como de outras doenças, pode acusar falso negativo. E sem o estudo adequado, pode-se interpretar erroneamente o falso positivo em pacientes que já tiveram a doença, mas ainda apresentam anticorpos do tipo IgG.

Vamos entender o intervalo de tempo para escolha de cada teste, observando a figura a seguir (**Figura 27**).

Figura 27: Gráfico do intervalo de tempo e método de diagnóstico empregado para diagnóstico e/ou rastreio da COVID-19.



Fonte: ECO DIAGNÓSTICA, UTILIZANDO COMO REFERÊNCIA O ARTIGO CELLULAR IMMUNE RESPONSES TO SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS (SARS-COV) INFECTION IN SENESCENT BALB/C MICE: CD4+ T CELLS ARE IMPORTANT IN CONTROL OF SARS-COV INFECTION

Fonte: ⁴¹

Os testes moleculares como a PCR, permitem identificar o material genético do vírus ainda no início da doença, a partir dia 2º ao 15º dia. Já os testes sorológicos permitem identificar a presença de anticorpos contra o SARS-CoV-2, que são produzidos a partir do 10º dia (o que denominamos janela imunológica) até o 30º dias pós infecção (paciente já não apresenta mais os sintomas, porém os anticorpos se mantêm presentes) (**Figura 27**) (JACOBSON; SHAH; CHANG, 2020). Há literaturas que relatam a conversão de anticorpos de IgM para IgG a partir do 6º dia, atingindo um platô no 19º dia (LONG *et al.*, 2020). na verdade, a fase de janela imunológica pode variar de pessoa a pessoa.⁴² Os anticorpos da

⁴¹ Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/a-importancia-de-testar-em-larga-escala/>. Acesso em: 22/07/2020.

⁴² Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html>. Acesso em: 29/07/2020.

classe IgG podem durar meses, ou até anos no organismo da pessoa exposta. Porém, a longevidade dos anticorpos de memória contra SARS-CoV-2 é ainda questionável na literatura científica, e parece ter relação com a gravidade da doença (SEOW *et al.*, 2020).

Compreendendo o teste rápido para COVID-19



Os testes imunológicos foram desenvolvidos para dar ao paciente uma resposta emergencial sobre sua atual condição de sorologia de determinada doença, e é utilizado como meio de triagem, separando os indivíduos em grupos de doentes e não doentes. São chamados de “testes rápidos” devido o tempo entre a realização da análise e interpretação do resultado que variam entre 10 a 30 min.

Existem inúmeros fabricantes que realizam a produção dos testes rápidos, contudo, apesar da semelhança no processo, cada teste possui suas particularidades e isso gera variabilidade no custo, e na capacidade do teste de produzir resultados específicos.

O método empregado nos testes rápidos para o diagnóstico da COVID-19 é a imunocromatografia (**Figura 28**), uma técnica que produz “cor” a partir da reação química⁴³ entre antígeno (substância estranha ao organismo) e anticorpos (moléculas de defesa produzida a partir do leucócito, Linfócito B - [leia Capítulo 8 - Cientista Mirim](#), para melhor compreender).

Ainda sobre os anticorpos, vale destacar que são imunoglobulinas produzidas pelo organismo, que fazem parte do sistema imunológico adaptativo; são capazes de se ligar a “antígenos” oriundos de micro-organismos invasores (vírus, bactérias, fungos, protozoários, helmintos, etc.) e, ainda, em alguns casos são capazes de reconhecer células tumorais (RUITER; FLEUREN; WARNAAR, 2012).

⁴³ Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Perguntas+e+respostas+-+testes+para+Covid-19.pdf/9fe182c3-859b-475f-ac9f-7d2a758e48e7>. Acesso em: 29/07/2020.

As principais classes de anticorpos (Ac) são: IgG (Ac de fase crônica ou memória), IgA (Ac de mucosa), IgM (Ac de fase aguda). Na presença dos vírus, ou mesmo em outras doenças infecciosas, os anticorpos das classes IgA e IgM são as primeiras imunoglobulinas a serem produzidas e sinalizam uma infecção recente.

A técnica de imunocromatografia utiliza amostras de soro e plasma, que são separados por meio da diferença de densidade induzida com auxílio da centrífuga, ou sangue total para detecção do vírus por meio das imunoglobulinas IgM e IgG. É necessário a realização do teste após em média oito dias do aparecimento dos sintomas do COVID-19 (**Figura 27**), pois deve-se assegurar que haverá anticorpos suficientes no organismo que possam ser detectados por essa metodologia.⁸



Figura 28: Etapas da realização dos testes rápidos.



Fonte: Pereira & Torquati, 2020.

O teste é composto por um suporte que contém uma membrana de nitrocelulose, duas linhas de teste (linha G e M), linha controle (C) e uma área (S), para colocação da amostra e reagentes para o teste.

A linha G é pré-revestida com IgG anti-humano de camundongo para detecção de IgG anti-COVID-19, a **linha M** é pré-revestida com IgM anti-humano de camundongo para

detecção de IgM anti-COVID-19 e a **linha C** é revestida de IgG de cabra anti-camundongo (essa linha deve sempre aparecer para mostrar que o teste funcionou corretamente, não indica doença, é apenas um controle interno do método).

A amostra é dispensada no poço designado por “S” e migra por capilaridade ao longo da membrana de nitrocelulose, onde uma partícula de ouro “antígeno-coloidal recombinante” reagirá com os anticorpos específicos para SARS-CoV-2, se estes estiverem presente na amostra. Como adição de um reagente tampão (revelador da reação), formará um complexo antígeno-anticorpo.

Os anticorpos migram ao longo da membrana e ligam-se aos anti-anticorpos fixados na janela de leitura, na área das linhas G e M, formando uma linha vermelha, visível na membrana. Se houver ausência de linha na região C (controle), o teste **não pode ser considerado válido**; se houver linha somente na região de controle é **não reagente**, portanto, testagem negativa para COVID-19; se houver linha em ambas as regiões M/G e C, é **considerado reagente**, portanto, é testagem positiva para COVID-19 (**Figura 29**).

Quer saber mais sobre teste rápido?

[Clica aqui!](#)

Figura 29: Como é realizado a leitura de resultados dos testes rápidos: negativo e positivo, frente a diversos cenários da infecção.



Fonte: Pereira & Torquati, 2020.

Os testes rápidos (TRs) para COVID-19 ainda informam em qual fase da doença o paciente encontra-se. A presença de IgM para fase aguda, de IgG informando memória imunológica e não fase crônica, pois essa doença **não tem fase crônica**.

A especificidade citada para os anticorpos do tipo IgM varia, dependendo do kit, entre 94% a 98%, de acordo com os fabricantes. Para os anticorpos do tipo IgG, observou-se uma oscilação entre 97% e 98%. A sensibilidade para os anticorpos IgM variou entre 85% e 90% e para os anticorpos do tipo IgG entre 95% e 100%.⁴⁴

- *Interpretando os Resultados:*

Resultado NEGATIVO: IgM (-) negativo e IgG (-) negativo, o indivíduo não teve contato com vírus, ou seja, ela não se encontra doente. Contudo, o teste tem uma probabilidade significativa de apresentar um falso negativo, pois o paciente pode estar no período de janela imunológica (ainda não produziu os anticorpos) deste modo, não detectado

⁴⁴ Disponível em: [Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19](#). Acesso em: 22/07/2020.

pelo teste. É aconselhável refazer o teste após 15 dias para confirmação do resultado (**Figura 30**).

Resultados POSITIVOS: Esse resultado pode apresentar cenários diferentes, e a explicação está diretamente relacionada ao tempo de infecção (**Figura 30**), veja a seguir:

- IgM (+) **positivo** e IgG (-) **negativo**, a infecção encontra-se na fase aguda e/ou em evolução, significando que a carga viral está aumentando de acordo com a replicação viral, o organismo do paciente apresenta uma alta quantidade de IgM;
- IgM (+) **positivo** e IgG (+) **positivo**, a infecção encontra-se na fase aguda ativa da doença, contudo a infecção pode apresenta declínio, significando que o sistema imunológico do paciente está “conseguindo combater” o vírus, nessa fase o paciente não pode transmitir o SARS-CoV-2 e pode está criando uma proteção ao vírus;
- IgM (-) **negativo** e IgG (+) **positivo**, essa fase informa a “virada imunológica” ou “memória imunológica”, o paciente já se encontra curado, ou seja, ele já foi infectado e agora pode apresentar imunidade contra o vírus.

Figura 30: Modelos de resultados inválidos dos testes rápidos.



Fonte: Pereira & Torquati, 2020.

O teste rápido é considerado um teste de triagem ou rastreio, que permite investigar de forma rápida a população, os prováveis casos de infecção. O rastreio auxilia na tomada de decisão frente ao isolamento social do indivíduo, e permite que o núcleo familiar que este se encontra também possa ser rastreado, evitando uma disseminação ainda maior da doença. O ideal seria testar toda a população por meio de teste rápido.

Embora o teste rápido (TR) ofereça vantagens, como rastreio citado acima, sempre que o resultado for positivo é necessário a realização de um teste confirmatório, com maior sensibilidade (capaz de detecção mesmo de pouquíssimos vírus presentes e não depende dos anticorpos, a pesquisa é pelo vírus) e mais especificidade (busca “exclusivamente” pelo alvo, não confunde com outros vírus). O diagnóstico "padrão ouro" para é o teste molecular RT-PCR em tempo real que será abordado adiante neste capítulo. ⁴⁵

A realização adequada do TR é indicada quando há um possível paciente contaminado, que apresenta sintomatologia característica da COVID-19, ou que se apresentou anteriormente como um caso suspeito, e possivelmente pode ter gerado anticorpos de memória (IgG) no organismo. Também se recomenda a realização do exame, indivíduos do grupo de risco especialmente idosos, diabéticos, pacientes com doença cardíacas e pacientes que possuem, síndromes respiratórias. Em casos de pessoas que tiveram contato prévio com infectados, como por exemplos profissionais **da saúde** que possuem esse contato diário com o vírus, sugere a realização do TR na presença de sintomas característicos da COVID-19 e com intervalo prioritariamente de quatorze dias após os primeiros sintomas.

A interpretação correta dos resultados é imprescindível, pois irá determinar a condição do paciente e quais medidas de interferência clínica, serão necessárias para melhorar o seu prognóstico.

Você sabia?

- A técnica de imunocromatografia começou a ser desenvolvida nos anos 60, sendo primeiro criada para o estudo das proteínas séricas.
- Existem outros testes para confirmação da infecção por SARS-CoV-2, tais como:

⁴⁵ Disponível em: https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1631?show=full&locale-attribute=pt_BR. Acesso em: 29/07/2020.

cultura de sangue para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior e exames de imagem como: raio X do tórax para pacientes com suspeita de pneumonia; e tomografia computadorizada (TC) do tórax, pacientes com acometimento do trato respiratório inferior (diretrizes do Ministério da Saúde).

- Moléculas estranhas ao nosso organismo recebem o nome de antígeno (Ag). Um exemplo é a glicoproteína de superfície do SARS-CoV-2, a Spike.
- Os plasmócitos são células derivadas dos linfócitos B e são os responsáveis pela síntese de anticorpos (leia [capítulo 8 - Cientista Mirim](#), uma forma lúdica de compreender isso).



Veja como é feito o [teste rápido da COVID-19 aqui!](#)

Uma “pitadinha” de Biologia Molecular para leigos.

Calma pessoal! Não será difícil de entender nada aqui. Por favor, não desistam de ler até o final.

Antes de falarmos sobre o **Diagnóstico Molecular da COVID-19**, precisamos “dar embasamento” ao leitor sobre o assunto, porque como dissemos no início deste capítulo, queremos que o leitor REALMENTE ENTENDA sobre o assunto. Queremos convidar você leitor para entrarmos apenas um “pouquinho” no universo da **Biologia Molecular**; certeza que você irá se apaixonar!

- *A impactante descoberta do DNA!*

Uma mudança “impactante” na ciência ocorreu em 1953, com a publicação dos cientistas Watson e Crick na revista *Nature* (WATSON; CRICK, 1953) desvendando a estrutura do **DNA (ácido desoxirribonucleico)**. Inicialmente, uma jovem química, Rosalind Franklin, obteve em seus estudos a primeira “fotografia de raio-x” do que seria a molécula dupla hélice do DNA (**Figura 31**). Esta “foto” deu base para o trabalho dos cientistas Watson e Crick.

Figura 31: Difração do raio-x do DNA obtida pela cientista Rosalind Franklin.



Fonte: ⁴⁶.

O DNA é o código que armazena toda a informação de quem somos, como somos e como seremos. Todas as nossas características físicas e comportamentais estão “gravadas” no nosso DNA. Esse “código” apresenta sequências únicas entre as diversas espécies no planeta, e até mesmo entre indivíduos, de forma tal, que é possível **identificar uma pessoa única** no meio de bilhões de pessoas, através da sequência do DNA.

A parte bioquímica dos ácidos nucleicos nos ensina que o DNA é o Ácido Desoxirribonucleico, e o RNA é o ácido Ribonucleico. Vamos entender isso:

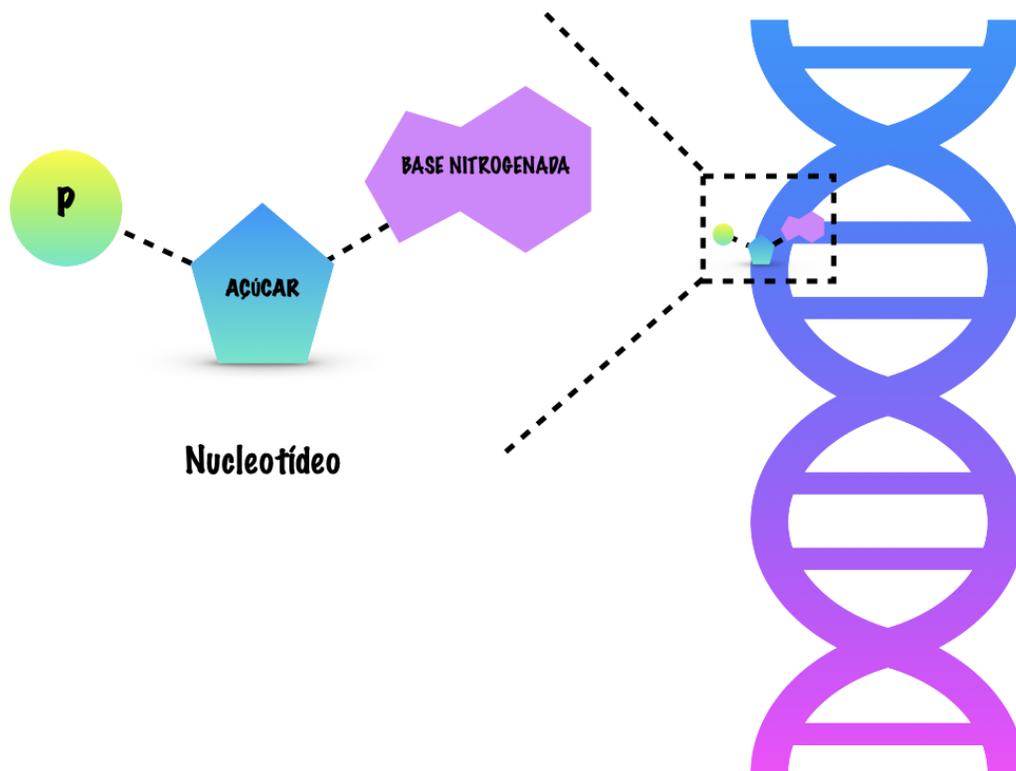
Os ácidos nucleicos são formados da junção entre 3 moléculas:

- Uma pentose (açúcar);
- Uma base nitrogenada (Adenina, Guanina, Timina e Citosina e Uracila - RNA);
- Grupamento fosfato.

Juntas, essas moléculas formam o nucleotídeo (**Figura 32**), unidade básica da construção dos ácidos nucleicos (como se fosse o tijolo da parede de uma casa, os tijolos juntos formam a parede).

⁴⁶ Disponível em: <https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/kr/feature/biographical>. Acesso em: 20/07/2020

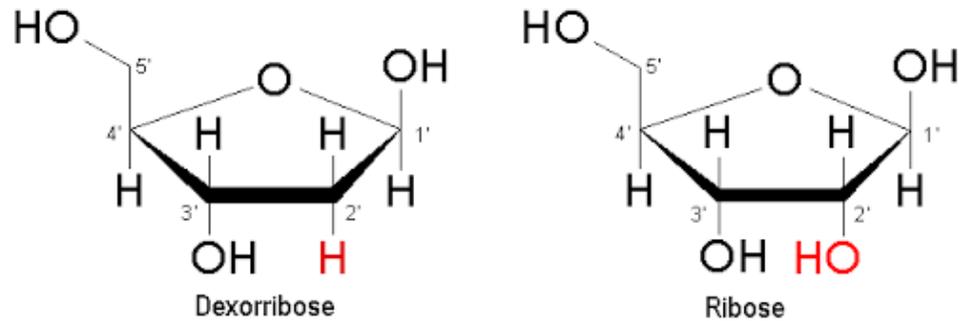
Figura 32: Estrutura molecular dos nucleotídeos, componente primordial dos ácidos nucleicos.



Créditos da ilustração Brandão, 2020.

A primeira diferença entre DNA e RNA está na estrutura bioquímica dos açúcares que compõem a molécula (pentose). No DNA, diferentemente do RNA, não tem um oxigênio junto ao hidrogênio, ligado ao carbono 2' (hidroxila) como pode ser observado em vermelho na **Figura 33** a seguir. Por isso o DNA é “desoxirribonucleico” (desoxi = “sem oxigênio”).

Figura 33: DNA e RNA. No carbono 2' o DNA não tem oxigênio ligado ao hidrogênio.



Fonte: Google - Domínio público.

Outra diferença bioquímica está na composição dos nucleotídeos. No DNA temos 4 bases nitrogenadas (**Figura 34**).

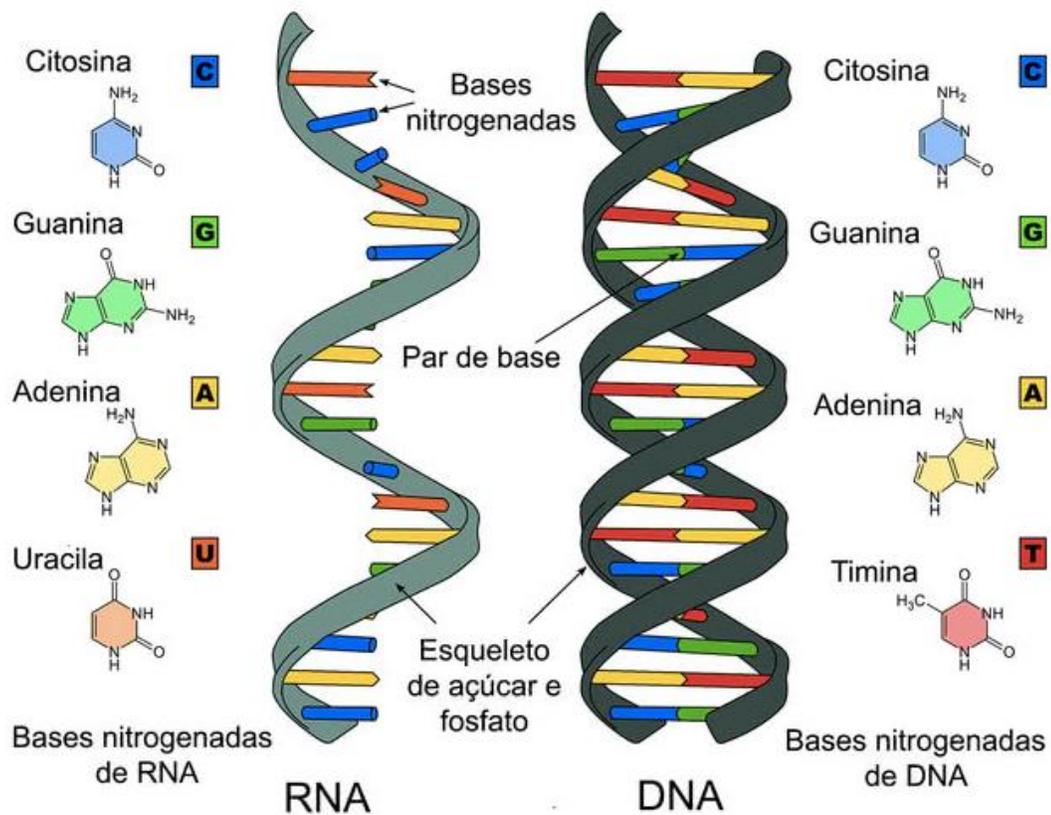
- Timina, Adenina, Guanina e Citosina.

Já no RNA a base **Timina** é trocada por **Uracila**:

- Uracila, Adenina, Guanina e Citosina.

Por fim, a diferença agora é estrutural. O DNA é uma dupla-fita ou melhor, dupla-hélice anti paralela. Enquanto o RNA é uma fita única, que pode ser reta ou enovelada (a depender da função do RNA). Ambas as moléculas, DNA e RNA tem “cabeça e cauda” (extremidade 5', extremidade 3') (**Figura 34**).

Figura 34: Diferenças na composição de bases e estrutura do DNA e RNA.



Fonte: ⁴⁷

Há muitas outras informações relevantes sobre o DNA e especialmente o RNA. Embora o DNA seja o código, o RNA é uma molécula “coringa” com várias funções celulares essenciais a vida no planeta. Precitaria de muito mais conteúdo para explicar os detalhes dessas moléculas e suas inúmeras funções! Não é o foco neste capítulo. Mas, se conseguimos deixar vocês curiosos, abaixo tem um link para um material muito bom sobre o DNA. Também criamos uma lista com livros referências com conteúdo aprofundado sobre o assunto.

Quer saber mais sobre os ácidos nucleicos?

⁴⁷ Disponível em: <https://www.diferenca.com/dna-e-rna/>. Acesso em: 20/07/2020.

 [DNA](#)

 [DNA vs. RNA](#)

- **Livros de Bioquímica e Biologia Molecular - nível avançado:**

1. (NELSON; COX, 2018).
2. (ALBERTS *et al.*, [S.d.]).

O aperfeiçoamento científico nos campos da Bioquímica e Biologia molecular viabilizou muitos avanços, e com a realização do sequenciamento genético, e identificação de micro-organismos que causam doenças através da pesquisa do DNA, a medicina vive uma nova era.

Os avanços na ciência não param!

Sabe-se também que alguns micro-organismos, como os vírus, podem apresentar o genoma constituído de DNA ou RNA. O melhor exemplo é o vírus causador da doença **COVID-19, o SARS-CoV-2** (veja capítulo 2 para mais detalhes). Logo, técnicas avançadas de **biologia molecular**, como falaremos a seguir da **PCR e RT-PCR**, permitem diagnosticar um patógeno através da presença de algum destes ácidos nucleicos, oriundos do patógeno invasor.

Então, agora que já entendemos melhor os ácidos nucleicos, vamos falar dos métodos moleculares de diagnóstico.

Entendendo a técnica de Biologia Molecular, PCR.

A **Reação em Cadeia da Polimerase** (PCR - do inglês *Polymerase Chain Reaction*), foi inventado pelo cientista, o Dr. Kary Mullis, em 1983. É uma técnica muito poderosa, capaz de amplificar regiões específica do DNA ou cDNA (DNA complementar - veja

adiante) utilizando uma pequena fração desse material, resquícios de DNA em uma cena de crime, por exemplo, ou um vírus, bactéria, um fungo, presente em uma amostra biológica (como sangue) que são colhidas para diagnóstico da doença. O DNA pode ser extraído de qualquer tipo de célula nucleada, como células teciduais e bucais por exemplo, ou de um fluido biológico que contenha um patógeno (escarro, sangue, líquido etc.).

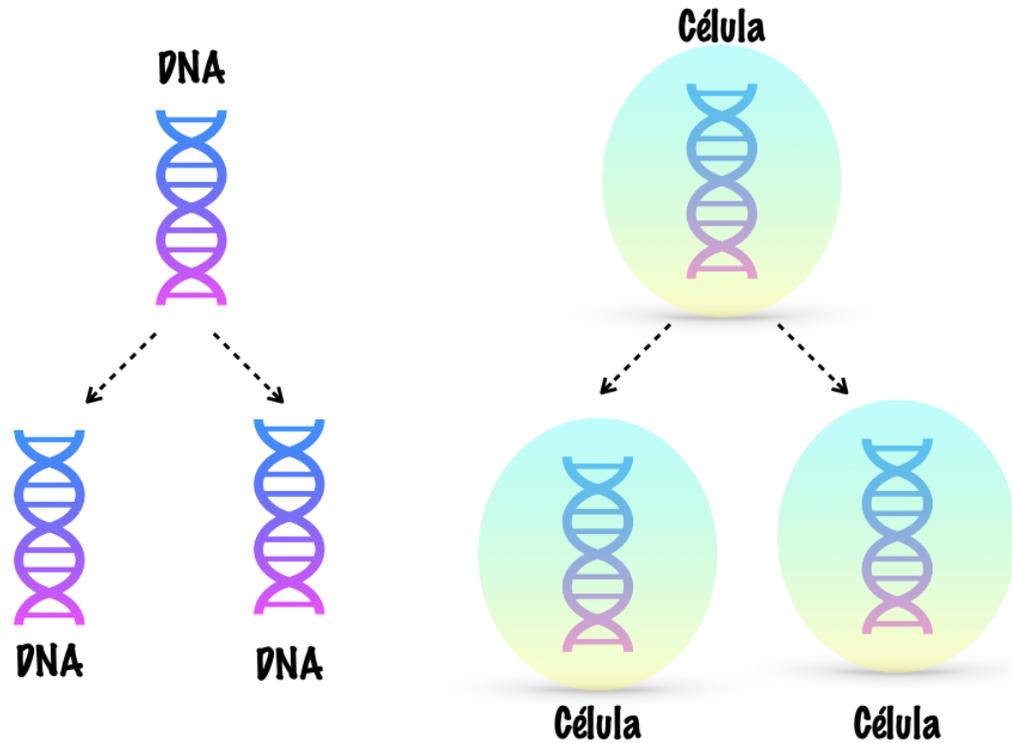
Você sabia?

- A técnica de PCR pode ser realizada até mesmo em cadáveres, materiais biológicos: dentes, bulbo capilar etc. Essa possibilidade auxilia na perícia criminal em diversas investigações e soluções de caso, uma vez que o material genético pode ficar por tempo indeterminado na cena do crime.
- A PCR também pode ser realizado em tecidos congelados ou fixados e incluídos em parafina.
- Em 1993, o cientista Dr. Kary Mullis, ganhou o prêmio Nobel de química, com apenas 10 anos após a descoberta da PCR que ocorreu em 1983.

A PCR copia um processo que nossas células realizam, que é duplicação do DNA (mitose). Porém, nessa técnica, apenas fragmentos do DNA são ciclicamente duplicados. Isso permite que aparelhos capazes de detectar a presença do material genético, consigam “enxergar” o DNA que a cada ciclo aumenta o número de cópias. Vamos entender isso.

O DNA das nossas células, bem como das bactérias, é duplicado em um elegante processo, envolvendo diversas enzimas diferentes. Porém, uma enzima é indispensável, esta recebe o nome de DNA polimerase. A DNA polimerase é a enzima que duplica a fita de DNA, na fase S (síntese) do ciclo celular. Após essa duplicação uma célula se divide gerando agora duas células (**Figura 35**). Lembra da aula de ciências e biologia? Este processo ocorre em nossas células na Mitose e Meiose! (Bactérias, fungos, protozoários, helmintos, também realizam este processo). Uma bactéria se divide em duas; e foi das bactérias que retirou-se a enzima DNA polimerase, utilizada nas reações de PCR. Usamos a enzima Taq Polimerase, da bactéria *Thermophilus aquaticus*.

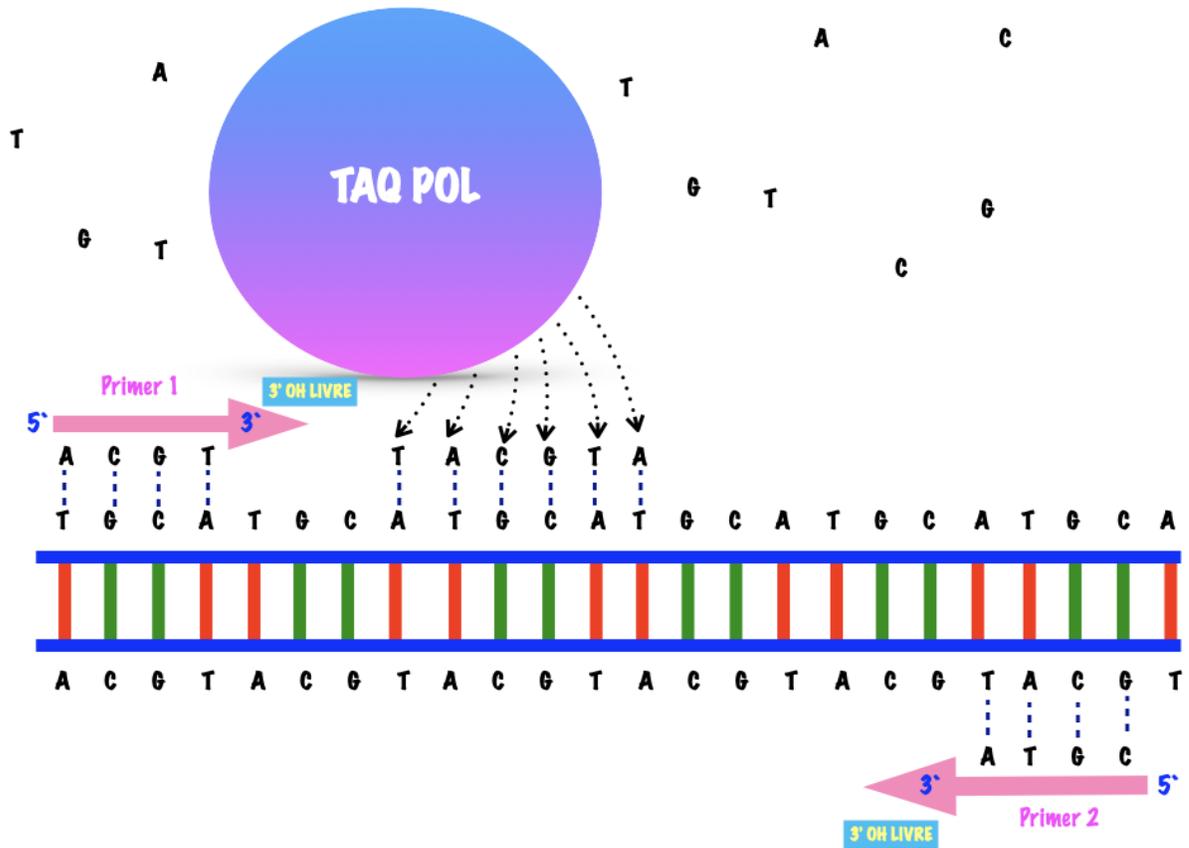
Figura 35: Duplicação do DNA e celular.



Créditos da ilustração Brandão, 2020.

A Taq Pol amplifica qualquer fragmento de DNA, mas para isso ela precisa de alguns ingredientes, como uma receita de bolo. A Taq Pol precisa dos “tijolos” que compõem o DNA (nucleotídeos) afinal ela irá sintetizar uma nova molécula, precisa de material para obra. Além disso, a Taq Pol precisa de “pedacinhos” de DNA que permitem a enzima iniciar o processo, são os *primers*, ou iniciadores, ou oligonucleotídeos (oligo = poucos - “poucos nucleotídeos”) (Figura 36 e Figura 37).

Figura 36: Componentes necessários a reação de PCR. Taq Pol - Taq Polimerase; Primers; Nucleotídeos; DNA.



Créditos da ilustração: Brandão, 2020.

Qual a função da Taq polimerase/DNA polimerase?

A Taq polimerase é uma enzima com função de “estender” os *primers* em uma reação de polimerização. A **TaqPol** da bactéria *Thermophilus aquaticus* apresenta uma característica que a diferencia das DNA polimerases humanas; essa enzima é capaz de resistir a temperaturas elevadas (entre 70 a 100°C) sem desnaturar. Essa característica é muito relevante tendo em vista que a técnica de PCR possui etapas com temperaturas altas para “abrir” (desnaturação) a fita dupla de DNA e permitir a amplificação.

Quer saber mais?

[Khan Academy](#)

Existem diversas possibilidades de amostras biológicas que podem ser utilizadas como fonte de DNA para realização da técnica de PCR e suas versões mais avançadas, dentre as quais: pelos, esperma, amostra de saliva, escarro, ossos, sangue, tecidos, etc. Desde que a amostra biológica apresenta células nucleadas ou com material genético presente na amostra, é possível identificar o DNA de qualquer espécie.

Ao passar dos anos, a técnica de PCR foi sendo cada vez mais aprimorada, para melhorar a sua performance e o resultado. Em 2003 foi desenvolvido o PCR em tempo real (RT-PCR), uma metodologia mais sensível e mais rápida de analisar a amplificação do DNA alvo.

- *O método molecular RT-PCR.*

O RT-PCR é uma reação de **transcriptase reversa**, que usa moléculas fluorescentes que se ligam ao DNA ou cDNA (DNA complementar) na amostra que está sendo amplificada. A presença do fluoróforo permite que o sistema, no qual a reação de RT-PCR está ocorrendo, seja capaz de captar a luz emitida toda vez que uma molécula de DNA é amplificada. Quanto maior a fluorescência, maior é o número de moléculas de DNA. Esta tecnologia vem sendo amplamente empregada nas pesquisas biomédicas, e no diagnóstico

das mais variadas doenças: desde câncer a agentes infecciosos, e recentemente, no diagnóstico definitivo da COVID-19 (NASCIMENTO; SUAREZ; PINHAL, 2010).

Primeiramente, vamos entender a reação de "transcrição reversa". É bem simples, a reação consta da transcrição reversa de uma molécula de RNA em DNA. Essa reação foi descoberta nos retrovírus (vírus que fazem "transcrição reversa, exemplo: HIV). Antes dessa descoberta, pensava-se que só havia o caminho DNA para RNA. Contudo, em Biologia há sempre surpresas a frente!

A transcrição reversa ocorre com a participação de uma enzima, a Transcriptase reversa (observe que todas essas reações dependem de enzimas específicas: Taq polimerase, por exemplo). Após a descoberta dessa enzima os cientistas criaram uma forma de aproveitar este mecanismo introduzindo está exatamente aos métodos de PCR.

A Taq Pol que amplifica o DNA, só consegue fazê-lo se o molde for de DNA. Então, para analisarmos moléculas de RNA no passado, usava-se um método bem mais complicado e que carecia quantidades muito maiores (o *Northern blot* era um desses métodos). Na transcrição reversa basta extrair o RNA de uma célula ou um vírus, como do SARS-COV-2 que vimos no [capítulo 2](#) se tratar de genoma de RNA, e colocar em uma reação com a enzima transcriptase reversa. A enzima irá sintetizar uma molécula denominada cDNA (DNA complementar a fita de RNA molde) a partir do RNA. Feito isso, basta adicionar este cDNA a reação de RT-PCR, juntamente com seu par de primers e reagentes como nucleotídeos, Magnésio, água. Toda essa mistura (parece receita de bolo) vai para a máquina que fará os ciclos e contará, por meio de um sensor laser, a ampliação do DNA.

Na reação de PCR em tempo real, adiciona-se um reagente que fluoresce quando encontro dupla fita de DNA, é o *Sybr green* (brilho verde). Porém, como na Biologia Molecular os avanços nunca param, a partir de 1991 o Dr. Kary Mullis (lembre dele? Falamos há pouco na descoberta da PCR) descobriu uma forma de tornar a RT-PCR ainda mais sensível e específica. Ele sugeriu adicionar a esta reação uma sonda interna ao fragmento amplificado a partir dos primers. Vamos entender isso melhor a seguir.

- *RT-PCR pelo método TaqMan.*

O método RT-PCR TaqMan é uma das mais elegantes e inteligentes formas de analisar a presença de ácidos nucleicos em uma amostra. O nome TaqMan vem a partir do Game “PacMan” (Taq Polymerase + PacMan = TaqMan) e vocês entenderão o porquê.



Os testes de PCR empregados no diagnóstico e pesquisa, precisam ser muito específicos, como definimos anteriormente neste capítulo, ser específico é ser “exclusivo” daquele organismo estudado, ou neste caso, ser “exclusivo” do SARS-CoV-2. Isso implica que ao realizar este teste, não pode haver reação cruzada com nenhum outro vírus, ou mesmo outro micro-organismo, ou mesmo com DNA humano. Lembre-se que quando é colhida amostra nasofaringe, células da nossa mucosa também estão presentes, logo o teste precisa diferenciar o DNA Humano do genoma viral.

- *O que é uma sonda?*

Os primers, que falamos há pouco, são “desenhados” para somente amplificar a região do gene de interesse para diagnóstico do SARS-CoV-2. Porém, para garantir ainda mais especificidade, uma pequena sonda de DNA (um pequeno fragmento de DNA) é construído para se ligar dentro do gene que os primers permitem amplificar. Pensa em um pequeno fragmento de DNA se ligando internamente a um "gene" ou fragmento deste.

O mais genial vem agora!

A sonda, assim como os primers e o DNA, têm uma "cabeça" (5') e uma "cauda" (3'). Na "cabeça " os cientistas colocaram uma molécula que emite luz, um tipo de Fluoróforo, diferente do usado na RT-PCR comum, que citei logo ali atrás) e na cauda os cientistas colocaram uma molécula que "apaga" esse Fluoróforo (*Quencher* - extintor ou apagador) **(Figura 38)**.

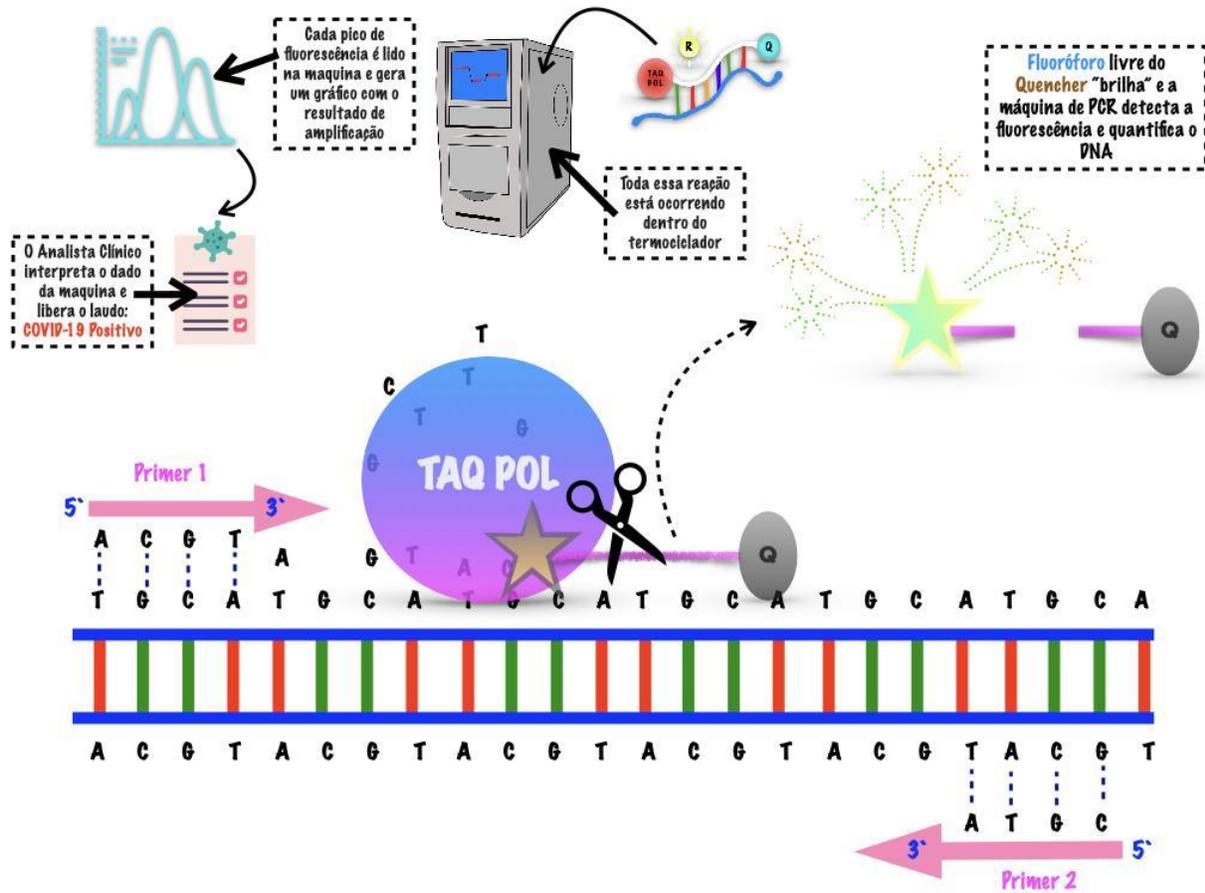
passar, a Taq Pol separa o Fluoróforo do *Quencher*, e agora ele brilha bastante, assim, o laser da máquina de RT-PCR consegue captar esse brilho e entende o seguinte:

- Opa! Acabou de amplificar uma nova Molécula de DNA ali.

E assim o sistema vai quantificando os picos de fluorescência e coloca esses dados em um gráfico de curva (**Figura 39**). Deste modo, se houver cDNA do SARS-CoV-2 na amostra, nasofaringe coletada de um indivíduo com suspeita de estar com COVID-19, na RT-PCR TaqMan haverá fluorescência e o computador detectada e acusa laudo COVID-19 positivo (**Figura 39**).

Devido à alta sensibilidade e especificidade desta técnica, ela é recomendada como "padrão ouro ", ou seja, o que há de melhor para diagnosticar, assertivamente, COVID-19. Este mesmo teste também é empregado no diagnóstico do HIV.

Figura 39: Sonda de DNA ligada a região interna do gene alvo a ser amplificado na reação de RT-PCR. Estrela = Fluoróforo; Círculo cinza = Quencher.



Créditos da ilustração Brandão, 2020.

 [Quer saber mais sobre TaqMan RT-PCR?](#)

RT-PCR (Real Time - Polymerase Chain Reaction) no diagnóstico da COVID-19

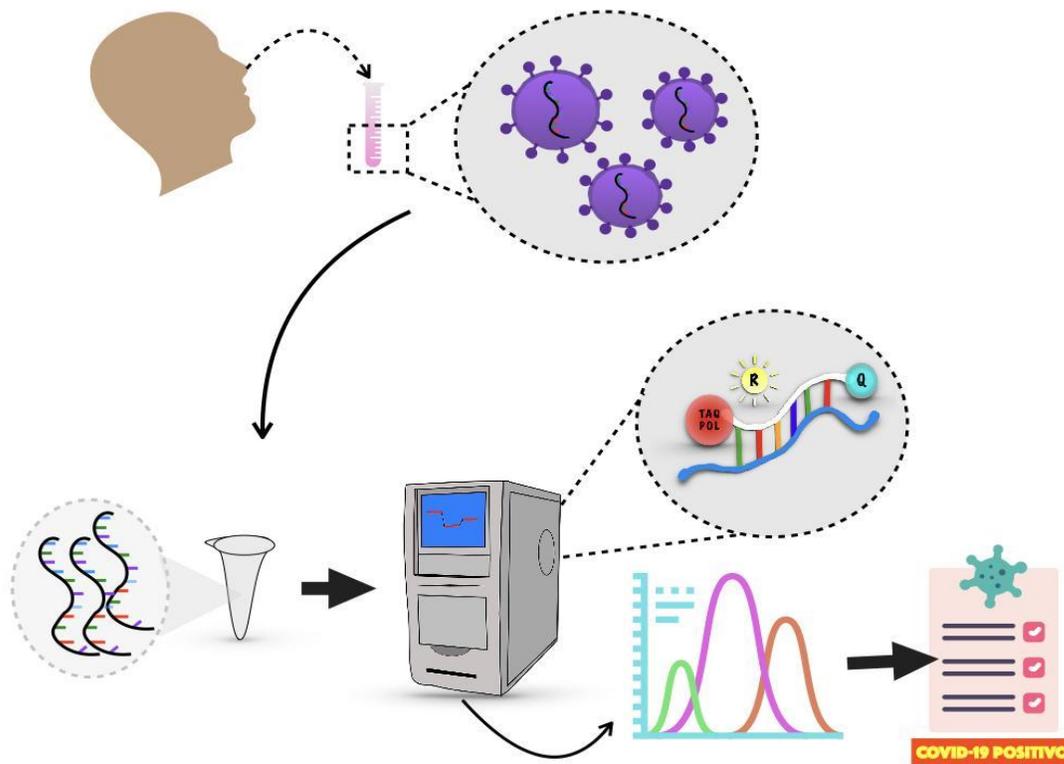
A RT-PCR em tempo real é método molecular de diagnóstico que está sendo empregado no diagnóstico da COVID-19, além de ser o exame que confirma e diagnostica a infecção por SARS-CoV-2, devido a confiabilidade dessa metodologia.

A RT-PCR no contexto do diagnóstico laboratorial da COVID-19 é um método molecular, que permite a quantificação dos produtos de amplificação *in vitro* de regiões gênicas do SARS-CoV-2. Tal como os anatomistas conseguem dissecar um cadáver, os cientistas que estudam o novo coronavírus conseguiram “dissecar” a estrutura molecular desse vírus.

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado cujo ácido nucleico que o constitui é o ácido ribonucleico (RNA) ([veja capítulo 2](#) deste livro para mais detalhes). Algumas regiões presentes no vírus tem sido alvo de estudo tanto para diagnóstico deste, bem como para a produção de vacinas ([veja o capítulo 4](#) para mais informações). Para a técnica de RT-PCR é necessário conhecer possíveis regiões que sejam específicas para identificar o novo coronavírus. Essas regiões específicas são conhecidas como marcadores genéticos para detecção do SARS-CoV-2. Alguns genes, dentre os quais o **N**, **E**, **S** e **RdRPo** que codificam respectivamente, uma nucleoproteína viral, uma proteína do envelope viral, a glicoproteína Spike e uma enzima RNA polimerase dependente de RNA (**Figura 40**), são os principais “marcadores genéticos” para confirmar a presença do novo coronavírus em amostras clínicas.

Para a realização do teste de RT-PCR é necessário a obtenção de amostras biológicas, da nasofaringe, aspirado ou lavado nasal de pacientes que apresentam sintomas característico para a COVID-19, a coleta dessas amostras deve ser realizada até o 7º dia do aparecimento dos primeiros sintomas da infecção. Se o material biológico de escolha é da nasofaringe, utiliza-se a introdução um *swab* pela cavidade nasal, o *swab* imediatamente é inserido em uma solução fisiológica estéril ou meio de transporte universal viral. Na preparação da amostra para realização do teste, é necessária a inativação do vírus (para que não ocorra nenhuma contaminação), o processamento consiste em separar o percentual de amostra em tubos com tampão de lise viral, que vai inativar o vírus (**Figura 41**).

Figura 41: Coleta e análise por RT-PCR de amostras nasofaringe de pacientes suspeitos com COVID-19.



Créditos da ilustração Brandão, 2020.



[Quer saber mais sobre o processo de coleta para diagnóstico molecular da COVID-19?](#)

Em seguida, as amostras sem risco de contaminação, inicia o processo de extração do material genético do SARS-CoV-2, que é o RNA. Após a extração do RNA da amostra, inicia a reação de RT (transcrição reversa), conforme explicado anteriormente possui a finalidade de converter o RNA em cDNA, por meio da reação enzimática.

É realizado em seguida o RT-PCR TaqMan que irá formar cadeias novas de DNA a partir dos *primers*, e com a amplificação as sondas são “quebradas” (clivadas) pela Taq Pol resultando em um aumento da fluorescência (**Figura 41**). A cada ciclo o número de moléculas de DNA duplicadas aumenta, até alcançar o limiar de análise (*threshold*), após esse processo é possível realizar a avaliação das amostras, e com isso a interpretação dos resultados e um provável diagnóstico⁵⁰.

Os resultados são demonstrados por meio de gráfico, as linhas representam: linhas de controle e linhas positivas. Cada linha refere-se a um marcador alvo do SARS-CoV-2 e informa qual gene foi detectado pelo exame (**Figura 40 e Figura 41**). Resultados positivos informam a infecção pelo vírus e resultados negativos descartam a possibilidade de infecção pelo SARS-CoV-2. Entretanto, deve sempre ser observado e avaliado em referência ao histórico clínico-epidemiológico do paciente. Somente um Analista Clínico, com domínio da biologia molecular e das técnicas empregadas, consegue interpretar corretamente o laudo ou sugerir nova análise.

Atenção!

O padrão de identificação soberano do SARS-CoV-2 é mediante RT-PCR que se mostra demasiadamente específico, concluindo de fato que aquele organismo está infectado. Apesar da alta especificidade dos resultados, ainda não pode se considerar a “não detecção” uma validação absoluta de que não há presença do vírus no organismo; sendo recomendada a repetição do teste molecular caso haja alguma inexatidão na fase pré-analítica (preparo e monitoramento inadequados da amostra) podendo gerar variabilidade na eficiência do teste e, assim, gerando

⁵⁰ Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762452>. Acesso em: 02/08/2020.

resultados não fidedignos (TAHAMTAN; ARDEBILI, 2020; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

Precedente a liberação dos resultados, é necessário o cumprimento de três etapas fundamentais, que separam os procedimentos e evitam eventuais erros que influenciam no diagnóstico:

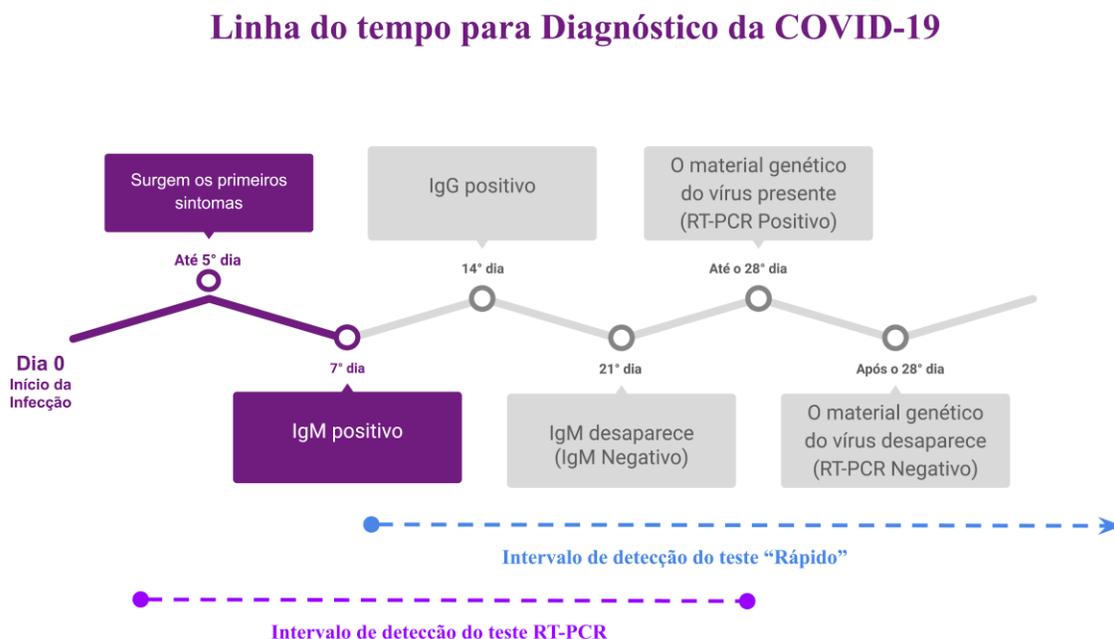
- *Fases de realização do diagnóstico por RT-PCR.*
 - **Pré-analítica:** Será realizada a recepção e cadastramento da amostra no GAL (gerenciador de ambiente laboratorial), verificação da integridade, volume e rotulação da amostra (monitorando a ficha e a etiqueta).
 - **Análítica:** Será realizada a inativação do vírus, a extração do RNA viral (método manual ou automatizado), a conversão do RNA viral em cDNA e amplificação de genes alvo específicos para o vírus pelo método de RT-PCR. Os resultados da RT-PCR são dispostos em gráficos com curvas de amplificação viral (caso sejam positivas) visualizados em tempo real em um computador com interface com o termociclador (máquina que realiza o RT-PCR).
 - **Pós-analítica:** Interpretação dos gráficos gerados pela reação de RT-PCR, liberação dos resultados de forma digitalizada, registro no sistema. Antes da liberação o laudo (quando positivo para o vírus será liberado como DETECTÁVEL ou NÃO DETECTÁVEL quando negativo) é conferido e assinado por um profissional analista clínico com formação ou habilitação na área de análises clínicas.⁵¹

Com base em toda a discussão ao longo deste capítulo, torna-se evidente que para a realização de um diagnóstico preciso da COVID-19, seja por meio da RT-PCR e/ou empregando técnicas sorológicas, é indispensável que se tenha um conhecimento prévio não

⁵¹ Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>. Acesso em: 29/07/2020.

apenas das técnicas empregadas, mas também da curva de progressão da doença, uma vez que, com o decorrer do tempo após do contato com o SARS-CoV-2, os marcadores investigados para diagnosticar a infecção se alteram (**Figura 42**).

Figura 42: Linha do tempo: informa os dias e seus intervalos, para detecção do SARS-CoV-2, e os teste que podem ser utilizados.



Créditos da ilustração: Torquati & Pereira.

Referências.

ALBERTS, Bruce *et al.* *Biologia Molecular da Célula*. [S.l.]: Artmed Editora, [S.d.]. Disponível em: <<https://play.google.com/store/books/details?id=DIMmDwAAQBAJ>>.

JACOBSON, Mireille; SHAH, Manisha; CHANG, Tom. *Behavioral Response to COVID-19 Antibody Testing. AEA Randomized Controlled Trials*. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1257/rct.6119>>. , [S.d.]

LONG, Quan-Xin *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*, v. 26, n. 6, p. 845–848, jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>>.

NASCIMENTO, Sabrina; SUAREZ, Eloah Rabello; PINHAL, Maria Aparecida da Silva. Tecnologia de PCR e RT-PCR em tempo real e suas aplicações na área médica. *Revista brasileira de medicina*, v. 67, p. 7–19, 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Eloah_Rabello_Suarez/publication/284719832_Tecnologia_de_PCR_e_RT-PCR_em_tempo_real_e_suas_aplicacoes_na_area_medica/links/5657100d08aefe619b1ed434/Tecnologia-de-PCR-e-RT-PCR-em-tempo-real-e-suas-aplicacoes-na-area-medica.pdf>.

NELSON, David L.; COX, Michael M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger - 7.ed.* [S.l.]: Artmed Editora, 2018. Disponível em: <<https://play.google.com/store/books/details?id=nYR-DwAAQBAJ>>.

RUITER, Dirk J.; FLEUREN, G. J.; WARNAAR, S. O. *Application of Monoclonal Antibodies in Tumor Pathology*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. Disponível em: <<https://play.google.com/store/books/details?id=AKhDBQAAQBAJ>>.

SEOW, Jeffrey *et al.* *Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection*. 11 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.09.20148429v1>>.

TAHAMTAN, Alireza; ARDEBILI, Abdollah. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert review of molecular diagnostics*, v. 20, n. 5, p. 453–454, maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>>.

TUBINO, P.; ALVES, E. Evolução histórica da. *Rev Med Pesq*, 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Elaine_Alves/publication/307925865_Evolucao_historica_da_vestimenta_do_medico/links/57d1f17508ae5f03b48ac0bf/Evolucao-historica-da-vestimenta-do-medico.pdf>.

VIEIRA, Luisane Maria Falci; EMERY, Eduardo; ANDRIOLO, Adagmar. COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. An updating article. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, v. 138, n. 3, p. 259–266, jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0240.14052020>>.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, v. 171, n. 4356, p. 737–738, 25 abr. 1953. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/171737a0>>.