

# Difusão do Conhecimento Através das Diferentes Áreas da Medicina 3

Lais Daiene Cosmoski  
(Organizadora)



# Difusão do Conhecimento Através das Diferentes Áreas da Medicina 3

Lais Daiene Cosmoski  
(Organizadora)



2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Natália Sandrini  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. 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.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
D569	Difusão do conhecimento através das diferentes áreas da medicina 3 [recurso eletrônico] / Organizadora Lais Daiene Cosmoski. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Difusão do conhecimento através das diferentes áreas da medicina; v. 3)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-882-3 DOI 10.22533/at.ed.823192312  1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde - Brasil. 3. Diagnóstico. I. Cosmoski, Lais Daiene. II. Série.  CDD 610.9
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

Cada vez mais percebemos, que no mundo da ciência, principalmente da área da saúde, nenhuma profissão trabalha sozinha, é necessário que vários profissionais estão envolvidos e engajados em conjunto, prezando pela, prevenção, diagnóstico e tratamento de diversas patologias, visando sempre a qualidade de vida da população em geral.

A Coletânea Nacional “Difusão do Conhecimento Através das Diferentes Áreas da Medicina” é um *e-book* composto por 4 volumes artigos científicos, que abordam relatos de caso, avaliações e pesquisas sobre doenças já conhecidas da sociedade, trata ainda de casos conforme a região demográfica, onde os locais de realização dos estudos estão localizados em nosso país, trata também do desenvolvimento de novas tecnologias para prevenção, diagnóstico e tratamento de algumas patologias.

Abordamos também o lado pessoal e psicológico dos envolvidos nos cuidados dos indivíduos, mostrando que além dos acometidos pelas doenças, aqueles que os cuidam também merecem atenção.

Os artigos elencados neste *e-book* contribuirão para esclarecer que ambas as profissões desempenham papel fundamental e conjunto para manutenção da saúde da população e caminham em paralelo para que a para que a ciência continue evoluindo para estas áreas de conhecimento.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Lais Daiene Cosmoski

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
USO DO ULTRASSOM TERAPÊUTICO NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO TECIDUAL EM ANIMAIS- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
Lívia Carolina de Souza Dantas Célio Fernando de Sousa Rodrigues Fabiano Timbo Barbosa Amanda Karine Barros Ferreira Rodrigues	
<b>DOI 10.22533/at.ed.8231923121</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>12</b>
A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL E LACTANTE	
Erivan de Souza Oliveira Marcela Feitosa Matos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.8231923122</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>21</b>
CajaDB: A DATABASE OF COMMON MARMOSETS ( <i>Callithrix jacchus</i> )	
Viviane Brito Nogueira Danilo Oliveira Imparato Sandro José de Souza Maria Bernardete Cordeiro de Sousa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.8231923123</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>33</b>
CAPACITAÇÃO EM GINÁSTICA LABORAL NA PREVENÇÃO DE DORT'S PARA AGENTES COMUNITÁRIO DE SAÚDE	
Daniel de Souza Reis Arthur Gontijo de Lacerda Caroline Domingos Pierazzo Danilo Pereira Lima Santos Fernanda Alves Correia Hanne Saad Carrijo Tannous Kenzo Holayama Alvarenga Karina Rezende Nascimento Leonardo Faria Ornella Torres Larissa Fonseca Tavares Matheus Alves de Castro Rafaela Fernandes Palhares	
<b>DOI 10.22533/at.ed.8231923124</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>38</b>
ACCURACY OF ULTRASOUND FOR DETECTING LIVER METASTASIS XENOGRAPTS IN NUDE MICE	
Caroline Corrêa de Tullio Augusto Roque Eduardo Nóbrega Pereira Lima Rubens Chojniak Bruno de Tullio Augusto Roque Lima Tiago Goss dos Santos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.8231923125</b>	

**CAPÍTULO 6 ..... 52**

ESTIMULAÇÃO DO CRESCIMENTO DE CÉLULAS NERVOSAS UTILIZANDO *Rosmarinus officinalis* (ALECRIM)

Eliza Wedja Santos de Sales  
Ducivânia da Silva Tenório  
Jamicelly Rayanna Gomes da Silva  
Maria Eduarda Silva Amorim  
Camilla Isabella Ferreira Silva  
Stéphanie Camilla Vasconcelos Tavares  
Nayane Monalys Silva de Lima  
Aline de Moura Borba  
Victória Júlya Alves de Albuquerque  
Joanne Cordeiro de Lima Couto  
Cynthia Gisele de Oliveira Coimbra  
Risonildo Pereira Cordeiro

**DOI 10.22533/at.ed.8231923126**

**CAPÍTULO 7 ..... 68**

EFFECTS OF INTRA-ABDOMINAL PRESSURE IN RAT LUNG TISSUE AFTER PNEUMOPERITONEUM

Julio Cezar Mendes Brandão  
Itamar Souza Oliveira Junior  
Luiz Fernando Dos Reis Falcao  
David Ferez  
Masashi Munechika Masashi  
Luciana Cristina Teixeira  
Vanessa Coelho Gaspar  
Carla Andria Dato

**DOI 10.22533/at.ed.8231923127**

**CAPÍTULO 8 ..... 83**

ESTUDO HISTOLÓGICO DA EXPRESSÃO DA AQUAPORINA 2 EM NERVO FACIAL DE RATOS

Luiza de Almeida Gondra Limeira  
José Ricardo Gurgel Testa  
Andrei Borin  
Luciene Covolan  
Felipe Costa Neiva  
Maria Regina Regis Silva

**DOI 10.22533/at.ed.8231923128**

**CAPÍTULO 9 ..... 111**

NOROVÍRUS MURINO: UM AGENTE PREVALENTE EM CAMUNDONGOS

Daniele Masselli Rodrigues Demolin  
Josélia Cristina de Oliveira Moreira  
Rovilson Gilioli  
Marcus Alexandre Finzi Corat

**DOI 10.22533/at.ed.8231923129**

**CAPÍTULO 10 ..... 140**

NUTRIÇÃO FUNCIONAL COMO ESTRATÉGIA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS: USO DA BANANA VERDE

Fabíola Pansani Maniglia

**DOI 10.22533/at.ed.82319231210**

**CAPÍTULO 11 ..... 148**

DENGUE GRAVE: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE FOCADA NA IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES PRECOSES DE GRAVIDADE

Bianca De Santis Gonçalves  
Marco Aurélio Pereira Horta  
Rita Maria Ribeiro Nogueira  
Ana Maria Bispo de Filippis

**DOI 10.22533/at.ed.82319231211**

**CAPÍTULO 12 ..... 161**

A UTILIZAÇÃO DO ROBÔ R1T1 E DO EQUIPAMENTO ASPCERR COMO AUXILIAR NO PROCESSO PRÉ-OPERATÓRIO DO TRANSPLATE DE ORGÃO HEPÁTICO

Antonio Henrique Dianin  
Rodolfo dos Reis Tártaro  
Gracinda de Lourdes Jorge  
Aurea Maria Oliveira da Silva  
Elaine Cristina de Ataíde  
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

**DOI 10.22533/at.ed.82319231212**

**CAPÍTULO 13 ..... 176**

VANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DO AFASTADOR FLEXÍVEL DE FÍGADO NO BYPASS GÁSTRICO ROBÓTICO

Raquel Mourisca Rabelo  
Gilberto Daniel Travecedo Ramos  
Clara Taís Tomaz de Oliveira  
Miriana Sousa Carneiro  
Bruna Sousa Ribeiro  
Maria Vitoria Evangelista Benevides Cavalcante  
Gilberto Esteban Travecedo Cervantes

**DOI 10.22533/at.ed.82319231213**

**CAPÍTULO 14 ..... 178**

ESTUDO PROSPECTIVO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS APÓS REOPERAÇÕES DE ALTA COMPLEXIDADE EM ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL DEFINITIVA

Caio Marcos de Moraes Albertini  
Katia Regina da Silva  
Marcia Fernandes Lima  
Joaquim Maurício da Motta Leal Filho  
Martino Martinelli Filho  
Roberto Costa

**DOI 10.22533/at.ed.82319231214**

**CAPÍTULO 15 ..... 194**

EVOLUÇÃO DAS ANASTOMOSES MANUAIS COM BYPASS GÁSTRICO ROBÓTICO

Raquel Mourisca Rabelo  
Gilberto Daniel Travecedo Ramos  
Clara Taís Tomaz de Oliveira  
Miriana Sousa Carneiro  
Bruna Sousa Ribeiro  
Maria Vitoria Evangelista Benevides Cavalcante  
Gilberto Esteban Travecedo Cervantes

**DOI 10.22533/at.ed.82319231215**

<b>CAPÍTULO 16</b> .....	<b>196</b>
GESTAÇÃO NA ADOLESCÊNCIA: OPORTUNIDADE PARA A PROMOÇÃO DE HÁBITOS ALIMENTARES SAUDÁVEIS	
Ana Rafaella de Padua Lima Tatiana Honório Garcia Roberta Lamonatto Taglietti Carla Rosane Paz Arruda Teo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.82319231216</b>	
<b>CAPÍTULO 17</b> .....	<b>210</b>
AVALIAÇÃO DE ESPIRITUALIDADE E RELIGIOSIDADE EM ESTUDANTES DE MEDICINA DURANTE VIVÊNCIA DE CUIDADOS PALIATIVOS	
Anderson Acioli Soares Alberto Gorayeb de Carvalho Ferreira Suzana Lins da Silva Mirella Rebello Bezerra Maria de Fátima Costa Caminha	
<b>DOI 10.22533/at.ed.82319231217</b>	
<b>CAPÍTULO 18</b> .....	<b>224</b>
AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA RELIGIOSIDADE NA VIDA DE ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS COM ANSIEDADE E DEPRESSÃO	
Leonardo Estevan Rosa Caldas Rosivânia de Sousa Carvalho Rodrigo Marques Campelo Laíse de Paula Maitelli Isabella de Oliveira Bom Emanuel Mattioni Arrial Hugo Dias Hoffmann Santos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.82319231218</b>	
<b>CAPÍTULO 19</b> .....	<b>239</b>
DOR FÍSICA E EMOCIONAL DE TRABALHADORAS DA ENFERMAGEM: UMA EXPERIÊNCIA COM UM PROGRAMA ADAPTADO DE MINDFULNESS (PAM) NO CONTEXTO HOSPITALAR	
Shirlene Aparecida Lopes Vicente Sarubbi Junior Marcelo Marcos Piva Demarzo Maria do Patrocínio Tenório Nunes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.82319231219</b>	
<b>CAPÍTULO 20</b> .....	<b>256</b>
ESPIRITUALIDADE DOS ESTUDANTES DE MEDICINA: ASSOCIAÇÕES COM EMPATIA E ATITUDE NA RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE	
Julianni Bernardelli Lacombe	
<b>DOI 10.22533/at.ed.82319231220</b>	
<b>CAPÍTULO 21</b> .....	<b>266</b>
O FORTALECIMENTO DE REDES SOCIAIS EM IDOSOS COM BAIXO DESEMPENHO NO MINI EXAME DE ESTADO MENTAL	
Tiago Guimarães Reis Ana Carolina Neves Santiago Kelly Vargas Londe Ribeiro de Almeida Marilene Rivany Nunes	
<b>DOI 10.22533/at.ed.82319231221</b>	

**CAPÍTULO 22 ..... 273**

**PROJETO SAÚDE NA ESCOLA: DESMISTIFICANDO A SEXUALIDADE**

Natane Miquelante  
Ana Carolina de Lacerda  
Camila Rita de Souza Bertoloni  
Fernanda Ribeiro e Fonseca  
Mateus Lacerda Medeiros da Silva  
Thiago de Deus Cunha  
Camila Magalhães Coelho  
Rafael Rosa Marques Gomes Melo  
Cristal Pedroso Costa  
Lauriane Ferreira Morlin  
Ana Carolina Ruela Vieira  
José Diogo David de Souza

**DOI 10.22533/at.ed.82319231222**

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 277**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 278**

## DENGUE GRAVE: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE FOCADA NA IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES PRECOSES DE GRAVIDADE

*Data de aceite: 19/11/2018*

### **Bianca de Santis Gonçalves**

Laboratório de Flavivirus, Instituto Oswaldo Cruz/  
FIOCRUZ, Rio de Janeiro-RJ

### **Marco Aurélio Pereira Horta**

Plataforma NB3, Instituto Oswaldo Cruz/  
FIOCRUZ, Rio de Janeiro-RJ

### **Rita Maria Ribeiro Nogueira**

Laboratório de Flavivirus, Instituto Oswaldo Cruz/  
FIOCRUZ, Rio de Janeiro-RJ

### **Ana Maria Bispo de Filippis**

Laboratório de Flavivirus, Instituto Oswaldo Cruz/  
FIOCRUZ, Rio de Janeiro-RJ

**RESUMO:** A infecção por DENV pode ser assintomática ou sintomática, variando de uma forma branda a formas graves, como a febre hemorrágica da dengue e a síndrome do choque da dengue. Em 2009, a OMS estabeleceu um novo critério de classificação de casos que tem por objetivo aprimorar a triagem e o tratamento adequado aos pacientes. De acordo com esses critérios, os pacientes são classificados em dengue com sinais de alerta, dengue sem sinais de alerta e dengue grave. A detecção precoce de dengue grave em pacientes sem sinais de alerta que podem evoluir para a forma hemorrágica grave é fundamental para

a escolha de uma terapia de suporte intensivo apropriada, uma vez que vacinas ou terapias específicas com eficácia comprovada não estão disponíveis. Este capítulo tem como objetivo apresentar o estado da arte quanto à dengue grave, com ênfase à busca por biomarcadores precoces da gravidade da doença. Diante do cenário hiperendêmico da dengue em muitas regiões do mundo, e tendo em vista que se tem acumulado um grande número de suscetíveis à infecção pelos quatro sorotipos co-circulantes ao longo de vários anos, a detecção precoce da forma grave da dengue através de biomarcadores é muito importante para mitigar as consequências para populações hiperendêmicas e, principalmente, diminuir o óbito pela doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** dengue; dengue grave; biomarcadores; DENV; detecção precoce.

### SEVERE DENGUE FEVER: A STATE-OF-THE-ART REVIEW FOCUSED IN EARLY BIOMARKERS OF SEVERITY

**ABSTRACT:** DENV infection can be asymptomatic or symptomatic, ranging from mild to severe forms, such as dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. In 2009, WHO established a new case classification

criteria that aims to improve screening and appropriate treatment for patients. According to these criteria, patients are classified as dengue with warning signs, dengue without warning signs and severe dengue. Early detection of severe dengue in patients with no warning signs that may progress to severe hemorrhagic form is critical for the choice of appropriate intensive supportive therapy, since vaccines or specific therapies with proven efficacy are not available. This chapter aims to present the state of the art regarding severe dengue, with emphasis on the search for early biomarkers of disease severity. Given the hyperendemic scenario of dengue in many regions of the world, and given that a large number of susceptible to infection by the four co-circulating serotypes have accumulated over several years, early detection of severe form of dengue through biomarkers is very important to mitigate the consequences for hyperendemic populations and, especially, to reduce death from the disease.

**KEYWORDS:** dengue; severe dengue; biomarkers; DENV; early detection.

## 1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose aguda e sistêmica que se estabeleceu globalmente na transmissão de ciclos endêmicos e epidêmicos. A doença é encontrada em regiões tropicais e subtropicais do mundo e é causada por um dos quatro sorotipos de vírus da dengue (DENV-1–DENV-4). Um aumento na infecção foi observado nos últimos anos devido a muitos fatores, incluindo urbanização e viagens aéreas. Mais de 2,5 bilhões de pessoas da população mundial estão agora em área de risco de infecção.

A infecção pelo DENV apresenta um amplo espectro de manifestações, incluindo a forma assintomática e a forma sintomática: dengue (forma não-grave), formas graves, com manifestações hemorrágicas e choque em indivíduos afetados. Apesar das teorias que buscam explicar a ocorrência de casos graves de dengue, os fatores que levam algumas infecções a se apresentarem brandas e outras graves ainda não estão esclarecidos.

A forma não-grave da dengue, ou dengue sem sinais de alerta, é considerada uma doença de jovens e adultos, autolimitante e raramente fatal (GUBLER, 1998). A fase aguda costuma durar de 3 a 7 dias, mas a fase convalescente pode ser prolongada por semanas, e não há registros de sequelas associadas à infecção. É caracterizada pelo início súbito de febre e por uma série de sinais e sintomas inespecíficos, como dor de cabeça, dor retro-orbitária, mialgia, náusea e vômito, dores articulares, fraqueza, inapetência e erupções cutâneas (HAYES & GUBLER, 1992).

As manifestações clínicas da dengue grave incluem o extravasamento plasmático, derrame cavitário com dificuldade respiratória, hemorragia grave,

comprometimento de órgãos, especialmente do fígado, e o envolvimento do sistema nervoso central (SNC), podendo levar à perda da consciência (WHO/TDR, 2009). O extravasamento plasmático é causado pelo aumento difuso na permeabilidade vascular e apresenta-se como uma combinação da hemoconcentração com efusão pleural ou ascite (KALAYANAROOJ et al., 1997). O extravasamento plasmático torna-se evidente entre o 3º e o 7º dia de doença, correspondendo ao tempo que os pacientes com dengue não-grave levariam até a recuperação (NIMMANNITYA, 1987). O volume de sangue circulante é reduzido, o que pode resultar em choque. A tendência à hemorragia está relacionada à fragilidade capilar e à trombocitopenia. As manifestações hemorrágicas variam, desde um teste de torniquete positivo a hemorragias gastrointestinais com risco de vida (ROTHMAN & ENNIS, 1999). O comprometimento hepático dá-se pela hepatomegalia e pelos níveis elevados de transaminases no soro. O padrão dessas manifestações clínicas e os achados patológicos correspondentes sugerem que os fatores do hospedeiro desempenham um papel primordial na patogênese da dengue grave (ROTHMAN & ENNIS, 1999).

Outros fatores foram postulados como importantes na patogênese da dengue grave com manifestações hemorrágicas. Entre eles: 1) existência de genótipos virulentos específicos que se replicam em níveis elevados resultando em aumento da resposta imune e aumento da doença; 2) predisposição genética à doença grave em certas populações; e 3) outros fatores de risco, como idade, sexo e nutrição (LEITMEYER et al., 1999).

Evidentemente, os mecanismos que causam a dengue grave não atuam isoladamente, haja vista a importância atribuída às diferenças entre cepas virais na determinação da incidência da forma grave da doença, além de fatores de risco individuais do hospedeiro e de fatores epidemiológicos (RICO-HESSE et al., 1997).

## 2 | PATOGENIA DA DENGUE

Depois de um período de incubação de quatro a oito dias, a infecção por qualquer um dos quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) pode produzir um amplo espectro de sinais clínicos e sintomas, desde uma doença febril leve, classificada como dengue sem sinais de alerta, até a doença com manifestações hemorrágicas graves e choque, classificada como dengue grave, sendo a maioria das infecções assintomáticas ou subclínicas (GUZMÁN & HARRIS, 2015).

A doença tem início súbito seguido por três fases: febre, fase crítica e recuperação (GUZMÁN & HARRIS, 2015). O período crítico ocorre em torno da defervescência, quando dá-se um aumento na permeabilidade capilar acompanhada pelo aumento no hematócrito, podendo levar ao choque hipovolêmico, que pode resultar em falência dos órgãos, acidose metabólica, coagulação intravascular

disseminada e hemorragia grave (GUZMÁN & HARRIS, 2015). Além disso, a dengue grave pode desenvolver hepatite, desordens neurológicas, miocardite ou sangramento grave sem extravasamento plasmático ou choque (GUZMÁN & HARRIS, 2015). Se não tratada, a forma grave da dengue pode levar cerca de 20% dos pacientes a óbito, enquanto o manejo clínico adequado e a reidratação intravenosa podem reduzir a mortalidade a menos de 1,9% (WHO/TDR, 2009).

A maioria dos pacientes recupera-se sem complicações após o período virêmico em que o quadro clínico se manifesta, enquanto, em um pequeno número de pacientes, a doença evolui para a dengue grave, caracterizada por extravasamento plasmático com ou sem sangramento (GUZMÁN & HARRIS, 2015).

O primeiro indício de uma possível relação entre fatores imunológicos do indivíduo para o acometimento da forma grave da dengue deu-se em 1960. Em um estudo realizado na Tailândia, foi observado que 85% das crianças com dengue grave apresentavam altos títulos de anticorpos para mais de um sorotipo de DENV, sugerindo infecções secundárias (HALSTEAD et al., 1970). Esse fato levantou a hipótese de que a forma grave da dengue seria mais comum em infecções secundárias pelo DENV do que em infecções primárias. Vários estudos na época corroboraram essa hipótese (THEIN et al., 1997).

Estudos epidemiológicos mostram que a dengue grave está fortemente associada não só à infecção secundária, causada por um sorotipo heterólogo, como também à infecção primária de bebês com baixas concentrações de anticorpos maternos anti-DENV presentes no soro (HALSTEAD, 1988).

Algumas teorias, que não são mutuamente exclusivas, buscam explicar a ocorrência da forma grave da dengue. Entre elas, a Teoria de Halstead é conhecida como a hipótese da infecção secundária ou ADE (*Antibody Dependent Enhancement*). Esta teoria relaciona a forma grave da doença a infecções sequenciais por diferentes sorotipos, com intervalos de três meses a cinco anos, e atribui a gravidade da dengue à ocorrência da resposta imunológica exacerbada durante a infecção secundária (HALSTEAD, 1988). Segundo essa teoria, os pacientes que experimentam uma segunda infecção por um sorotipo de vírus da dengue heterólogo têm um risco significativamente maior de desenvolver dengue grave (HALSTEAD, 1988). Os anticorpos heterólogos pré-existentes reconhecem o vírus infectante e formam um complexo antígeno-anticorpo, que é então ligado e internalizado por receptores Fc da imunoglobulina na membrana celular de leucócitos, especialmente macrófagos. Como o anticorpo é heterólogo, o vírus não é neutralizado, permanecendo livre para replicar dentro dos macrófagos. Acredita-se que essas células produzem e secretam mediadores vasoativos em resposta à infecção por DENV, o que provoca maior permeabilidade vascular, levando à hipovolemia e ao choque (GUBLER, 1998).

A participação dos linfócitos T de memória ativados em uma infecção

secundária com sorotipos heterólogos pode contribuir para o desenvolvimento da dengue grave com manifestações hemorrágicas em um modelo conhecido como teoria do pecado original de células T (*Original Antigenic Sin*) (INOUE et al., 1984). Durante uma infecção secundária, as células T entram em contato com macrófagos infectados e tornam-se ativadas. Os linfócitos T ativados apresentam uma resposta imune inapropriada para um sorotipo heterólogo, devido à expansão clonal de células T de memória de reatividade cruzada. Estas células possuem baixa afinidade para o sorotipo do vírus causador da infecção, produção alterada de citocinas e, conseqüentemente, tornam-se ineficientes para eliminar o vírus, aumentando assim a viremia e contribuindo para o desenvolvimento da febre hemorrágica da dengue (FHD). A ativação imune excessiva cria uma cascata de produção de citocinas (produção excessiva ou perfil distorcido de liberação de citocinas) resultando em aumento da permeabilidade vascular: uma “tempestade de citocinas” (RATHAKRISHNAN et al., 2012). Foi demonstrado que, em muitos pacientes com infecção secundária heteróloga aguda pelo DENV, os linfócitos T CD8+ gerados ligam-se fracamente ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), os quais apresentam epítomos do vírus causador da infecção. Ao contrário, estes linfócitos ligam-se mais fortemente aos epítomos do vírus causador da primeira infecção, além de apresentarem um fenótipo apoptótico que parece destinar estas células à morte celular programada antes de exercerem sua função antiviral e controlarem a infecção (NIELSEN, 2009). Uma das conseqüências da infecção secundária e ativação de células T é a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (STEPHENSON, 2005). A participação de linfócitos T, juntamente com a produção de citocinas e mediadores químicos, apresenta efeito sinérgico, o qual aumenta a permeabilidade vascular, a indução de trombocitopenia e a ocorrência de hemorragia, contribuindo para o desenvolvimento da dengue grave (MARTINA et al., 2009).

A Teoria de Rosen ressalta o fato de existirem algumas cepas de vírus com maior potencial epidêmico, e pressupõe que o DENV, como todos os vírus que infectam animais, varia e se altera geneticamente como resultado de pressões de seleção enquanto se replica em seres humanos e/ou mosquitos (RICO-HESSE, 1997). A expressão fenotípica de alterações genéticas no genoma do vírus pode incluir aumento da replicação do vírus e da viremia, gravidade da doença (virulência) e potencial epidêmico (GUBLER, 1998).

Uma terceira teoria, a Teoria Integral de Multicausalidade, proposta por Kouri e colaboradores (1987), propõe que nenhuma das duas teorias anteriores, em conjunto ou isoladamente, pode explicar todas as situações ou casos de dengue grave, uma vez que os autores acreditam que é necessário haver a interação de fatores epidemiológicos, individuais e virais. Alguns fatores de risco individuais,

como raça, sexo, idade e doenças crônicas, são fatores predisponentes que tornam a doença mais frequente em determinada faixa etária ou raça. Os autores acreditam que a pré-existência de anticorpos é o fator de risco individual principal, porém não o único, para a ocorrência da doença. Fatores de risco individuais determinam o surgimento da doença em um indivíduo particular e em uma determinada população. A presença ou ausência desses fatores de risco individuais, em meio aos fatores virais e epidemiológicos, determina se o indivíduo com infecção secundária vai desenvolver dengue grave (KOURI et al., 1987).

Dessa forma, a interação de vários fatores de risco, como fatores imunológicos do hospedeiro, a vários fatores virais, como infecções sequenciais e a virulência da cepa infectante, estão envolvidos na patogênese da forma grave da dengue (GUBLER, 1998).

### 3 | CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS DE DENGUE

A OMS desenvolveu um sistema de classificação dos casos de dengue em 1997, segundo o qual as apresentações clínicas de dengue foram agrupadas como febre da dengue (FD), febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque por dengue (SCD). A FHD é dividida em 4 graus. Os graus I e II são classificados como FHD, e os graus III e IV são considerados SCD.

No entanto, alguns estudos mostraram que a aplicação deste sistema de classificação é um desafio nas áreas de endemia de dengue. O aparecimento de diferentes manifestações, como a dengue com hemorragia, mas sem extravasamento plasmático, ou dengue com choque, mas sem cumprir os 4 critérios da FHD (febre de 2-7 dias, tendência a hemorragia mostrada pela prova do laço positivo ou sangramento espontâneo, trombocitopenia  $\leq 100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> e evidência de extravasamento plasmático), coloca dificuldades aos clínicos na aplicação do esquema de classificação de casos. Os principais problemas identificados foram a rigidez das definições, baixa sensibilidade e dificuldade experimentada por alguns clínicos para diferenciar FHD de FD, uma vez que os parâmetros laboratoriais clínicos e básicos se sobrepõem em alguns casos (HADINEGORO, 2012).

Em 2009, a OMS revisou a classificação da dengue e um novo esquema foi proposto. Os casos de dengue passaram a ser classificados em dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave (WHO/TDR, 2009). A orientação revisada busca aprimorar a triagem e o tratamento adequado, uma vez que a identificação precoce dos sinais de alerta para o manejo clínico efetivo visa ao bom prognóstico do paciente, além de permitir a triagem correta dos casos (GUZMÁN & HARRIS, 2015).

Muitos estudos apontam o aumento da sensibilidade para identificação de

casos graves com a classificação revisada (TSAI et al., 2013). Não obstante, alguns autores acreditam que o novo sistema poderia reduzir a ênfase quanto à síndrome do extravasamento plasmático, além de contribuir para o aumento do número de casos em países endêmicos e com poucos recursos (SRKIATKHACHORN et al., 2011).

O Brasil adotou a nova classificação de casos de dengue, revisada pela OMS, em 2014 (BRASIL, 2015). Segundo a OMS, um caso provável de dengue, classificado como dengue sem sinais de alerta, é caracterizado quando o paciente é residente ou viaja para área endêmica de dengue e apresenta febre e mais dois dos seguintes sinais ou sintomas: náusea, vômito, rash cutâneo, dores, prova do laço positiva e leucopenia (WHO/TDR, 2009). Deve haver a confirmação laboratorial da dengue, principalmente quando há sinal de extravasamento do plasma.

Os casos classificados como dengue com sinais de alerta requerem observação e intervenção médica. São sinais de alerta: dor abdominal, vômito persistente, derrame cavitário, sangramento de mucosa, letargia, inquietação, fígado aumentado (hepatomegalia), hematócrito elevado com simultânea plaquetopenia (WHO/TDR, 2009).

Já os casos classificados como dengue grave são aqueles em que verificam-se: 1) extravasamento grave de plasma, ocasionando choque (síndrome do choque por dengue) e derrame cavitário com dificuldade respiratória; 2) hemorragia grave (de acordo com a avaliação médica); 3) envolvimento de órgãos, com alteração das enzimas hepáticas ALT e AST; 4) envolvimento do SNC com o comprometimento da consciência, prejuízo da atividade do coração e outros órgãos (WHO/TDR, 2009) (Figura 1).



Figura 1. Critérios da nova classificação clínica de casos de dengue. Adaptado de OMS (2009).

## 4 | BIOMARCADORES DE GRAVIDADE DA DENGUE

Estudos acerca da patogenia da forma grave da dengue podem proporcionar novos alvos para a prevenção e o controle da doença. A identificação precoce da dengue grave em pacientes sem sinais de alerta que possam desenvolver a forma grave é muito importante. Esses pacientes precisam ter o melhor atendimento de apoio, uma vez que não existe terapia antiviral contra a infecção pelo DENV, e que a vacina comercial *Dengvaxia*, ainda não foi licenciada para imunização em todos os países endêmicos (RECKER et al., 2016). Entretanto, o mecanismo pelo qual apenas alguns indivíduos evoluem para a forma grave da dengue ainda é pouco compreendido.

Sabe-se que a minoria dos pacientes desenvolve a forma grave da dengue, cuja característica principal é o extravasamento plasmático, que leva à perda de volume intravascular e à insuficiência. Manifestações hemorrágicas são comuns tanto na forma não-grave da dengue quanto na forma grave, porém hemorragias graves, particularmente a hemorragia do trato gastrointestinal, são encontradas com maior frequência na dengue grave (NIMMANNITYA, 1993).

As manifestações clínicas são os primeiros marcadores na previsão da forma grave da dengue: sangramento de mucosa, náusea e vômito, dor abdominal intensa, erupções cutâneas e hepatoesplenomegalia (JOHN et al., 2015). De acordo com a classificação de 2009, os pacientes com dengue estão divididos em um grupo, com sinais de alerta, incluindo dor abdominal, hemorragia de mucosa e hepatomegalia, que justificam a admissão na UTI, e em outro grupo, sem esses sinais (WHO/TDR, 2009).

Devido à ausência de um modelo animal que possa reproduzir a dengue em seres humanos, alguns estudos clínicos têm sido fundamentais para o entendimento da patogênese da doença (SRIKIATKHACHORN & GREEN, 2010). Inúmeros estudos têm buscado a identificação de parâmetros biológicos em amostras clínicas de casos graves e não-graves de dengue (SRIKIATKHACHORN & GREEN, 2010). Estudos que procuram marcadores biológicos podem apontar preditores que identifiquem os casos que eventualmente evoluirão para a forma grave da doença, o que é crucial, já que não há parâmetros clínicos ou laboratoriais empregados na rotina de diagnóstico que possam predizer o desenvolvimento da dengue grave no indivíduo (SRIKIATKHACHORN & GREEN, 2010).

Um biomarcador ideal deveria ser capaz de identificar indivíduos que possam vir a desenvolver dengue grave (JOHN et al., 2015). Considera-se que o fator principal responsável pela patogenia da dengue ainda é a resposta imune aumentada do hospedeiro (citocinas produzidas de forma exacerbada pelas células imunes do hospedeiro) (JOHN et al., 2015). Observou-se em vários estudos que as infecções

sequenciais ou secundárias do DENV são mais propensas a produzir doença grave. Acredita-se que um fator de risco na infecção secundária seja o processo que envolve extravasamento plasmático, choque e manifestações hemorrágicas, iniciado com a facilitação da infecção pelo DENV com a ajuda de anticorpos opsonizantes, resultando na resposta imune alterada que desencadeia a ativação de células T e a liberação de citocinas e mediadores químicos (NIELSEN, 2009). Entretanto, nos indivíduos imunocomprometidos ou com infecção primária, alguns fatores ainda não definidos podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da forma grave da dengue (PERNG & CHOKEPHAIBULKIT, 2013). Um exemplo é o fato de pacientes com dengue apresentarem febre e os demais sinais da forma não-grave durante o pico da viremia, enquanto os sinais de gravidade, como as manifestações hemorrágicas e o choque, surgirem quando o DENV não está mais na circulação, sugerindo que a forma grave está mais associada à imunopatologia (JOHN et al., 2015).

Para a gravidade da dengue, vários estudos clínicos indicaram a existência de marcadores clínicos e biológicos (durante a fase aguda, durante a fase de defervescência e durante a fase tardia). Considerando os marcadores clínicos, a contagem de plaquetas ( $<100.000/\text{mm}^3$ ) não pode ser considerada um marcador precoce para a gravidade da dengue. Existe um progressivo declínio do número de plaquetas durante a fase febril, tanto nos casos graves quanto nos casos não-graves, atingindo o limiar mais baixo no momento da defervescência em ambas as formas de gravidade, e coincidindo com o extravasamento plasmático em pacientes com dengue grave (SRIKIATKHACHORN & GREEN, 2010). O aumento observado na quantificação das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) é considerado um marcador precoce da gravidade da dengue (SRIKIATKHACHORN & GREEN, 2010).

Considerando os marcadores biológicos durante a fase febril aguda, a carga viral aumentada, assim como níveis do antígeno NS1 em amostras biológicas foram descritos como fatores de risco para a dengue grave e podem ser empregados como indicadores precoces da gravidade da doença (Figs. 2 e 3).

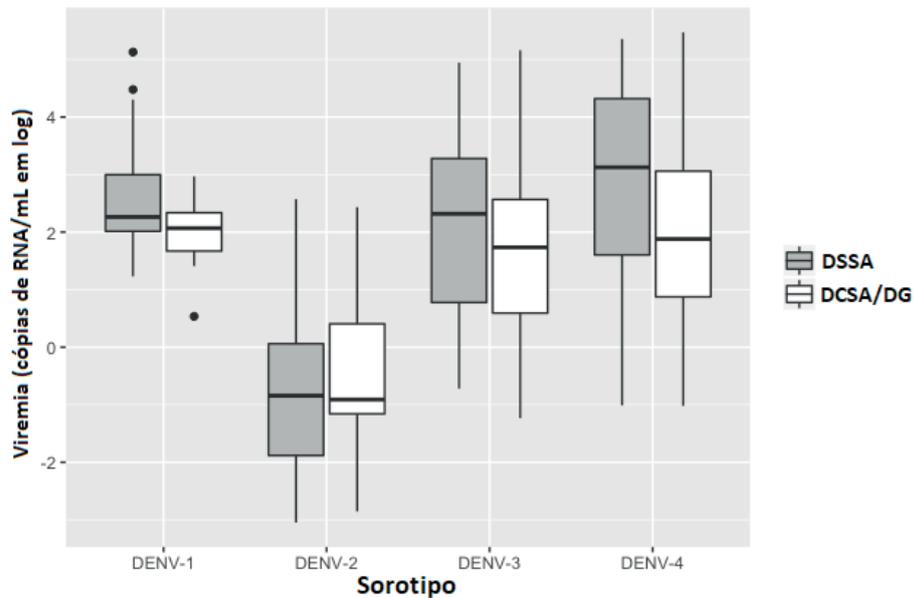


Figura 2. Carga viral (média) em pacientes apresentando dengue sem sinais de alerta (DSSA) (n=164) e dengue com sinais de alerta/dengue grave (DCSA/DG) (n=98) de acordo com o sorotipo infectante. Fonte: Gonçalves et al. (2019a).

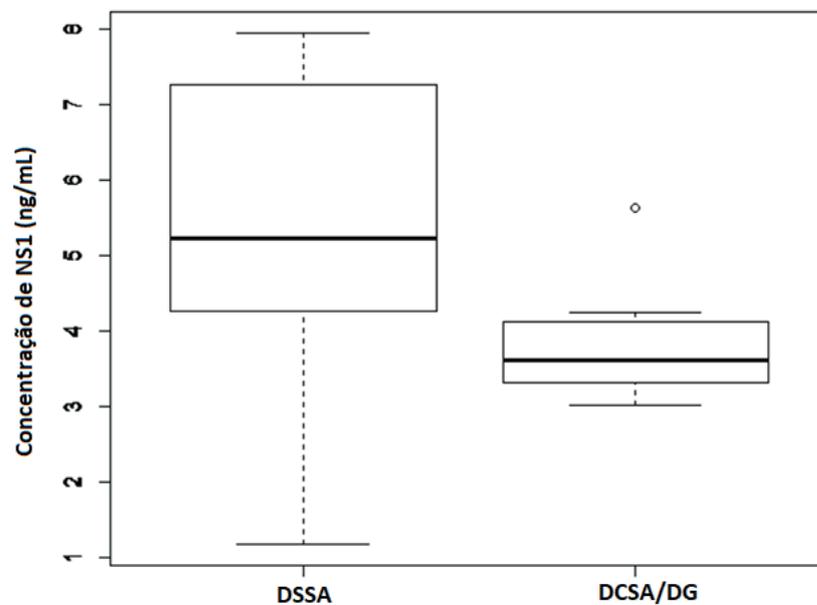


Figura 3. Níveis circulantes de NS1 em pacientes infectados pelo DENV-2 de acordo com a apresentação clínica. DENV, vírus da dengue; DSSA, dengue sem sinais de alerta; DCSA/DG, dengue com sinais de alerta/dengue grave. Fonte: Gonçalves et al.(2019b).

O pico da viremia ocorre precocemente no curso da doença, seguido por uma queda significativa nos títulos virais durante a defervescência. O antígeno NS1 ativa o sistema complemento, e sua atividade é facilitada pela presença de anticorpos anti-DENV específicos (AVIRUTNAN et al., 2006).

Para John e colaboradores (2015), os seguintes biomarcadores devem ser ressaltados como preditores da forma grave da dengue: marcadores de ativação

imunológica, como o número e o estado de ativação das células imunes, níveis aumentados de citocinas e quimiocinas, o sistema complemento, anticorpos e outros fatores solúveis, assim como marcadores de ativação endotelial, marcadores bioquímicos e marcadores genéticos do hospedeiro.

Resumidamente, de acordo com Pang e colaboradores (2017), os mecanismos envolvidos na patogênese da dengue grave incluem a glicoproteína NS1 e os anticorpos anti-NS1, a variação do genoma viral, o RNA de flavivírus subgenômico (sfRNA), o fenômeno ADE e a presença de células T de memória que reagem cruzadamente. A NS1 e seus anticorpos anti-NS1 contribuem para a patogênese da dengue grave pela ativação do sistema complemento e subsequente indução da produção de citocinas inflamatórias, induzindo autofagia na célula endotelial, facilitando a replicação do DENV, induzindo desordens autoimunes. A variação do genoma do DENV evoluiu para maior virulência e o sfRNA induz o aumento da replicação viral. O fenômeno ADE, mediado por FcγR, pode aumentar a replicação viral e desencadear liberação de citocinas e quimiocinas; células T específicas para DENV e ativadas por reação cruzada promovem a liberação de citocinas e quimiocinas (PANG et al, 2017).

## 5 | CONCLUSÃO

Uma das questões mais relevantes acerca da dengue é determinar quais fatores têm influência no desenvolvimento da forma grave da doença. É consenso que a gravidade da dengue está associada à dinâmica de aspectos multifatoriais, como a carga viral e sorotipos, antigenemia da proteína NS1, infecções sequenciais e aspectos genéticos do hospedeiro. Acredita-se que a combinação de biomarcadores, como a resposta imune, marcadores da ativação endotelial, bem como marcadores bioquímicos e genéticos do hospedeiro, será benéfica na detecção precoce da forma grave da dengue, principalmente em função do avanço nas técnicas e equipamentos, que possibilitam a análise de múltiplos biomarcadores a partir, apenas, de pouco volume de soro dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

AVIRUTNAN, P.; PUNYADEE, N.; NOISAKRAN, S.; KOMOLTRI, C.; THIEMMECA, S.; AUETHAVORNANAN, K.; et al. **Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement.** The Journal of Infectious Disease, v.193, n.8, p.1078-88, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, v.46, n.3, 2015.

GONÇALVES, B.S.; NOGUEIRA, R.M.R.; BISPO DE FILIPPIS, A.M.; HORTA, M.A.P. **Factors predicting the severity of dengue in patients with warning signs in Rio de Janeiro, Brazil (1986-2012)**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2019a. pii: trz066. doi: 10.1093/trstmh/trz066. [Epub ahead of print]

GONÇALVES, B.S.; HORTA, M.A.P., ACERO, P.H.C.; BOCHNER, R.; QUEIROZ LIMA, M.D.R.; DE ARAÚJO, E.S.; SAMPAIO, S.A.; NOGUEIRA, R.M.R.; DE FILIPPIS, A.M.B. **Dynamics of nonstructural glycoprotein-1 in dengue patients presenting with different clinical manifestations from 1986 to 2012 in Rio de Janeiro, Brazil**. Journal of Medical Virology, v.91, n.4, p. 555-563, 2019b. doi: 10.1002/jmv.25356.

GUBLER, DJ. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. Clinical Microbiology Reviews, v.11, n.3, p.480-496, 1998.

GUZMÁN, M.G.; HARRIS, E. **Dengue**. Lancet, v.385, n.9966, p.453-465, 2015.

HADINEGORO, S.R. **The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified?** Paediatrics and International Child Health, v.32, Suppl 1, p.33-38, 2012.

HALSTEAD, S.B. **Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology**. Science, v.239, n.4839, p.476-481, 1988.

HALSTEAD, S.B.; NIMMANNITYA, S.; COHEN, S.N. **Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV Relation of disease severity to antibody response and virus recovered**. Yale Journal of Biology and Medicine, v.42, n.5, p.311-328, 1970.

HAYES, E.B.; GUBLER, D.J. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. The Pediatric Infectious Disease Journal, v.11, n.4, p.311-317, 1992.

INOUE, S.; MATSUNO, S.; TSURUKUBO, Y. **“Original antigenic sin” phenomenon in experimental flavivirus infections of guinea pigs: studies by enzyme-linked immunosorbent assay**. Medical Microbiology and Immunology, v.28, n.5, p.569-574, 1984.

JOHN, D.V.; LIN, Y.S.; PERNG, G.C. **Biomarkers of severe dengue disease - a review**. Journal of Biomedical Science, v.22, n.83, 2015.

KALAYANAROOJ, S.; VAUGHN, D.W.; NIMMANNITYA, S.; GREEN, S.; SUNTAYAKORN, S.; KUNENTRASAI, N. et al. **Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness**. The Journal of Infectious Diseases, v.176, n.2, p.313-321, 1997.

KOURI, G.P.; GUZMÁN, M.G.; BRAVO, J.R. **Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v.81, n.5, p.821-823, 1987.

LEITMEYER, K.C.; VAUGHN, D.W.; WATTS, D.M.; SALAS, R.; VILLALOBOS, I. et al. **Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis**. Journal of Virology, v.73, n.6, p.4738-4747, 1999.

MARTINA, B.E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A.D. **Dengue virus pathogenesis: an integrated view**. Clinical Microbiology Reviews, v.22, n.4, p.564-581, 2009.

NIELSEN, D.G. **The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis**. Virology Journal, v.6, n.211, 2009.

NIMMANNITYA, S. **Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever**. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, v.18, n.3, p.392-397, 1987.

- NIMMANNITYA, S. Clinical manifestations of Dengue/Dengue haemorrhagic fever. In: Thongcharoen P, editor. **Monograph on Dengue/Dengue haemorrhagic fever**. India: World Health Organization, p.48-57, 1993.
- PANG, X.; ZHANG, R.; CHENG, G. **Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever**. *Virologica Sinica*, v.32, n.1, p.16-22, 2017.
- PERNG, G.C.; CHOKEPHAIBULKIT, K. **Immunologic hypo- or non-responder in natural dengue virus infection**. *Journal of Biomedical Science*, v.20, n.34, 2013.
- RATHAKRISHNAN, A.; WANG, S.M.; HU, Y.; KHAN, A.M.; PONNAMPALAVANAR, S.; LUM, L.C. et al. **Cytokine expression profile of dengue patients at different phases of illness**. *PLoS One*, v.7, n.12, e52215, 2012.
- RECKER, M.; VANNICE, K.; HOMBACH, J.; JIT, M.; SIMMONS, C.P. **Assessing dengue vaccination impact: Model challenges and future directions**. *Vaccine*, v.34, n.38, p.:4461-4465, 2016.
- RICO-HESSE, R.; HARRISON, L.M.; SALAS, R.A.; TOVAR, D.; NISALAK, A.; RAMOS, C. et al. **Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas**. *Virology*, v.230, n.2, p.244-251, 1997.
- ROTHMAN, A.L.; ENNIS, F.A. **Immunopathogenesis of Dengue hemorrhagic fever**. *Virology*, v.257, n.1, p.1-6, 1999.
- SRIKIATKHACHORN, A.; GREEN, S. **Markers of dengue disease severity**. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v.338, p.67-82, 2010.
- SRIKIATKHACHORN, A.; ROTHMAN, A.L.; GIBBONS, R.V.; SITTISOMBUT, N.; MALASIT, P.; ENNIS, F.A. et al. **Dengue—how best to classify it**. *Clinical Infectious Diseases*, v.53, n.6, p.563-567, 2011.
- STEPHENSON, J.R. **Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design**. *Bulletin of the World Health Organization*, v.83, n.4, p.308-314, 2005.
- THEIN, S.; AUNG, M.M.; SHWE, T.N.; AYE, M.; ZAW, A.; AYE, K. et al. **Risk factors in dengue shock syndrome**. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.56, n.5, p.566-572, 1997.
- TSAI, C.Y.; LEE, I.K.; LEE, C.H.; YANG, K.D.; LIU, J.W. **Comparisons of dengue illness classified based on the 1997 and 2009 World Health Organization dengue classification schemes**. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v.46, n.4, p.271-281, 2013.
- WHO/TDR. Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases. **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. New Edition. Geneva: World Health Organization, 2009.

## **SOBRE A ORGANIZADORA**

**LAIS DAIENE COSMOSKI** - Professora adjunta do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE), nos cursos de Tecnologia em Radiologia e Bacharelado em Farmácia. Analista clínica no Laboratório do Hospital Geral da Unimed (HGU). Bacharel em Biomedicina pelas Universidades Integradas do Brasil (UniBrasil). Especialista em Circulação Extracorpórea pelo Centro Brasileiro de Ensinos Médicos (Cebamed) Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UEPG. Possui experiência com o desenvolvimento de pesquisas na área de avaliação clínico/laboratorial de processos fisiopatológicos.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Abortivos 12

Amido Resistente 140, 141, 144

Ansiedade 54, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 250

Assimetria Cerebral 22

### B

Banana 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147

Banco de Dados Moleculares 22

Biomarcadores 148, 155, 157, 158

Biotérios Brasileiros 111, 112, 125, 127, 130, 131, 134

### C

Camundongo Nude 39

Capacitação 33, 34, 35, 36, 212, 215, 216, 220, 261

Consumo Alimentar na Adolescência 197

Cuidados Paliativos 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221

Cytokines 68, 69, 71, 77, 78, 81

### D

Dengue 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160

Dengue Grave 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158

Denv 148, 149, 150, 151, 152, 155, 156, 157, 158

Depressão 54, 65, 66, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 250, 257, 259

Detecção Precoce 148, 158

Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (DORT) 33, 34

### E

Educação Médica 211, 256, 259, 260, 261

Empatia 216, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 263

Envelhecimento 54, 64, 213, 266, 267, 268, 272

Equipamento Cirúrgico Portátil de Comunicação 161, 162, 166

Espiritualidade 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 221, 256, 258, 259, 260, 261, 263, 264

Estágio Clínico 210, 211, 215

Estimulação Neuronal 53, 55

Estudantes de Medicina 210, 212, 213, 215, 216, 219, 221, 222, 235, 256, 257, 258, 259

Experimental 8, 12, 18, 40, 41, 50, 63, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 88, 89, 110, 112, 133, 134, 135, 136, 159, 166

## F

Fator de Crescimento Neuronal 53, 55, 59

Fitoterapia 12, 14, 19, 58

## G

Gestação na Adolescência 197, 198

Ginástica Laboral 33, 34, 35, 37

Gravidez 12, 14, 19, 20, 197, 199, 208, 273, 274, 275, 276

## L

Laparoscopy 68, 78, 80, 81, 82

Lateralidade 22, 107

Lung Injury 68, 78

## M

Metástase Hepática 39

Mini-Mental 266, 267, 272

Modelo de Primata Neuropsiquiátrico 22

Modelo Pré-Clínico 39

Monitoramento Sanitário 111, 112, 125, 126, 131, 132

## N

Norovirus murino 130

Nutrição 140, 145, 150, 197, 198, 204

Nutrição da Adolescente Grávida 197

## O

Oxidative Stress 66, 68, 69, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 82

## P

Plantas Medicinais 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 59, 67

Pneumoperitoneum 68, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82

## R

Rede Social 266, 268, 269, 270, 271, 272

Relação Médico-Paciente 256, 259, 263

Religiosidade 210, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 224, 225, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 256, 258, 259, 260

Robô R1T1 161, 162, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 173

Rosmarinus Officinalis 15, 52, 53, 55, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67

## S

Saúde Animal 112

Saúde do Adolescente 274

Saúde Escolar 274

Sexualidade 273, 274, 275, 276

## T

Transcriptômica 22

Transplante de Órgãos 162, 163, 166, 171, 173

## U

Ultrassom 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 39, 181

## X

Xenoenxerto Ortotópico 39

