



DINÂMICA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS 2

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)**

Atena
Editora
Ano 2020



DINÂMICA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS 2

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)**

Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

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

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

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

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

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

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

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 Internazionale delle Figlie di 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

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

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. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

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
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

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
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
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 Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Prof^a Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^a Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
D583	Dinâmica das doenças infecciosas 2 [recurso eletrônico]/ Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-002-5 DOI 10.22533/at.ed.025201604 1. Doenças transmissíveis. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Título. CDD 616.9
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Dinâmica das Doenças Infecciosas” que aqui temos o privilégio de apresentar, compõe – se inicialmente de dois volumes.

Na medicina sabemos que uma doença infecciosa ou transmissível é uma doença ou distúrbio de funções orgânicas, causada por um agente infeccioso ou suas toxinas através da transmissão desse agente ou seus produtos por meio de hospedeiro intermediário vegetal ou animal, por meio de um vetor, ou do meio inanimado.

Deste modo, podemos dizer que a obra que você possui agora em mãos, essencialmente trata de qualquer doença causada por um agente patogênico, os quais podemos incluir príons, vírus, rickettsias, bactérias, fungos, e parasitas. Cada vez mais a evolução biotecnológica tem nos permitido conhecer mais sobre os microrganismos causadores de infecções em humanos, e o material apresentado e elencado aqui nos oferece essa visão e nos leva à compreender os motivos do estabelecimento da infecção, das co-infecções agregando valor para o discernimento e compreensão das doenças infecto-parasitárias. A disponibilização destes trabalhos nos favorece conhecimento e ao mesmo tempo evidencia a importância de uma comunicação científica sólida.

Esse primeiro volume compreende capítulos bem elaborados e desenvolvidos por profissionais de diversas regiões do país com diferentes linhas de pesquisa no campo das doenças infecciosas demonstrando a dinâmica das doenças tais como a leptospirose, a meningite, o vírus da dengue, a hepatite C, a malária, a Biotecnologia, Leishmania, toxoplasmose, *Mycobacterium leprae*, vigilância epidemiológica, choque séptico, microRNAs, biogênese, febre amarela, hepatite B, enterobacteriaceae, resistência, antibiótico, doença de Chagas, meningite, zika vírus, *Mycobacterium avium* dentre outras diversas observações à dinâmica das doenças infecciosas.

Portanto, a obra “Dinâmica das Doenças Infecciosas – volume 2” pretende apresentar ao leitor uma teoria bem fundamentada desenvolvida em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática. Entendemos que a divulgação científica é fundamental para o desenvolvimento e avanço da pesquisa básica em nosso país, por isso destacamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ANÁLISE COMPARATIVA DA TAXA DE LETALIDADE POR LEPTOSPIROSE NAS REGIÕES NORDESTE E SUDESTE DO BRASIL DE 2013 A 2017	
Rodrigo Santos dos Santos Jair de Souza Braga Filho Rodrigo Mesquita Costa Braga Thuanne Cidreira dos Santos Gomes Aurea Angelica Paste	
DOI 10.22533/at.ed.0252016041	
CAPÍTULO 2	10
ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE MIR-15 E MIR-16 EM INFECÇÕES EXPERIMENTAIS POR VDEN1	
Karla Fabiane Lopes de Melo Gustavo Moraes Holanda Walter Felix Franco Neto Jardel Fabio Lopes Ferreira Francisco Canindé Ferreira de Luna Ana Paula Sousa Araújo Taiana Andrade Freitas Carlos Alberto Marques de Carvalho Samir Mansour Moraes Casseb	
DOI 10.22533/at.ed.0252016042	
CAPÍTULO 3	26
ANÁLISE DA MORTALIDADE POR MENINGITE NA REGIÃO NORTE DO BRASIL EM 2017	
Rebeca Andrade Ferraz Ana Beatriz Tavares Araujo Armando da Silva Rosa Beatriz Sayuri Vieira Ishigaki Denile Lima de Oliveira Gabriela Sobral Santos Andrade Gabrielly Ramalho Mendonça Alves Giovana Fischer Neto Larissa Fernandes Silva de Souza Matheus Ferreira Santos da Cruz	
DOI 10.22533/at.ed.0252016043	
CAPÍTULO 4	32
ANÁLISE DO CONTÁGIO DE HEPATITE VIRAL CRÔNICA C POR TRATAMENTO CIRÚRGICO NO BRASIL NO PERÍODO DE 2010 A 2018	
Amanda Vallinoto Silva de Araújo Giovanna Barcelos Fontenele Pereira Luis Fernando Praia Rodrigues Manuela Santos de Almeida Narely Araújo Smith Érika Maria Carmona Keuffer Cavalleiro de Macedo	
DOI 10.22533/at.ed.0252016044	
CAPÍTULO 5	36
ANÁLISE DO PADRÃO DE FORMAÇÃO DA MATRIZ PERITRÓFICA DO VETOR DA MALÁRIA <i>ANOPHELES DARLINGI</i> COM ALIMENTAÇÃO SANGUÍNEA EM CONDIÇÕES DE LABORATÓRIO	
Rejane de Castro Simões	

Bianca Cristina Nascimento de Paula
Ricardo Cesar Correa Cabral
Adriano Nobre Arcos
Francisco Augusto da Silva Ferreira
Edineuza Vidal dos Santos
Carlos Alberto Praia Lima
Thaís Melo Benchimol
Rosemary Aparecida Roque
Edmar Vaz de Andrade
Rosemary Costa Pinto
Wanderli Pedro Tadei

DOI 10.22533/at.ed.0252016045

CAPÍTULO 6 49

ANÁLISE *in silico* DA VARIABILIDADE PROTEICA DA HSP83 PARA O SORODIAGNÓSTICO ELISA DE LEISHMANIOSES

João Alphonse Apóstolo Heymbeeck
Karem Beatriz de Oliveira Mantena
Marco Antônio Lucena da Motta
Katharyna Alexsandra Lins Lima
Ana Paula de Sousa Araújo
Sávio Pinho dos Reis

DOI 10.22533/at.ed.0252016046

CAPÍTULO 7 59

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA: UMA REVISÃO ATUALIZADA

Patrícia Silva Albuquerque
Antonio Rosa de Sousa Neto
Luiza Ester Alves da Cruz
Rogério da Cunha Alves
Vanessa Maria Oliveira Viana
Vera Alice Oliveira Viana
Daniela Reis Joaquim de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.0252016047

CAPÍTULO 8 71

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE HANSENÍASE NA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM, PARÁ

Juliana Moia de Carvalho
Cristiane Natividade Monteiro
Dafne Rosa Benzecry
Diego Rodrigues Dantas
Emanuelle Costa Pantoja
Isabele Martins Saldanha
Juliana Silva Soares
Lívia Simone Tavares
Luísa Corrêa Janaú
Marcos da Conceição Moraes
Sérgio Antônio Batista dos Santos Filho
Yasmin Adrião Medeiros

DOI 10.22533/at.ed.0252016048

CAPÍTULO 9 82

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PORTADORES DE HANSENÍASE REALIZANDO TRATAMENTO EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA

Alicia Gleides Fontes Gonçalves
Rosileide de Souza Torres
Débora Lopes Mattos
Lucidéa Rocha de Macedo
Cynthia Tayane Dias de Araujo
Samara da Silva Queiroz
Hellen Ruth Silva Corrêa
Elen Cristina Braga de Souza
Suzan dos Santos Ferreira
Emmely Belize de Souza Pereira
Agostilina Renata Dos Santos Da Cruz Ramos
Elaine Cristina Silva Soares

DOI 10.22533/at.ed.0252016049

CAPÍTULO 10 86

COBERTURA VACINAL PARA A HEPATITE B ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA QUE SOFRERAM ACIDENTES COM MATERIAL BIOLÓGICO

Nadia Tavares El Kadi Monteiro Paiva
Marcio Matheus Rosas de Souza
Rosane Todeschini Borges
Dirce Bonfim de Lima

DOI 10.22533/at.ed.02520160410

CAPÍTULO 11 95

DENGUE NEONATAL: RELATO DE CASO DE UMA TRANSMISSÃO VERTICAL EM ÁREA ENDÊMICA

Ana Paula Maximiano de Oliveira
Victor Cabreira Frazão

DOI 10.22533/at.ed.02520160411

CAPÍTULO 12 103

EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO PARÁ NO PERÍODO 2008-2017

Rafael Reis do Espírito Santos
Sérgio Marcelo Rodriguez Málaga
Tatiane Rodrigues de Oliveira
Beatriz Oliveira da Cunha
Everton Batista da Silva
Áyzik Macedo Silva

DOI 10.22533/at.ed.02520160412

CAPÍTULO 13 114

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL

Edilson Galeno de Sousa Junior
Samara Tatielle Monteiro Gomes

DOI 10.22533/at.ed.02520160413

CAPÍTULO 14 122

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES POR SEPSE NO MUNICÍPIO DE BELÉM DO PARÁ, NO PERÍODO DE 2014 A 2018

Gabriela Pereira da Trindade

Eduarda Souza Dacier Lobato
Michele Pereira da Trindade Vieira
Gilson Guedes de Araújo Filho
Gabriela Arja de Abreu
Maria Emilia da Silva Coelho
Kleber Pinto Ladislau
Weder Catucá Xavier
Anthony Benny da Rocha Balieiro
José Tavares Machado Neto

DOI 10.22533/at.ed.02520160414

CAPÍTULO 15 124

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO RELACIONADA À SONDA VESICAL DE DEMORA: PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Ana Thays Gomes Pimenta
Mariana Moreira de Oliveira Fama
Évila Souza Dourado
Larissa Negromonte Azevedo

DOI 10.22533/at.ed.02520160415

CAPÍTULO 16 136

INFECÇÃO PELO VIRUS DA FEBRE AMARELA EM PRIMATAS NÃO HUMANOS (PNH) DA ESPÉCIE *Saimiri* sp. MODULA A EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS CHAVE DA BIOGÊNESE DE microRNAs

Ana Paula Sousa Araújo
Samir Mansour Moraes Casseb
Milene Silveira Ferreira
Walter Felix Franco Neto
Jardel Fabio Lopes Ferreira
Francisco Canindé Ferreira de Luna
Karla Fabiane Lopes de Melo
Gustavo Moraes Holanda
Taiana Andrade Freitas
Wailla Rafaela Barroso Mendes
Pedro Fernando da Costa Vasconcelos
Lívia Carício Martins

DOI 10.22533/at.ed.02520160416

CAPÍTULO 17 151

INFECÇÕES PELO VÍRUS DA HEPATITE B NO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA

Izabella Rocha da Costa
Vitória Gabrielle Matos Nascimento
Céres Larissa Barbosa de Oliveira
Beatriz Santiago Pantoja
Camila Rodrigues Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.02520160417

CAPÍTULO 18 156

OS PRINCIPAIS GENES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM CEPAS DA FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE

Jessica Ferreira Santos
Everton Lucas de Castro Viana
Lucas Daniel Melo Ribeiro
Glenda Melissa Alves de Oliveira
Anna Paula de Castro Pereira

Gabriel Silas Marinho Sousa
Lorena Rodrigues da Silva
Maria Clara da Silva Monteiro
Rodrigo Santos de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.02520160418

CAPÍTULO 19 168

OS PRINCIPAIS PLASMÍDEOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS DEPOSITADOS NO BANCO DE DADOS GENBANK (NCBI)

Jessica Ferreira Santos
Lucas Daniel Melo Ribeiro
Everton Lucas de Castro Viana
Gabriel Silas Marinho Sousa
Anna Paula de Castro Pereira
Glenda Melissa Alves de Oliveira
Lorena Rodrigues da Silva
Maria Clara da Silva Monteiro
Rodrigo Santos de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.02520160419

CAPÍTULO 20 180

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA AUTÓCTONE NA METRÓPOLE DA AMAZÔNIA, DE 2007 A 2013

Derek Chrystian Monteiro Leitão
Karolayne Paula de Souza
Jhenyfer Chrystine Monteiro Leitão
Elenir de Brito Monteiro
Marcelo Alves Farias

DOI 10.22533/at.ed.02520160420

CAPÍTULO 21 184

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MENINGITE NO ESTADO DO PARÁ DE 2013 A 2015

Luísa Corrêa Janaú
Juliana Moia de Carvalho
Diego Rodrigues Dantas
Cristiane Natividade Monteiro
Yasmin Adrião Medeiros
Isabele Martins Saldanha
Marcos da Conceição Moraes
Emanuelle Costa Pantoja
Sérgio Antônio Batista dos Santos Filho
Juliana Silva Soares
Lívia Simone Tavares
Ricardo Chaves Branco

DOI 10.22533/at.ed.02520160421

CAPÍTULO 22 196

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS POR SEPSE EM IDOSOS NO ESTADO DO PARÁ ENTRE 2000 A 2016

Polyana Nathércia Vale da Luz
André Luiz Nunes da Silva Carlos
Andréa Luzia Vaz Paes
Anna Flávia Altieri Lobo dos Santos
Bruna Nunes Costa
Danielle Moreno Fernandes Furtado

Danilo Jun Kadosaki
Heruenna Castro da Silva Conceição
João Vitor da Costa Mangabeira
Thalles Ricardo Melo de Souza
Letícia da Cunha Andrade
Luiz Carlos Sousa de Castro

DOI 10.22533/at.ed.02520160422

CAPÍTULO 23 204

PRÉ-NATAL: FERRAMENTA INDISPENSÁVEL NO ENFRENTAMENTO DO ZIKA VÍRUS

Thiago Gomes de Oliveira
Maria Francisca da Silva Amaral
Sâmara da Silva Amaral
Gabriella Martins Soares
Amanda Tavares da Silva
Paulo Roberto Bonates da Silva
Flor Ernestina Martinez Espinosa
Eline Naiane de Freitas Medeiros
André de Souza Santos
Antonia Honorato da Silva
Graciela Marleny Rivera Chavez

DOI 10.22533/at.ed.02520160423

CAPÍTULO 24 206

PREVALÊNCIA DE RESUMOS ESTRUTURADOS DE UM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA DE UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Ana Carla Costa Azevedo
Allana Moura de Araújo
Murilo da Silva Rodrigues
Paula Gabriela Nascimento Gonçalves
Murilo Brandão Pimenta
Arilson Lima da Silva
Regis Bruni Andriolo
Brenda Nazaré Gomes Andriolo

DOI 10.22533/at.ed.02520160424

CAPÍTULO 25 224

PREVALÊNCIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ARTRITE SÉPTICA EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM PEDIATRIA NO ESTADO DO PARÁ

Danielle Moreno Fernandes Furtado
Heruenna Castro da Silva Conceição
Adriana Veiga da Conceição Silva
Anna Flávia Altieri Lobo dos Santos
André Luiz Nunes da Silva Carlos
Bruna Nunes Costa
Danilo Jun Kadosaki
Letícia da Cunha Andrade
Luiz Carlos Sousa de Castro
Polyana Nathércia Vale da Luz
Thalles Ricardo Melo de Souza
Andréa Luzia Vaz Paes

DOI 10.22533/at.ed.02520160425

CAPÍTULO 26	230
SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA EM ISOLADOS PULMONARES DO COMPLEXO <i>Mycobacterium avium</i> NO ESTADO DO PARÁ	
Kariny Veiga dos Santos	
Maria Luiza Lopes	
Alex Brito Souza	
Adriana Rodrigues Barretto	
Ana Roberta Fusco da Costa	
DOI 10.22533/at.ed.02520160426	
CAPÍTULO 27	239
TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM PACIENTES PORTADORES DE COMORBIDADES IMPORTANTES E COMPLICAÇÕES DE CIRROSE HEPÁTICA	
Renato Fereda de Souza	
Vinícius Ferreira de Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.02520160427	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	248
ÍNDICE REMISSIVO	249

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE MIR-15 E MIR-16 EM INFECÇÕES EXPERIMENTAIS POR VDEN1

Data de aceite: 02/04/2020

Karla Fabiane Lopes de Melo

Universidade Federal do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8372120745494510>

Gustavo Moraes Holanda

Universidade da Amazônia

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6454563520643168>

Walter Felix Franco Neto

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3457533296108686>

Jardel Fabio Lopes Ferreira

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8076788617514385>

Francisco Canindé Ferreira de Luna

Universidade Federal do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0344919985229218>

Ana Paula Sousa Araújo

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2717649014627789>

Taiana Andrade Freitas

Universidade do Estado do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8152400471882033>

Carlos Alberto Marques de Carvalho

Universidade do Estado do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8700672339331484>

Samir Mansour Moraes Casseb

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5910620618443223>

RESUMO: A dengue é uma doença febril aguda causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, endêmica nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. O agente é um vírus com RNA de fita simples, classificado em cinco sorotipos distintos: Vírus Dengue (VDEN) 1, 2, 3, 4 e 5. As respostas imunológicas inatas e adaptativas do hospedeiro exercem importante função na determinação da história natural das infecções virais, especialmente na dengue. Neste contexto vem sendo observado nos últimos anos que é cada vez mais comum a presença de pequenos RNAs nos processos de infecção viral, assim como de defesa imunológica, tornando necessário o melhor entendimento do papel destes pequenos RNAs durante a infecção viral por VDEN. Sendo assim, avaliamos a expressão dos miRNA-15, miRNA16 e das vias de caspase 3 e 7 em

linhagens celulares contínuas/humanas durante a infecção pelos vírus DEN-1. As células foram extraídas utilizando beads magnéticas e guardadas a -70oC até o momento de uso, para a quantificação da carga viral foi utilizado o método TaqMan com sondas marcadas em conjunto com o método de quantificação por curva absoluta através de um plasmídeo clonado em vetor do genoma dos quatro sorotipos, além de sondas marcadas para os miRNA usados no estudo. A quantificação da via de caspase 3 e 7 foi realizado com o uso de marcadores utilizando luciferina. Foi possível observar uma relação entre as vias de apoptose e os miRNAs-15 e 16, além dos mesmos demonstrarem que células hepáticas de origem humana sofrem mais intenso processo de apoptose durante infecção por VDENV. Esses achados reforçam a hipótese que estes miRNAs estão envolvidos com o processo de apoptose durante a infecção por VDENV e que isto acaba por agravar a infecção principalmente nos hepatócitos.

PALAVRAS-CHAVE: Vírus Dengue; miRNA; Apoptose

THE EXPRESSION ANALYSIS MIR-15 AND MIR-16 IN EXPERIMENTAL INFECTION BY DENV1

ABSTRACT: Dengue is an acute febrile illness caused by a virus of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*, endemic in the tropical and subtropical regions of the planet. The agent has a single-stranded RNA virus, classified into five distinct Dengue Virus (DENV) serotypes 1, 2, 3, 4 and 5. Innate and adaptive immune responses play an important role in determining the natural history of viral infections, especially dengue. In this context it has been observed that the presence of small RNAs in the processes of viral infection, as well as immunological defense, is becoming increasingly common, making it necessary to better understand the role of these small RNAs during the viral infection by DENV. Therefore, we evaluated the expression of miRNA-15, miRNA16 and caspase 3 and 7 pathways in continuous/human cell line during infection with DENV-1. The cells were extracted using magnetic beads and stored at -70oC until the time of use. The TaqMan with probes method was used for the quantification of the viral load in conjunction with the absolute curve quantitation method using a cloned vector plasmid. genome of the four serotypes and labeled probes for the miRNAs. The quantification of the caspase 3 and 7 pathway was performed using luciferin markers. It was possible to observe a relationship between the apoptosis pathways and miRNAs-15 and 16 and the human liver cells undergo more intense apoptosis during DENV infection. These findings support the hypothesis that these miRNAs are involved in the apoptosis process during DENV infection may worsen the infection in hepatocytes.

KEYWORDS: Dengue virus; miRNA; Apoptosis

1 | INTRODUÇÃO

O vírus dengue (VDEN) é um dos mais importantes arbovírus que afetam seres humanos em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 100 milhões de casos de doença por dengue são relatados anualmente em mais de 100 países diferentes no mundo, onde o VDEN é responsável por mais de 500.000 casos hemorrágicos e 22.000 mortes (BHATT et al., 2013).

A dengue é uma doença febril aguda, causada pelo VDEN, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* e está amplamente distribuída em todos os continentes, com exceção da Europa. O VDEN é transmitido para o homem por meio da picada da fêmea de mosquito *Aedes aegypti* infectada (TEXEIRA et al., 2003). O vírus possui quatro sorotipos distintos VDEN1, VDEN2, VDEN3 e VDEN4 com manifestações clínicas que vão de casos clássicos a graves, podendo evoluir para óbito (CHAMBERS et al., 1990).

A partir de avanços em tecnologias moleculares de sequenciamento e análise de expressão gênica, foi constatado que os microRNAs (miRNAs) possuem um papel importante em diversos processos do desenvolvimento, proliferação e diferenciação celular, carcinogênese e resposta imune, dentre outros (GAROFALO; GROCE, 2011). Sendo esses pequenos RNAs possuem o potencial ideal para a modulação da expressão gênica em infecções virais (MARQUEZ; MCCAFREY, 2008).

2 | VIRUS DENGUE

O VDEN é formado por quatro sorotipos denominados VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 e VDEN-4. Pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, tem como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti* e os seres humanos como hospedeiros primários (JOHNSON et al., 2005).

Morfologicamente, são vírus esféricos, medindo cerca de 40–70 nm de diâmetro. Contêm um envelope de natureza lipoprotéica e o genoma composto de RNA de fita simples, polaridade positiva (Figura 1) (CHAMBERS et al., 1990).

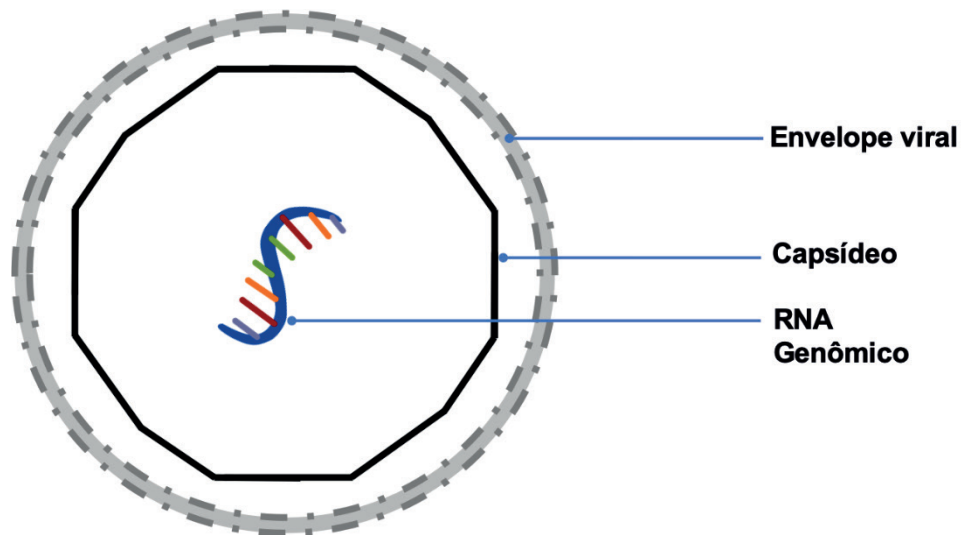


Figura 1 – Estrutura morfológica do VDEN.

2.1 Epidemiologia

Cerca de 40% da população mundial habita áreas com elevado risco de transmissão da dengue, o que corresponde a aproximadamente, 3 bilhões de pessoas expostas ou em risco para o VDEN. De fato, calcula-se que ocorram cerca de 100 milhões de casos sintomáticos de infecção por ano, com 500 mil casos de dengue grave e, aproximadamente, 22.000 óbitos, segundo estimativas da OMS (BHATT et al., 2013; CDC, 2015).

As infecções por arbovírus ocorrem em todas as regiões do Brasil, incluindo a região amazônica. As epidemias por arbovírus como o VDEN representam risco à saúde de grande parte da população, seja na área urbana seja na área rural (CASSEB et al., 2013).

Epidemias de dengue, febre de chikungunya, febre do Zika e febre amarela tornaram-se doenças de notificação compulsória no Brasil, sendo incluídas na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública. Semanalmente, é divulgado, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde/SVS/MS, boletins epidemiológicos contendo os números de casos, de óbitos e do coeficiente de incidência (BRASIL, 2017).

2.2 Organização genômica e estrutura do RNA viral

O genoma do VDEN possui 11 kb de comprimento, tem uma estrutura do tipo cap (m7GpppG) na extremidade 5' e ausência de cauda poli(A) na extremidade 3' (BAUMA et al., 2010). Além disso, durante a infecção, o RNA viral evita ou suprime a resposta antiviral do hospedeiro (BAUMA et al., 2010).

A tradução da ORF única no retículo endoplasmático rugoso produz uma grande poliproteína que é clivada co- e pós-traducionalmente nas proteínas maduras. A porção N-terminal da poliproteína traduz as proteínas estruturais C, prM e E,

seguida por, sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Figura 2) (CHAMBERS et al., 1990; HOLMES et al., 2009).

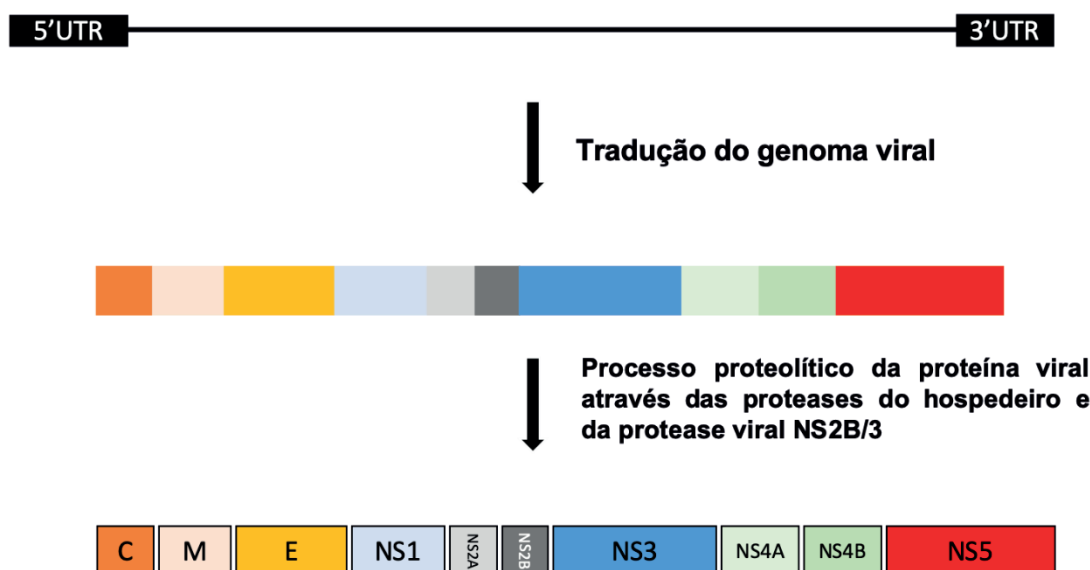


Figura 2 – Estrutura genômica do VDEN

Além da região codificante (ORF) das proteínas estruturais e não estruturais, o vírus também possui regiões flanqueadas chamadas de regiões não codificantes ou não traduzidas 5'UTR e 3'UTR. Essas regiões, apesar de não darem origem a proteínas, estão envolvidas de forma significativa no processo de controle da replicação viral (BAUMA et al., 2010).

2.3 Ciclo De Replicação E Patogênese Viral

Acredita-se que o VDEN, quando interage com receptores celulares, é internalizado nas células por endocitose, pela proteína E do vírion e pelos receptores da membrana plasmática. Existem também receptores específicos que facilitam a adsorção e fixação do vírus à célula, quando há presença de anticorpos. Em infecções sequenciais com sorotipos diferentes, é provável que a entrada do vírus na presença de anticorpos heterólogos acabe por atuar como fator para que ocorra o desenvolvimento de casos de Dengue Grave (GUZMAN; HARRIS, 2014).

Os virions migram para as vesículas pré-lisossomais não revestidas, e o seu capsídeo é liberado para o citoplasma, através de uma fusão de membrana mediada por ácido. Para complementar este processo, é necessário que ocorra com a diminuição do pH, uma alteração conformacional na proteína E. De três a seis horas depois da liberação do genoma viral, a síntese de RNA viral já pode ser detectada, sendo os títulos máximos variáveis em diferentes tipos de célula. Alguns tipos de células de vertebrados não mostram efeitos citopáticos, tornando-se infectadas cronicamente, porém, entre os efeitos observados, incluem-se

vacuolização e proliferação de membranas intracelulares (Figura 3) (CHAMBERS et al., 1990).

Depois de introduzido no organismo, o VDEN é conduzido por células dendríticas DC-SIGN+ para células musculares estriadas e lisas, fibroblastos e linfonodos, onde faz sua primeira replicação. Em seguida, ocorre a viremia e o vírus é, por meio do sangue, disseminado por todo o organismo. Sua circulação se dá de forma livre ou por meio de monócitos. O VDEN tem maior afinidade por células mononucleares, sendo tais células o principal sítio de replicação (DAHER, 2005).

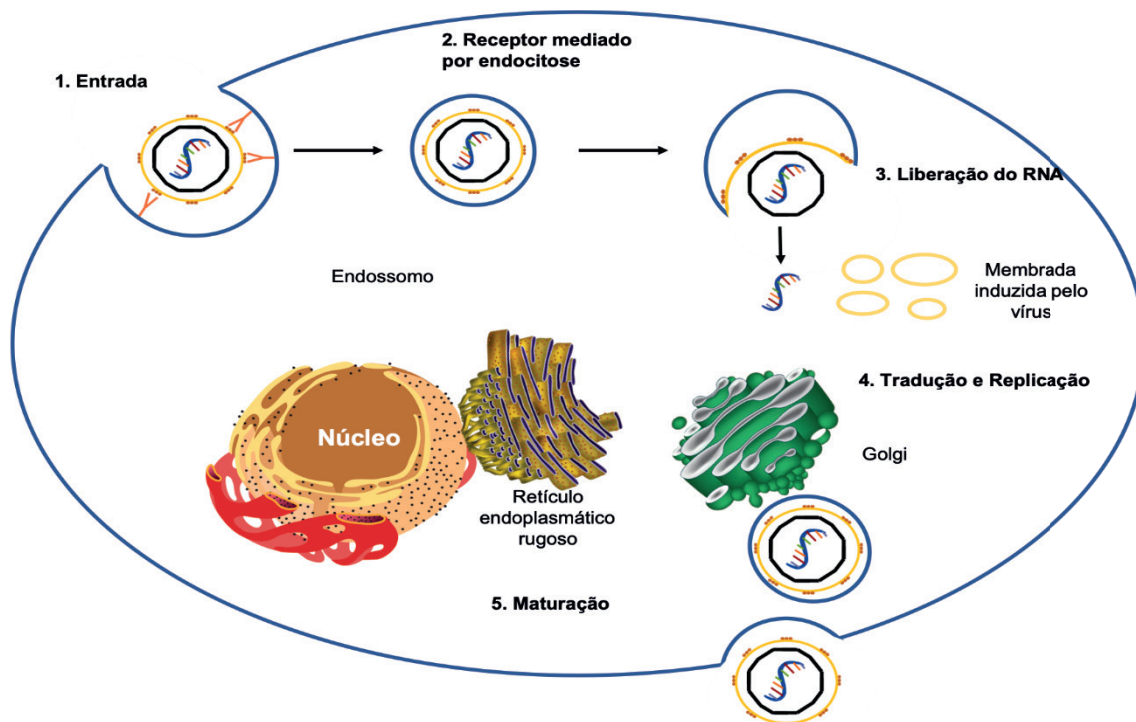


Figura 3 – Visão geral das diferentes etapas do ciclo de replicação do VDEN, da ligação à célula hospedeira até a liberação do vírus

A infecção com um sorotipo do VDEN resulta em imunidade sobre aquele sorotipo apenas; a resposta imunológica ao sorotipo primário causa reação cruzada e proteção contra outros sorotipos heterólogos apenas durante os primeiros meses após a infecção primária (CLYDE et al., 2006).

Acredita-se que a proteção sorotipo-específica é devida aos anticorpos neutralizantes, às células T de memória específica para VDEN, ou a ambos. Os anticorpos policlonais do soro contra as proteínas prM e E são capazes de neutralizar VDEN *in vitro* e, em conjunto com anticorpos para NS1, fornecem proteção *in vivo*. Assim, uma vez que a pessoa tenha sido infectada por um sorotipo, ela terá anticorpos homotípicos que conferem imunidade em longo prazo para este sorotipo, porém, quando infectada por um sorotipo diferente, há reação cruzada com anticorpos heterotípicos pré-existentes que reconhecem o vírus formando

imunocomplexos instáveis (KAKUMANI et al., 2013).

3 | APOPTOSE

A morte celular pode ser programada ou acidental. A morte programada ocorre dependendo da via de sinalização e resulta em morfologia lítica ou não lítica. Sendo a apoptose uma forma de morte não lítica e imunologicamente silenciosa. Acredita-se que a eliminação de células imunes do hospedeiro através do fenômeno da apoptose pode ser utilizada para beneficiar um patógeno infectante (MIAO, 2017).

Em 1972, Kerr et al., observaram um tipo específico de morte celular em tecidos humanos, no qual as células e os núcleos se condensavam e se fragmentavam, e denominaram esse processo de morte celular como “apoptose”. Eles propuseram que a apoptose é crucial para a regulação das populações celulares durante o desenvolvimento e rotatividade dos tecidos (MIAO, 2017).

3.1 Apoptose e os vírus

Para facilitar a sua replicação, os vírus utilizam muitos fatores das células hospedeiras, incluindo receptores, enzimas, fatores de transcrição, organelas e membranas. Em resumo, esses patógenos acabam por comandar o ambiente celular. Ao mesmo tempo, os vírus devem contornar as respostas celulares que evoluíram para limitar a sua replicação (BEST; BLOOM, 2003).

A apoptose é uma dessas respostas celulares que limita tanto o tempo como a maquinaria celular disponível para a replicação do vírus. Os vírus utilizam uma variedade de estratégias para evitar a apoptose e, desta forma, mantêm o processo de replicação de forma eficiente (EVERETT; MCFADDEN, 2002).

A existência de múltiplos genes virais anti-apoptóticos em diversos grupos de vírus sugere que a apoptose é algo que os vírus devem evitar a todo custo. No entanto, como é frequente nos sistemas biológicos, a relação entre a replicação do vírus e a apoptose é, na verdade, muito mais complexa. Alguns vírus utilizam diretamente componentes da via apoptótica para facilitar a sua replicação, tornando assim esta estratégia eficaz contra respostas imunológica contra estes agentes virais (BEST; BLOOM, 2003).

Para ativação da apoptose, as caspases são responsáveis pela cascata de eventos a nível celular. A caspase 3 cliva a maioria dos substratos celulares durante a apoptose e é também responsável pela clivagem das proteínas virais. As caspases 7, 6 e 2 também têm sido implicadas na clivagem de substratos de proteínas virais (AL-MOLAWI et al., 2003, ELE'OUÉ et al., 2000, GRAND et al., 2002).

4 | microRNAS

Definem-se como miRNAs pequenas moléculas de RNA fita simples com aproximadamente 19–25 nts, não codificadoras de proteínas, que atuam como mediadores da regulação da expressão genica pós-transcricional (RICARTE; KIMURA, 2006). Segundo Amaral et al. (2010) os miRNAs atuam em importantes funções na célula como na proliferação, na diferenciação, na apoptose, na resposta a estresse e na regulação transcricional. Estudos comprovaram que os miRNAs sofrem alterações em sua expressão em diversas doenças, elevando, desse modo, sua importância na patogenia das mesmas (RICARTE; KIMURA, 2006).

4.1 MicroRNAs e a interação com vírus

Um dos princípios para combater quaisquer patógenos se dá pelo silenciamento de um gene essencial a este patógeno ou de algum fator do hospedeiro que seja essencial para o seu ciclo de replicação (PEREIRA; CENDES, 2013). Sampey et al., (2012) sugerem que os vírus sintetizam miRNAs por não serem antigênicos, ao contrário das proteínas virais, sendo útil portanto, ao escape do sistema imune. Outra vantagem seria que os miRNAs virais poderiam inibir a expressão de genes com propriedades antivirais.

Os miRNAs virais podem direcionar transcrições virais e celulares, que se envolvem sinergicamente com proteínas virais na reprogramação celular para promover um ambiente celular favorável para a conclusão da replicação viral (SKALSKY; CULLEN, 2010).

5 | MATERIAL E MÉTODO

5.1 Inoculação em células humanas

As linhagens celulares Huh7.5 e HepG2 (células humanas, provenientes de hepatocarcinomas), A549 (células humanas provenientes de carcinoma pulmonar) e HEK-293 (Células embrionárias de rim humano) foram infectadas com a cepa de VDEN1 proveniente do acervo viral da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas do Instituto Evandro Chagas, em 5 garrafas de 25 cm², sob MOI de 1, utilizando o método de adsorção por uma hora a 37 °C. Para controle deste experimento, foram mantidas de forma concomitante uma garrafa de células Huh7.5, HepG2, A549 e HEK-293 não infectadas, garantindo, assim, a qualidade do experimento.

5.2 Obtenção e análise do RNA

O RNA obtido das amostras cultivadas, em todas as linhagens celulares foram

extraídos utilizando o kit comercial *Maxwell 16 Viral Total Nucleic Acid Purification Kit* (Promega, Madison, EUA), de acordo com as especificações do fabricante. A determinação da concentração e pureza do material foi realizada com o auxílio do aparelho Qubit 2.0 (Invitrogen), utilizando o kit comercial Qubit RNA Assay (Invitrogen) conforme descrição do fabricante.

5.3 Quantificação relativa da carga viral

Para a quantificação da carga viral foi utilizado o método descrito por Menting et al (2011), utilizando o kit comercial *GoTaq Probe 1-Step RT-qPCR System* (Promega) em conjunto com o método de quantificação por curva absoluta através de um plasmídeo clonado em vetor pGEM Easy vector (Promega) do genoma do sorotipo do VDEN1.

5.4 Quantificação dos miRNAs por RT-qPCR

Para esse experimento foi utilizado o kit High-Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystems), conforme especificações do fabricante, para etapa de RT. Realizou-se a substituição do *random primer* (Applied Biosystems) pelo *stem-loop RT primer* para cada miRNA maduro analisado.

A segunda etapa foi de amplificação (qPCR) onde utilizou-se o kit comercial TaqMan microRNA assays Human (Applied Biosystems) (miRNA-15 e miRNA-16) conforme, descrito pelo fabricante utilizando a plataforma ABI Prism 7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems).

5.5 Quantificação da ativação das vias Caspase 3 e 7

Para a quantificação da ativação de caspase 3 e 7 foi utilizado o kit comercial Caspase-Glo 3/7 Assay (Promega), baseado em luminescência, e, para a sua leitura, foi utilizado o aparelho GloMax Multi+ (Promega), de acordo com a descrição do fabricante.

5.6 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa Expression Suite v1.0 (Applied Biosystems), o programa R Project com o pacote de qPCR.Ct e o pacote Prism Graph (Prism, inc). As amostras foram comparadas e os resultados obtidos analisados por meio de análise de variância (ANOVA), sendo que valores de p igual ou inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

6 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Perfil de quantificação da carga viral durante a infecção pelo VDEN1

Todos os ensaios e experimentos foram reproduzidos em triplicata biológica e técnica, a fim de garantir qualidade e igual reprodutibilidade entre os seus resultados.

O estoque viral inicial apresentou cerca de $3,2 \times 10^3$ cópia/ μ l no sorotipo estudado. Então foi realizado a inoculação do sorotipo VDEN-1, em todas as linhagens celulares estudadas.

A quantificação viral foi realizada no intervalo de 24 em 24 horas pós infecção (hpi) como é possível observar na figura 4, demonstrando a carga viral de VDEN-1 durante as 120 horas de infecção.

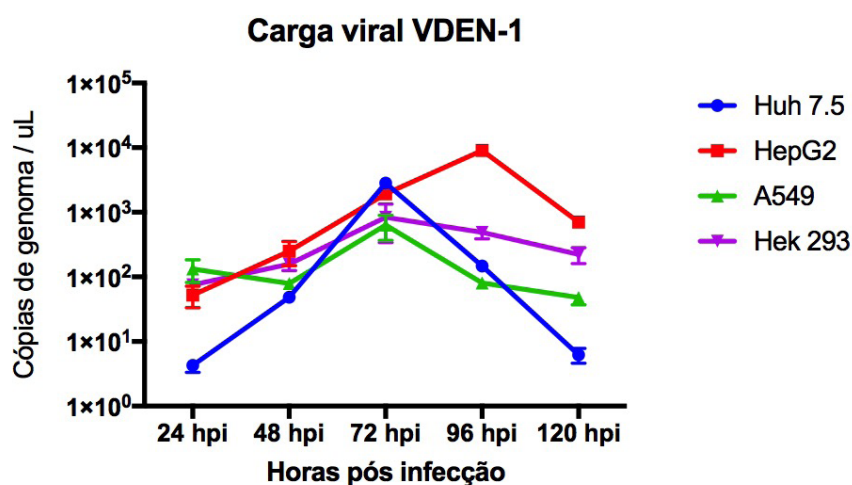


Figura 4 – Quantificação por RT-qPCR da carga viral do sobrenadante celular durante a infecção por VDEN-1 em quatro diferentes linhagens celulares contínuas de origem humana.

6.2 Ativação de caspases 3 e 7 durante a infecção por VDEN1

Na figura 5, observa-se a ativação das caspases 3 e 7 durante a infecção pelo sorotipo de VDEN1 nas diferentes linhagens celulares. Pode-se observar o aumento da ativação ao longo de 96 e 120 hpi quando comparado ao MOCK, evidenciando maior ativação nas linhagens de hepatócitos, na quais, sabidamente o VDEN possui maior afinidade.

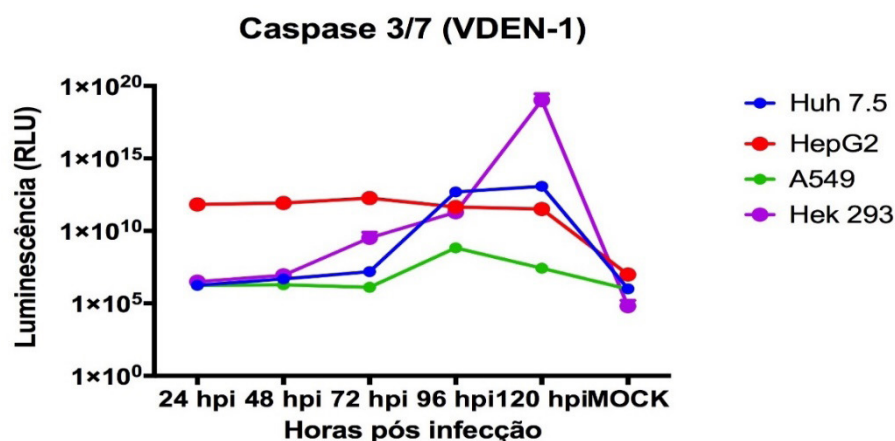
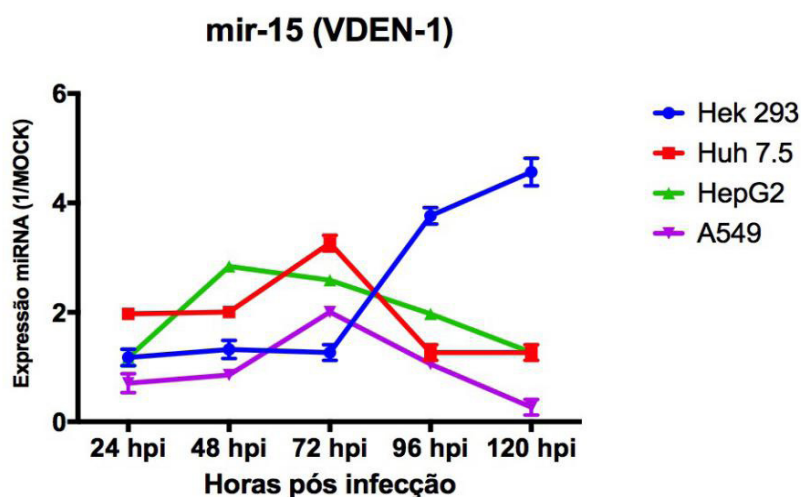


Figura 5 – Quantificação da atividade da caspase 3/7 durante infecção por VDEN-1, em quatro diferentes linhagens celulares contínuas de origem humana.

6.3 Expressão dos miRNAS-15 e miRNA-16 durante a infecção por VDEN1

A expressão foi realizada por meio de RT-qPCR das amostras coletadas das células infectadas pelo sorotipo de VDEN1. Os resultados foram comparados com amostras das diferentes linhagens não infectadas (MOCK), assim como, aos controles endógenos celulares, sendo estes os controles RNU48 e RNU-58 (Figura 6).

A quantificação do miRNA-15 demonstrou significância de $p=0,005$ para a infecção por VDEN1 durante as horas pós infecção. A quantificação do miRNA-16 demonstrou significância de $p= 0,004$ para a infecção por VDEN1 durante as horas pós infecção.



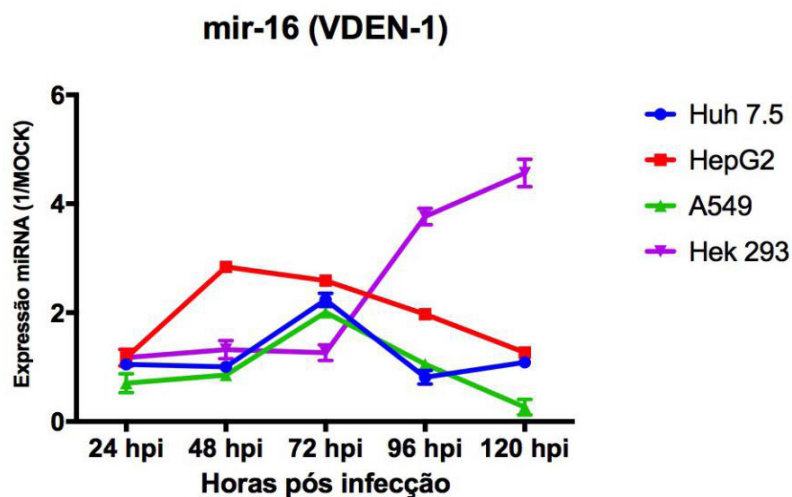


Figura 6 – Quantificação do miRNA-15 e miRNA-16 durante a infecção nas quatro linhagens celulares de origem humana por VDEN-1.

Os níveis de expressão demonstraram ser semelhantes em ambos os miRNAs. A linhagem de HepG2 iniciou seu aumento de expressão as 48 hpi com aumento ~ 3 vezes, as demais linhagens tiveram sua maior expressão por volta de 72 hpi, com exceção da linhagem HEK-293, que obteve o pico de expressão a 120 hpi alcançando um aumento próximo a ~5 vezes.

A dengue é a arbovirose mais frequente na população mundial, com cerca de 100 milhões de casos da doença sendo notificados a cada ano (BHATT et al., 2013). Entre as formas de apresentação da doença, com ou sem sinais de alerta, está associada a consideráveis taxas de morbidade e mortalidade em humanos, ainda assim, há poucos estudos com propostas terapêuticas para este vírus apesar de sua grande relevância, assim como, déficit de profilaxias específicas.

Inicialmente é possível observar a carga viral de VDEN1 em diferentes linhagens celulares, destaca-se e explica-se o uso de duas linhagens celulares de hepatócito, uma vez que, enquanto a linhagem celular HepG2 possui todos os mecanismos imunológicos ativos; a linhagem celular Huh7 caracteriza-se por déficit na ativação de IFN de tipo II. Apesar das diferenças entre as linhagens utilizadas destacou-se a 72 hpi a maior carga viral diante do sorotipo de VDEN1. Os resultados obtidos são semelhantes aos determinados nos estudos de Umaredy et al (2007) e Casseb et al (2016).

Estudos como o de Harris et al (2000) demonstram que diferentes linhagens celulares contínuas acabam se comportando de maneira diferente durante a infecção pelos diferentes sorotipos de dengue, este fato repete-se na relação ao VDEN-1 e a infecção na linhagem HEK 293. Onde se observou um padrão diferente de título viral. Outros estudos como o de Medin et al (2005) acabam por observar a mesmo padrão de replicação viral nesta linhagem celular e os mesmos atribuem a

receptores celulares envolvidos na penetração do vírus.

Os miRNAs controlam a resposta imune inata do hospedeiro durante a infecção viral através da regulação de IFN-1 e de TLR. Alguns estudos vêm relacionando uma ligação dos miRNAs com o VDEN. De fato, Kakumani et al (2013) demonstraram que miRNAs são utilizados para controlar a resposta imunológica a infecções virais, durante infecção experimental com VDEN-2. Casseb et al (2016) ao utilizar cepa de VDEN-4 apresentaram resultados semelhantes, sugerindo ainda que o vírus sintetize esses miRNAs. Estes resultados foram reproduzidos na infecção por VDEN1 nas linhagens celulares infectadas, reforçando a hipótese apresentada.

Um microRNA que se destaca devido sua relação com os processos celulares é o miRNA-15 sendo que este apresenta um importante papel na regulação da morte celular por apoptose, onde há estudos que demonstram sua baixa expressão e o relacionam com processos cancerígenos (AQEILAN et al., 2010). Estudos como o de ZHENG; WANG (2011) demonstram que os níveis celulares de miRNA-15 são modulados em infecções experimentais por Papiloma vírus.

AQEILAN et al., (2010) demonstraram também que o miRNA-16 relaciona-se com o miRNA-15 durante as vias de apoptose e no processo de proliferação celular. Sua regulação em infecções virais apresentou o mesmo perfil em relação ao miRNA-15 no estudo de El-Abd et al., (2015).

Sun et al., (2015) também afirmaram que o VDEN desencadeia a apoptose em células infectadas, no entanto esse mecanismo ainda não é bem compreendido. Em seu estudo Casseb (2016) por outro lado observou que a expressão de ambos os miRNAs está elevada durante a infecção viral por VDEN-4 em células de hepatócitos, e que a mesma está relacionada com um aumento na ativação de caspases 3 e 7, sugerindo então que essa seja a relação entre o VDEN e a apoptose.

Este trabalho reforça os achados de Casseb (2016) ao apresentar resultados semelhantes para o sorotipo de VDEN1, assim como para diferentes linhagens celulares, sugerindo que o VDEN regule a expressão de tais miRNAs para facilitar sua replicação viral, assim como, os níveis de apoptose celular, como mecanismo de interferência à resposta imune do hospedeiro.

Cimmino et al (2005) observaram que a apoptose celular poderia ser desencadeada através da regulação dos níveis da proteína BCL-2 (anti-apoptótica) por meio dos miRNAs-15 e 16; colaborando para este achado, Yu et al (2015) observaram que a expressão de miRNA-15 e 16 está inversamente relacionada com a da família de proteínas BCL-2, dados esses que estão de acordo com os nossos resultados quando relaciona-se a expressão dos miRNAs-15 e 16 com os níveis de ativação de caspase 3 e 7, sendo estas efetoras do processo de apoptose.

No presente trabalho, todos os testes realizados com o sorotipo VDEN1, independente da linhagem celular evidenciou os tempos a partir de 72 hpi até 96

hpi como os de maior carga viral, evidenciando o pico de infecção viral; a maior expressão dos miRNAs-15/16; assim como maior ativação de caspases. Sendo assim, relacionando aos resultados de Casseb (2016) sugerimos que o VDEN sintetize miRNAs ligados a vias celulares uma vez que sua expressão foi semelhante em todas as linhagens celulares utilizadas.

A superexpressão dos miRNA-15 e 16 relacionado ao pico de infecção pelo VDEN demonstra que esses miRNAs atuam na indução e regulação da apoptose, de fato, evidenciamos ainda a maior ativação de caspases em células de hepatócitos, células essas na qual o vírus possui maior tropismo. Assim, o estudo relaciona os padrões estudados em VDEN1, em diferentes linhagens celulares, assim reforçando a relação entre o VDEN e os miRNAs.

REFERÊNCIAS

- AL-MOLAWI, N.; BEARDMORE, V. A.; CARTER, M. J.; KASS, G. E. N.; ROBERTS, L. O. Caspase-mediated cleavage of the feline calicivirus capsid protein. **Journal of General Virology**, v. 84, n. 5, p. 1237-1244, 2003.
- AQEILAN, R. I.; CALIN, G. A.; CROCE, C. M. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. **Cell Death and Differentiation**, v. 17, n. 2, p. 215-220, 2010.
- BARTENSCHLAGER, R.; MILLER, S. Molecular Aspects of Dengue Virus replication. **Future Microbiology**, v. 3, n. 2, p. 155-165, 2008.
- BAUMA, A.; SACHIDANANDAMB, R.; GARCÍA-SASTRE, A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 37, p. 16303-1638, 2010.
- BEST, S. J.; BLOOM, M. E. Caspase activation during virus infection: more than just the kiss of death? **Virology**, v. 320, n. 2 p. 191-194, 2004.
- BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico**. Brasília: MS, 2017.
- BRUNETTA, D. M.; DAHER, E. F.; SILVA JÚNIOR, G. B.; PERDIGÃO NETO, L. V.; PUSTER, R. A. Dengue e febre hemorrágica do dengue. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 62, n. 11, p. 462-470, 2005.
- CASSEB, A. R.; CASSEB, L. M. N.; SILVA, S. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Arbovírus: Importante zoonose na Amazônia Brasileira. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, n. 3, p. 9-21, 2013.

CASSEB, S. M. M.; SMITH, D. B.; MELO, K. F. L.; MENDONÇA, M. H.; SANTOS, A. C. M.; CARVALHO, V. L.; CRUZ, A. C. R.; VASCONCELOS, P. F. C. Drosha, DGCR8, and Dicer mRNAs are down-regulated in human cells infected with dengue virus 4, and play a role in viral pathogenesis. **Genetics and Molecular Research**. v. 15, n. 2, 2016.

CDC. DENGUE. Atlanta, 2015. Disponível em: <www.cdc.gov/dengue/epidemiology>. Acesso em: 10 dezembro. 2019.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R.; RICE, C. M. Flavivirus: genome organization, expression and replication. **Reviews of Microbiology**, v. 44, pp. 649-688, 1990.

CIMMINO, A.; CALIN, G. A.; FABBRI, M.; IORIO, M. V.; FERRACIN, M.; SHIMIZU, M.; WOJCIK, S. E.; AQEILA, N. R. I.; ZUPO, S.; DONO, M.; RASSENTI, L.; ALDER, H.; VOLINIA, S.; LIU, C. G.; KIPPS, T. J.; NEGRINI, M.; CROCE, C. M. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 39, p. 13944-13949, 2005.

CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23: p. 114-131, 2006.

EL-ABD, N. E.; FAWZY, N. A.; EL-SHEIKH, S. M.; SOLIMAN, M. E. Circulating miRNA-122, miRNA-199a, and miRNA-16 as Biomarkers for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Molecular Diagnostic Therapy**, v. 19, n. 4, p. 213-220, 2015.

ELE'OUET, J.F.; SLEE, E. A.; SAURINI, F.; CASTAGNE, N.; PONCET, D.; GARRIDO, C.; SOLARY, E.; MARTIN, S. J. The viral nucleocapsid protein of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) is cleaved by caspase-6 and -7 during TGEV-induced apoptosis. **Journal of Virology**. v. 74, p. 3975-3983, 2000.

EVERETT, H., MCFADDEN, G. Poxviruses and apoptosis: a time to die. **Current Opinion in Microbiology**. v. 5, p. 395-402, 2002.

GAROFALO, M.; CROCE, C. M. microRNAs: Master regulators as potential therapeutics in cancer. **Annual Review Pharmacology Toxicology**, v. 51, p. 25 - 43, 2011.

GRAND, R. J. A.; SCHMEISER, K.; GORDON, E. M.; ZHANG, X.; GALLIMORE, P. H.; TURNELL, A. S. Caspase-mediated cleavage of adenovirus early region 1A proteins. **Virology**. v. 301, p. 255 – 271, 2002.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-65, 2015.

HOLMES, E. C. RNA virus genomics: a world of possibilities. **Journal Clinical Investigate**, v. 119, n. 9, p. 2488-2495, 2009.

IGLESIAS, N. G.; GAMARNIK, A. V. Dynamic RNA structures in the dengue virus genome. **RNA Biology**, v. 8, n. 2: p. 249-57, 2014.

JOHNSON, B. W.; RUSELL, B. J.; LANCIOTTI, R. S. Serotype-Specific Detection of Dengue Viruses in a Fourplex Real-Time Reverse Transcriptase PCR. **Journal Of Clinical**. v. 10, p. 4977-4983, 2005

KAKUMANI, P. K.; PONIA, S. S.; SOOD, V.; CHINNAPPAN, M.; BANERJEA, A. C.; MEDIGESHI, G. R.; MALHOTRA, P.; MUKHERJEE, S. K.; BHATNAGAR, R. K. Role of RNA interference (RNAi) in dengue virus replication and identification of NS4B as an RNAi suppressor. **Journal of Virology**, v. 87, n. 16, p. 8870-8883, 2013.

MARQUEZ, R. T.; MCCAFFREY, A. P. Advances in microRNAs: implications for gene therapists.

Human Gene Therapy, v. 19, n. 1, p. 27-38, 2008.

MEDIN, C. L.; FITZGERALD, K. A.; ROTHMAN, A. L. Dengue virus Nonstructural Protein NS5 Induces Interleukin-8 Transcription and Secretion. **Journal of Virology**, v. 79, n. 17, p. 11053-11061, 2005.

MIAO, E. A.; JORGENSEN, I.; RAYAMAJHI, M. Programmed cell death as a defence against infection. **Nature**. 2017.

PEREIRA, T. C.; CENDES, I. L. Aplicações Médicas da RNAi. In: PEREIRA, T. C. (Org.) **Introdução à técnica de Interferência por RNA-RNAi**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2013. p. 37-45.

RICARTE, J. C. M. F.; KIMURA, E. T.; MicroRNAs: Nova Classe de Reguladores Gênicos Envolvidos na Função Endócrina e Câncer. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v.50, p.1102-1107, 2006.

SAMPEY, G. C.; DUYNE, R. V.; CURRER, R.; DAS, R.; NARAYANAN, A.; KASHANCHI, F. Complex role of microRNAs in HTLV-1 infections. **Frontiers in Genetics**. v. 3, p. 1-16, 2012.

SKALSKY, R. L.; CULLEN, B.R. Viruses, microRNAs, and Host Interactions. **Revista de Microbiologia**. v. 64, 2010.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; COSTA, M. C. N.; FERREIRA, L. D. A.; VASCONCELOS, P. F. C. Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 12, p. 87-97, 2003.

UMAREDDY, I.; PLUQUET, O.; WANG, Q. Y.; VASUDEVAN, S. G.; CHEVET, E.; GU, F. Dengue virus serotype infection specifies the activation of the unfolded protein response. **Journal of Virology**, v.4, p.91, 2007.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Açaí 180, 181, 182

Acidente de trabalho 86

Anopheles 36, 37, 38, 40, 44, 46, 47, 48

Antibiótico 132, 133, 157, 159, 162, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 242

Apoptose 11, 16, 17, 22, 23, 140

Artrite Infeciosa 225

Avaliação 28, 56, 58, 76, 83, 84, 85, 102, 112, 117, 137, 153, 205, 207, 210, 221, 223, 242, 247

B

Biogênese 136, 137, 140, 141, 142, 144, 146, 148

Bioinformática 49, 50, 58, 248

Biotecnologia 36, 48, 50, 57, 202, 248

Brasil 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 46, 47, 48, 51, 57, 58, 59, 63, 64, 68, 70, 71, 73, 81, 87, 88, 103, 105, 106, 110, 112, 113, 116, 120, 121, 126, 138, 151, 152, 153, 154, 155, 163, 170, 180, 181, 182, 183, 192, 194, 195, 198, 200, 201, 204, 221, 227, 236, 237, 239, 241, 243

C

Centros de Traumatologia 125

Choque séptico 114, 116, 118, 175, 198, 201, 202, 203

Cirrose hepática 239, 240, 244, 246

Cirurgia 32, 223

D

Dengue 3, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 23, 24, 25, 36, 37, 40, 41, 46, 62, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 148, 149, 215

Doença de Chagas 51, 57, 180, 182, 183, 215

E

Enterobacteriaceae 156, 157, 158, 159, 160, 162, 164, 165, 167

Epidemiologia 2, 8, 13, 25, 31, 63, 72, 103, 104, 106, 114, 123, 151, 152, 157, 158, 165, 167, 169, 176, 177, 178, 183, 246

Epidemiológico 9, 23, 27, 29, 58, 69, 72, 73, 74, 81, 103, 107, 114, 120, 121, 122, 134, 151, 152, 153, 154, 164, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 188, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 199,

224, 225, 227, 228, 229, 235, 247

Estudantes de Medicina 86, 87, 88, 90, 92, 93

Estudos Transversais 207, 221

F

Febre Amarela 13, 96, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148

G

Gene 17, 24, 25, 53, 81, 132, 137, 144, 148, 149, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 172, 173, 174, 178

H

Hanseníase 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 207, 215, 217, 221, 222

Hepatite B 35, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 151, 152, 153

Hepatite C 32, 33, 87, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247

hepatite C crônica 239, 240, 244, 247

I

Idosos 83, 192, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 217

Infecção 6, 2, 10, 11, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 79, 87, 88, 91, 93, 94, 95, 96, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 128, 129, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 157, 158, 159, 161, 164, 167, 170, 175, 177, 180, 181, 182, 191, 192, 194, 205, 228, 240, 244, 245, 246

Infecção congênita 60

Infecção Gestacional 60

Infecções Relacionadas a Cateter 125

Infecções Urinárias 125, 163, 176

Internações 3, 5, 6, 122, 123

IRAS 114, 115, 117, 118, 121, 126, 127, 128, 134, 135, 177

L

Leishmania 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 103, 104, 105, 106, 113

Leishmaniose visceral 58, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 113

Leptospirose 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Letalidade 1, 2, 4, 6, 7, 8, 112, 116, 193, 201

M

Malária 3, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 46, 47, 48, 215

Mecanismo de defesa 37, 39

Medicina do Trabalho 86

Meningite 26, 27, 28, 29, 30, 31, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195

Metodologia 4, 52, 83, 88, 107, 116, 128, 153, 199, 207, 221, 227, 239, 244

Microbiologia 25, 59, 125, 167, 248

MicroRNAs 25, 137, 148, 149

miRNA 10, 11, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 137, 138, 139, 140, 141, 147, 149

Mortalidade 1, 4, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 115, 116, 121, 122, 139, 176, 186, 187, 197, 200, 201, 202, 203

Mycobacterium avium 230, 231, 234, 235, 236, 237, 238

Mycobacterium leprae 72, 73, 74, 78

N

Nordeste 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 51, 73, 81, 103, 106, 110, 154, 181, 198, 200

Nutrição 180, 218

O

Óbitos 1, 5, 6, 13, 29, 31, 95, 101, 122, 186, 193, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202

P

Pediatria 100, 101, 102, 224, 225, 226, 227, 229

Perfil de Saúde 185, 188

Perfil Epidemiológico 69, 74, 81, 103, 120, 122, 151, 152, 180, 184, 185, 187, 188, 193, 196, 197, 199, 224, 225, 227, 228

Plasmídeo 11, 18, 143, 159, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178

Pneumopatias 231

Proteínas de Choque Térmico 50, 57

R

Recém-nascido 95, 96, 97, 100, 101

Resistência 81, 117, 118, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 215, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 242, 243

S

Saúde do Trabalhador 86

Saúde Pública 8, 13, 31, 32, 33, 38, 48, 51, 60, 63, 68, 79, 81, 88, 94, 103, 106, 110, 112, 115, 116, 121, 134, 139, 150, 151, 152, 161, 163, 164, 165, 169, 170, 175, 176, 180, 181, 183, 185, 186, 195, 201, 202, 204, 205, 222, 239, 246, 248

Sepse 96, 98, 100, 114, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 123, 163, 176, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 215, 217, 225, 226, 228

Sepse neonatal 96, 98

Sudeste 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 32, 34, 152, 154, 200, 241

T

Taxa de resposta virológica 239, 240, 246

Testes de sensibilidade microbiana 231

Títulos de assuntos médicos 207

Toxoplasmose 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 99, 215

Trypanosoma cruzi 55, 58, 180

U

UTI 114, 115, 116, 118, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 178, 200, 201

V

Vacina 28, 86, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 153, 192

Vigilância Epidemiológica 80, 94, 101, 104, 113, 118, 167, 181, 185, 187, 195, 216

Vírus Dengue 10, 11, 12

Z

Zika vírus 204

 **Atena**
Editora

2 0 2 0