

As Ciências Biológicas e da Saúde e seus Parâmetros

Christiane Trevisan Slivinski
(Organizadora)



Atena
Editora

Ano 2018

Christiane Trevisan Slivinski

(Organizadora)

As Ciências Biológicas e da Saúde e seus Parâmetros

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
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. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

C569 As ciências biológicas e da saúde e seus parâmetros [recurso eletrônico] / Organizadora Christiane Trevisan Slivinski. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (As ciências biológicas e da saúde e seus parâmetros; v. 1)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-73-4

DOI 10.22533/at.ed. 734180511

1. Ciências biológicas. 2. Saúde. I. Slivinski. Christiane Trevisan.

CDD 620.8

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

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

2018

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.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

As Ciências Biológicas estão relacionadas a todo estudo que envolve os seres vivos, sejam eles micro-organismos, animais ou vegetais, bem como a maneira com que estes seres se relacionam entre si e com o ambiente. Quando se fala em Ciências da Saúde faz-se menção a toda área e estudo relacionada a vida, saúde e doença. Neste sentido, fazem parte das Ciências Biológicas e Saúde áreas como Biologia, Biomedicina, Ciências do Esporte, Educação Física, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Medicina, Medicina Veterinária, Nutrição, Odontologia, Saúde Coletiva, Terapia Ocupacional, Zootecnia, entre outras.

A preservação do meio ambiente, a manutenção da vida e a saúde dos indivíduos é foco principal dos estudos relacionados as Ciências Biológicas, onde pode-se navegar por um campo bem abrangente de pesquisas que vai desde aspectos moleculares da composição química dos organismos vivos até termos médicos utilizados para compreensão de determinadas patologias.

Neste ebook é possível observar essa grande diversidade que envolve os aspectos da vida. A preocupação de profissionais e pesquisadores das grandes academias em investigar formas de viver em equilíbrio com o meio ambiente, bem como aproveitando da melhor forma possível os benefícios ofertados pelos seres vivos.

Inicialmente são apresentados artigos que discutem os cuidados de enfermagem com os seres humanos, desde acidentes com animais peçonhentos, cuidados com a dengue, preenchimento de prontuários, cuidados com a higiene, atendimento de urgência e emergência e primeiros socorros, doenças sexualmente transmissíveis e hemodiálise.

Em seguida são apresentados alguns estudos relacionados a intoxicação com drogas e álcool, bem como aspectos envolvendo a farmacologia. Caracterização bioquímica de enzimas e sua relação com infarto, insegurança alimentar e obesidade infantil.

Ainda podem ser observados artigos que relatam sobre aspectos antimicrobianos e antioxidantes de vegetais e micro-organismos. Presença de fungos plantas. Caracterização do solo e frutas. Doenças em plantas. E para terminar, você irá observar algumas discussões envolvendo a fisioterapia no desenvolvimento motor de crianças, os benefícios da caminhada, além de tratamentos estéticos para o controle de estrias.

Christiane Trevisan Slivinski

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS EM CRIANÇAS REGISTRADOS EM CENTRO DE INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA	
<i>Camila Cristiane Formaggi Sales</i>	
<i>Rubian Hellen Alves Teixeira</i>	
<i>Karen Matsuike Gonçalves</i>	
<i>Robson Senna de Andrade Alves</i>	
<i>Beatriz Ferreira Martins</i>	
<i>Magda Lúcia Félix de Oliveira</i>	
CAPÍTULO 2	9
ANÁLISE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EM UM HOSPITAL DOS CAMPOS GERAIS	
<i>Bianca Machado Cruz Shibukawa</i>	
<i>Ketry Joyara Laranjeira Barizon</i>	
<i>Diego Raone Ferreira</i>	
<i>Rafaela Bramatti Silva</i>	
<i>Andre Estevam Jaques</i>	
<i>Ieda Harumi Higashashi</i>	
CAPÍTULO 3	18
CONHECIMENTO SOBRE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS ENTRE IDOSOS EM MUNICÍPIO DO NOROESTE PARANAENSE	
<i>Willian Augusto de Melo</i>	
<i>Maria Antonia Ramos Costa</i>	
<i>Heloá Costa Borim Christinelli</i>	
<i>Tereza Maria Mageroska Vieira</i>	
<i>Elen Ferraz Teston</i>	
CAPÍTULO 4	29
DA TRAGÉDIA DO PASSADO À FARSA DO PRESENTE: O DISCURSO SOBRE A HIGIENE QUE ESCAPA À VISTA	
<i>Graziele Adrieli Rodrigues Pires</i>	
<i>Ketelin Cristine Santos Ripke</i>	
<i>Lilian Denise Mai</i>	
<i>Roselania Francisconi Borges</i>	
<i>Heloise Beatriz Quesada</i>	
CAPÍTULO 5	42
IMPORTÂNCIA DA SIMULAÇÃO REALÍSTICA PARA O ENSINO DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA	
<i>Emilli Karine Marcomini</i>	
<i>Elisandra de Jesus Sangalli Martins</i>	
<i>Neusa Viana Lopes</i>	
<i>Nanci Verginia Kuster de Paula</i>	
<i>Barbara Andreo dos Santos</i>	
CAPÍTULO 6	48
O INTERESSE DE ACADÊMICOS DE ENFERMAGEM PELA ÁREA DE EMERGÊNCIA	
<i>Andressa Araujo Silva</i>	
<i>Juliana Helena Montezeli</i>	
<i>Fernanda Pâmela Machado</i>	
<i>Andréia Bendine Gastaldi</i>	
<i>Eleine Aparecida Penha Martins</i>	
<i>Aline Franco da Rocha</i>	

CAPÍTULO 7 61

INFECÇÃO PELO VÍRUS DENGUE: EPIDEMIOLOGIA, VIROLOGIA MOLECULAR E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo

Luciane Alves Coutinho

Marizilda Barbosa da Silva

Claudenice Rodrigues do Nascimento

CAPÍTULO 8 79

PRIMEIROS SOCORROS COMO TEMÁTICA DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE COM ESCOLARES

Paula Vidal Ortiz de Oliveira

Fabiana Martins Ferreira

Célia Maria Gomes Labegalini

Márcia Glaciela da Cruz Scardoelli

Raquel Cristina Luis Mincoff

CAPÍTULO 9 90

QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

Willian Augusto de Melo

Maria Antonia Ramos Costa

Felipe Gutierre Moreira

Geosmar Martins de Oliveira

Dandara Novakowski Spigolon

CAPÍTULO 10 102

ATENÇÃO INTEGRAL À PESSOA INTOXICADA: DADOS DE UM PROGRAMA DE VISITA DOMICILIAR AO INTOXICADO

Camila Cristiane Formaggi Sales

Tuanny Kitagawa

Mirella Machado Ortiz

Paulo Vítor Vicente Rosado

Ohana Panatto Rosa

Martina Mesquita Tonon

Bruno Toso Andujar

Jéssica Torquetti Heberle

Jéssica Sanches da Silva

Magda Lúcia Félix de Oliveira

CAPÍTULO 11 109

MODELO DE CRENÇAS EM SAÚDE E PREVENÇÃO DE INTOXICAÇÕES INFANTIS

Marcia Regina Jupi Guedes

Magda Lúcia Felix de Oliveira

CAPÍTULO 12 118

MULHERES INTOXICADAS PELO USO ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS: ESTUDO EM CENTRO DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA

Sônia Regina Marangoni

Érica Gomes Almeida

Aroldo Gavioli

Ohana Panatto Rosa

Magda Lúcia Félix Oliveira

CAPÍTULO 13 131

PROPOSTA DE INTERVENÇÃO EDUCATIVA PARA PREVENÇÃO DE INTOXICAÇÕES

Camila Cristiane Formaggi Sales

William Campo Meschial

Paola Kallyanna Guarneri Carvalho de Lima

Patrícia Suguyama

*Rosângela Christophoro
Marcia Regina Jupi Guedes
Magda Lúcia Félix de Oliveira*

CAPÍTULO 14..... 138

SOLUBILIDADE DE BLENDAS DE SERICINA/ÁLCOOL POLIVINÍLICO UTILIZADOS COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

*Patrícia Dias Gamero
Fernando Reinoldo Scremin
Paulo Rodrigo Stival Bittencourt*

CAPÍTULO 15..... 143

ADOLESCENTES ESCOLARES DA REDE PRIVADA: PREVALÊNCIA DE SOBREPESO, OBESIDADE E SUAS ASSOCIAÇÕES

*Drielly Lima Valle Folha Salvador
Milaine Aparecida Pichitelli
Carlos Alexandre Molena Fernandes*

CAPÍTULO 16..... 155

ANÁLISE DA DOSAGEM BIOQUÍMICA DE ENZIMAS CARDÍACAS NO HOSPITAL MUNICIPAL DE MARINGÁ-PR

*Rhana Carla Ruziska Tondato
Carlos Eduardo Benevento*

CAPÍTULO 17 166

IDENTIFICAÇÃO DE COLIFORMES TERMOTOLERANTES E PESQUISA DE GENES DE VIRULÊNCIA DE E. COLI EM QUEIJOS MINAS INSPECIONADOS E ARTESANAIS

*Anna Carolina Leonelli Pires de Campos
Juan Josué Puño Sarmiento
Leonardo Pinto Medeiros
Marcela Spinelli Flores de Túlio
Gerson Nakazato
Renata Katsuko Takayama Kobayashi
Eder Paulo Fagan*

CAPÍTULO 18.....174

IDENTIFICAÇÃO DO POTENCIAL LIPOLÍTICO DE LINHAGENS DE ASPERGILLUS NIGER

*Daniele Sartori
Mickely Liuti Dealis
Thainá Maria Mendes Nunes
Rayane Alves dos Santos
Fabiana Guillen Moreira Gasparin
Cristiani Baldo
Marta Hiromi Taniwaki
Maria Helena Pelegrinelli Fungaro*

SOBRE A ORGANIZADORA 181

INFECÇÃO PELO VÍRUS DENGUE: EPIDEMIOLOGIA, VIROLOGIA MOLECULAR E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Luciane Alves Coutinho

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Marizilda Barbosa da Silva

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Claudenice Rodrigues do Nascimento

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

RESUMO: A dengue é uma doença viral infecciosa aguda transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*. É uma das principais arbovirose, doença viral transmitida por artrópodes, em áreas tropicais e subtropicais em todo o mundo sendo uma enfermidade de notificação compulsória. Possui um quadro clínico que pode variar desde uma febre assintomática até complicações graves como a febre hemorrágica, o choque e até mesmo o óbito com sintomas semelhantes a outros vírus como Zika e Chikungunya. No Brasil é crescente o número de casos graves e óbitos por dengue nos últimos dez anos apesar das estratégias de controle do vetor. O diagnóstico precoce e preciso é fundamental para evitar a

mortalidade pela doença. Assim, este trabalho fornece uma visão detalhada acerca da doença enfatizando os aspectos da epidemiologia, virologia molecular do vírus tais como estrutura, classificação e ciclo biológico bem como as manifestações clínicas da dengue.

PALAVRAS-CHAVE: dengue; epidemiologia; virologia; manifestações clínicas.

ABSTRACT: Dengue is an acute infectious viral disease transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, mainly the *Aedes aegypti*. Is one of the leading arbovirose, arthropod-borne viral disease in tropical and subtropical areas throughout the world by being a notifiable disease. Has a clinical picture that can vary from an asymptomatic fever to severe complications such as haemorrhagic fever, shock and even death with symptoms similar to other viruses like zika and chikungunya. In Brazil is growing the number of severe cases and deaths by dengue fever in the last ten years despite vector control strategies. Early diagnosis and need is essential to avoid mortality by disease. Thus, this work provides a detailed overview about the illness stressing aspects of epidemiology, molecular virology of the virus such as structure, classification and biological cycle as well as the dengue clinical manifestations.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*. É uma das principais arboviroses em áreas tropicais e subtropicais sendo uma enfermidade de notificação compulsória. Trata-se de uma arbovirose humana (doença viral transmitida ao homem por vetores artrópodes) que é causada pelo vírus dengue (DENV) que possui quatro sorotipos antigenicamente distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (CDC, 2013, BRASIL, 2016).

Em 1997, a definição de casos de dengue foi limitada em termos de sua complexidade e aplicabilidade. Esse reconhecimento das limitações levou a um estudo multicêntrico em sete países da Ásia e da América Latina e uma nova definição de caso emergiu deste estudo. A nova classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a gravidade da dengue é dividida em dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave (CDC, 2013).

Após a picada do inseto, estudos mostram que o vírus infecta inicialmente as células dendríticas da pele e da derme. Subsequentemente ele se dissemina pela corrente sanguínea, caracterizando a viremia primária, e por apresentar tropismo pelas células endoteliais, hepáticas e da medula óssea, chega até estas através da corrente sanguínea (WU et al., 2000; CERNY et al., 2014).

Não se sabe totalmente porque alguns pacientes infectados curam-se espontaneamente enquanto outros evoluem para a forma grave com hemorragias, extravasamento plasmático e até choque podendo levar o paciente a óbito se não adequadamente tratado. Daí a importância de saber reconhecer os sinais e sintomas, principalmente quando o paciente estiver evoluindo para a forma grave da doença (SIMMONS et al., 2015).

No Brasil, a situação epidemiológica da dengue é caracterizada pelo número crescente de casos graves e óbitos nos últimos dez anos, além dos novos desafios impostos pela circulação dos vírus da febre da Chikungunya e Zika, cujos sintomas são parecidos com os da dengue, e fazem com que o tema se torne ainda mais importante para os serviços de assistência à saúde (BRASIL, 2016).

Assim, este trabalho fornece uma visão detalhada acerca da doença enfatizando os aspectos da epidemiologia, da virologia molecular do vírus tais como estrutura, classificação e ciclo biológico bem como as manifestações clínicas.

2 | HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros relatos de uma doença semelhante ao dengue ocorreram entre 1779 e 1788, em epidemias simultâneas em Batávia (atual Jakarta), Cairo, Filadélfia e Sevilha, sugerindo a possibilidade de uma pandemia pelo vírus dengue. Posteriormente, epidemias pelo dengue foram descritas em Zanzibar (1823 e 1870), Calcutá (1824, 1853, 1871 e 1905), Oeste Indiano (1827) e Hong Kong (1901), indicando a primeira evidência de disseminação geográfica do vírus a partir de 1788, coincidindo com o

aumento da navegação e do comércio global (WEAVER; VASILAKIS, 2009). Outras grandes epidemias ocorreram, em intervalos irregulares, em locais onde o mosquito vetor pode ser achado, como nos Estados Unidos (1922), Austrália (1925-1926, 1942), Grécia (1927-1928) e Japão (1942-1945) (HENCHAL; PUTNAK, 1990).

Após a segunda Guerra Mundial devido às imensas mudanças ecológicas, demográficas e epidemiológicas, o dengue passou a alastrar-se mundialmente, em áreas tropicais e subtropicais, sendo considerada uma das mais importantes doenças reemergentes (YAMADA et al., 2002). Foram estabelecidas nesta época, comissões científicas para estudar a doença, seu agente etiológico e o desenvolvimento de testes de diagnóstico (WEAVER; VASILAKIS, 2009).

Nas Américas, as epidemias de dengue foram relatadas desde o século XIX, momento da intensificação do transporte comercial entre os portos da região do Caribe e do Sul dos Estados Unidos, com outras partes do mundo. Os sorotipos 1 e 2 do vírus já circulavam nas Américas há vários anos, quando houve a introdução do sorotipo 3, relatada em 1994, na Nicarágua. Hoje, o sorotipo 3 circula em todos os países da América Central. Em 1988, foi também isolado em Porto Rico, o sorotipo 4 e atualmente, vários países da América do Sul e Central, apresentam a circulação dos quatro sorotipos do vírus dengue (CORDEIRO; FREEZE, 2008a).

No Brasil, após a introdução do vetor do vírus, o *Aedes aegypti*, vindo da África no século XVI durante o comércio de escravos (FIGUEIREDO, 1996), o vírus atuou de maneira expressiva em epidemias no Rio de Janeiro (1846, 1922 e 1923), São Paulo (1851, 1853 e 1916) e Curitiba (1896) (BRASIL, 1996).

Com o início da campanha de erradicação do vetor, em 1904, por Oswaldo Cruz para o combate da Febre Amarela, houve uma queda no número de casos e o Brasil se manteve livre do *Aedes aegypti* até o ano de 1976. No fim da década de 70, devido ao rápido e desorganizado crescimento urbano, associado à falta de manutenção do programa de combate à febre amarela, houve a reintrodução do vetor e o estabelecimento do *Aedes aegypti* nas áreas urbanas de vários estados brasileiros (FIGUEIREDO, 1996; CORDEIRO; FREEZE, 2008a).

Em 1986, foi introduzido no estado do Rio de Janeiro, o sorotipo 1. Em 1990, a situação da dengue foi agravada pela introdução do sorotipo 2, também no Rio de Janeiro, com o aparecimento dos primeiros casos de febre hemorrágica do dengue, associados à infecção secundária. A introdução do sorotipo 3 no Brasil ocorreu no final do ano 2000, mais uma vez pelo estado do Rio de Janeiro, levando a graves epidemias neste estado e em outros estados brasileiros em 2002, momento em que foram notificados cerca de 791.000 casos, o maior número já registrado dentre todas as epidemias existentes. Estes três sorotipos circulam simultaneamente em todos os estados da federação, contribuindo para a incidência das formas graves da doença segundo a teoria de patogênese de exacerbação da infecção dependente de anticorpo (ADE) proposta por Halstead em 1970 (HALSTEAD; NIMMANNITYA; COHEN, 1970; MIAGOSTOVICH; DOS SANTOS; DE SIMONE et al., 2002; CORDEIRO; FREEZE,

2008a).

Em 30 de julho de 2010, a Secretaria de Saúde de Roraima notificou a Secretaria de Vigilância em Saúde (MS/SVS), um caso suspeito de dengue pelo sorotipo viral 4. O diagnóstico emitido pelo Instituto Evandro Chagas (IEC, Belém-PA) em 05 de agosto do mesmo ano, confirmou o primeiro caso e mais outros três casos, como sendo de infecção pelo sorotipo 4. No dia 03 de janeiro de 2011, o IEC comunicou à SVS, à Fundação de Vigilância em Saúde e a Secretaria de Saúde do município de Manaus, a confirmação de um caso de dengue causado pelo sorotipo 4, em Manaus (BRASIL, 2010; 2011a).

Em Pernambuco, o primeiro caso de dengue pelo sorotipo 1 foi relatado em 1987, comum número de 2.118 casos notificados sendo destes 1.642 casos confirmados como dengue clássica. Entre os anos de 1988 a 1994, o Estado experimentou um período sem registro de casos autóctones, quando em janeiro de 1995, foram notificados os primeiros casos de dengue que deram início à segunda epidemia em Pernambuco, inicialmente em Recife, com a introdução do dengue sorotipo 2. Nesta ocasião foram notificados 9.982 casos, sem ocorrência ou notificação de casos de dengue hemorrágica. No ano de 2002, o estado experimentou uma epidemia pelo dengue sorotipo 3, com 96,2 % dos casos tendo sido notificados apenas no primeiro semestre. Esta epidemia ocorreu de forma explosiva, visto que a população era susceptível a este novo sorotipo, com uma incidência de 1.438 casos por mil habitantes (CORDEIRO; FREEZE, 2008b; 2008c).

Após este período epidêmico, o dengue 3 permaneceu como o sorotipo predominante até 2008. Já em 2009, os sorotipos dengue 2 e 3 foram isolados em proporções semelhantes, o que caracteriza um cenário no qual não foi possível identificar o predomínio de um sorotipo (INFORME EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE, 2009). No ano de 2010, dados da semana epidemiológica 52 referentes ao monitoramento da circulação viral no Estado, confirmaram a circulação dos sorotipos dengue 1 e 2 e, até o momento, não foram isolados outros sorotipos virais em circulação (INFORME EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE, 2010).

Estima-se que mundialmente três bilhões de pessoas encontram-se em áreas endêmicas, particularmente em países tropicais, onde a umidade e temperatura favorecem o vetor (FLAUZINO; SANTOS; OLIVEIRA, 2009). Aproximadamente 50 milhões de infecções por dengue ocorrem anualmente (ELDELMAN, 2007), entre essas, 250.000-500.000 casos evoluem para febre hemorrágica da dengue (GUBLER, 2002) e desses 24.000 vão a óbito (GUZMAN; KOURÍ, 2002).

Os países do continente americano têm um custo anual estimado de 2,1 bilhões por ano entre tratamento e internação, além do impacto econômico que a doença causa por ser debilitante, afastando o doente de suas atividades normais de trabalho e estudo (SHEPARD et al., 2011). No Brasil, a dengue é um importante problema de saúde pública desde 1986, quando a doença foi reintroduzida no país depois de quase vinte anos sem circulação (BARRAQUER et al., 2011). Desde esta data a incidência

da doença vem aumentando e gerando sucessões de epidemias (SAN MARTIN et al, 2010; BRASIL, 2018).

Atualmente, a doença é reconhecida em mais de 100 países (nas Américas, Sudeste Asiático, Oeste do Pacífico, África e Leste do Mediterrâneo). A incidência da dengue cresceu dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas. O número real de casos de dengue é subnotificado e muitos casos são classificados erroneamente. Uma estimativa recente indica que ocorram cerca de 390 milhões de casos de infecções por dengue por ano das quais 96 milhões (67 a 136 milhões) se manifestam clinicamente (com qualquer gravidade da doença) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

3 | VIROLOGIA MOLECULAR: ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO

O DENV pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* e está classificado em quatro sorotipos antígenicamente distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Essa classificação em sorotipos é tradicionalmente baseada em suas características antigênicas, analisadas por testes como neutralização viral, Imunofluorescência em cultura de células, por fixação de complemento e estudos de painéis de anticorpos monoclonais (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; SIMMONS et al., 2015). Dentro de cada sorotipo, os vírus exibem variações nas sequências nucleotídicas. Diferenças genéticas virais têm sido associadas com virulências diferentes (SANCHEZ; RUIZ, 1996; LEITMEYER et al., 1999; COLOGNA; RICO-HESSE, 2003; UBOL et al., 2008). A infecção fornece imunidade contra o sorotipo infectante, mas não contra os outros.

O DENV é esférico, coberto por um envelope lipídico, e tem em seu interior um nucleocapsídeo icosaédrico e genoma de 10,2 kb do tipo RNA fita simples (ssRNA ou *single strand Ribonucleic Acid*) com polaridade positiva (DEL ANGEL; DEL VALLE, 2013). Seu RNA é protegido pelo nucleocapsídeo, composto por proteínas do capsídeo (C) e circundado por uma membrana lipoprotéica, derivada da célula hospedeira com proteínas do envelope (E) inseridas na região hidrofílica, e na região hidrofóbica, as proteínas da membrana (M) ou pré-membrana (prM). As partículas virais imaturas têm uma superfície espetada formada por 60 prM – Envelope dispostos em saliências icosaédricas. Já as partículas maduras têm um revestimento liso formado por 90 dímeros de proteínas do envelope dispostas em um padrão de espinha de peixe (HERRERO et al., 2013) (figura 1).

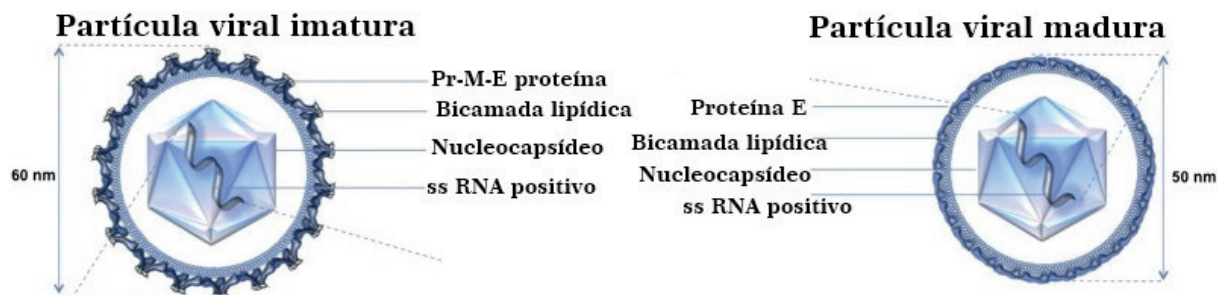


Figura 1. Esquema da partícula do vírus dengue imatura e madura. prM: proteína pré-membrana, E: proteína do envelope, ssRNA: fita única de RNA. Fonte: HERRERO et al., 2013 com adaptações.

O genoma dos *Flavivirus* possui apenas uma fase aberta de leitura (*open reading frame* – ORF), codificando uma poliproteína (de aproximadamente 3.400 aminoácidos), que após tradução sofre sucessivas clivagens por proteases do hospedeiro e do próprio vírus, origina as proteínas virais, sendo três proteínas estruturais (envelope - E, capsídeo - C e membrana - M) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), sendo estas de caráter regulatório, uma vez que não fazem parte da estrutura do vírus, e, portanto, são ativadas somente durante a replicação viral (DEL ANGEL; DEL VALLE, 2013; SELISKO et al., 2014).

A ORF é flanqueada por duas regiões não traduzidas, 5' e 3'UTR (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; DEL ANGEL; DEL VALLE, 2013). A região 5' UTR contém cerca de 100 pb de comprimento e sugere-se que a sua estrutura secundária esteja envolvida na replicação viral. Juntamente com a ação do complexo NS3-NS5, a atividade de metiltransferase da NS5 adiciona a estrutura do *cap* para o final da 5' UTR. Ao passo que a região 3'UTR, possui um comprimento de 450 pb com a ausência da cauda poli A (EGLOFF et al., 2002; MARKOFF, 2003; ALVAREZ et al., 2006; SELISKO et al., 2014).

A ordem das proteínas que constituem a ORF do DENV é a seguinte: Cap5'-C-pré-M-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'. Uma peptidase sinal derivada do hospedeiro é responsável pelas clivagens ao nível das junções das proteínas C/prM, prM/E, E/NS1, e próxima da região carboxi-terminal da NS4a (CHAMBERS et al., 1990). Uma serina protease, codificada pelo vírus, é responsável pelas clivagens entre as junções das proteínas NS2a/NS2b, NS2b/NS3, NS3/NS4a, NS4a/NS4b e NS4b/NS5. Já a clivagem da junção NS1-NS2A ocorre pela ação de uma protease ainda desconhecida localizada no Retículo endoplasmático (RE) (Figura 2) (FALGOUT; MARKOFF, 1995; NAVARRO-SANCHES; DESPRÉS, CEDILLO-BARRÓN, 2005; LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; DEL ANGEL; DEL VALLE, 2013).

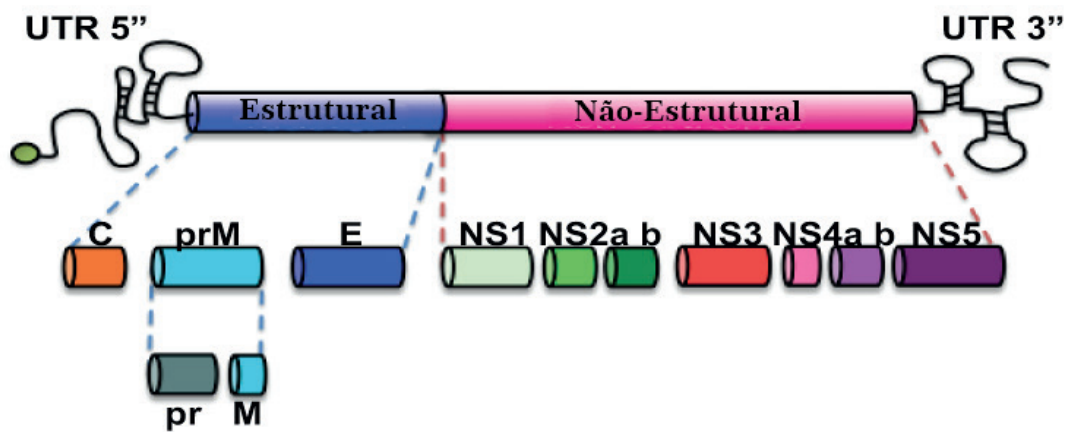


Figura 2. **Genoma do vírus dengue.** O genoma da dengue é um RNA de fita simples, de polaridade positiva, com uma estrutura de leitura aberta única, flanqueada por regiões 5' e 3' não traduzidas (UTR). Codifica três proteínas estruturais e sete não estruturais, representadas por caixas coloridas. O nome de proteínas virais é indicado. Fonte: DEL ANGEL; DEL VALLE, 2013, com adaptações.

A proteína C é o primeiro polipeptídeo viral sintetizado durante a tradução, tem um peso molecular em torno de 13,5 kD e é rica em resíduos de lisina e arginina. Uma área hidrofóbica de aminoácidos no terminal carboxílico da proteína C, provavelmente age como um sinal transmembrana para a prM, uma precursora da proteína de membrana. Uma clivagem proteolítica específica de uma precursora glicosilada de prM durante a maturação viral, resulta na formação da proteína M de 8 kD (HENCHAL; PUTNAK, 1990; SELISKO et al., 2014). Esta clivagem que parece ocorrer nas vesículas ácidas do complexo de Golgi precede a liberação viral da célula, visto que a quantidade de prM associada com a partícula viral extracelular é baixa. A formação de M a partir de prM deve ser o evento crucial e final da morfogênese viral (RANDOLPH; WINKLER; STOLLAR, 1990; SELISKO et al., 2014).

A maior proteína viral, a proteína E compõe o envelope viral e possui peso molecular, de aproximadamente, 53 kD. Além disso, forma projeções na superfície do vírus, e possui determinantes antigênicos para hemaglutinação e neutralização, sendo considerada a principal proteína viral (HENCHAL et al., 1985). Esta proteína desempenha atividades importantes: montagem do vírus; receptor de ligação; participa do processo de fusão de membrana; é o principal alvo para anticorpos neutralizantes (CHAMBERS; HAHN; GALLER et al., 1990; LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; SELISKO et al., 2014).

A proteína E é glicosilada e forma homodímeros, sendo que cada monômero é constituído de três domínios distintos, denominados: domínio I, que constitui a região central N terminal; domínio II, que compreende uma região de dimerização e peptídeo de fusão; e domínio III, que abriga a região do receptor de ligação (MODIS et al., 2004; CHIN; CHU; NG, 2007; SELISKO et al., 2014).

Os dímeros da proteína E quando expostos a pH ácido (pH < 6,5), sofrem uma

transformação conformacional, sendo rearranjados em trímeros. Após a ligação viral ao receptor de membrana e a entrada da partícula no citoplasma por pinocitose, a conformação em trímeros de E seria fundamental para o processo de fusão do envelope viral com a membrana endossômica (REY et al., 1995; CHAMBERS et al., 1997; SELISKO et al., 2014).

AprM é uma glicoproteína precursora da proteína de membrana (M), e possui peso molecular de, aproximadamente, 18 a 19 kD. A proteína prM forma um heterodímero intracelular, estabilizando a proteína E durante a via exocítica (de saída do vírus), e assim impede a exposição prematura do peptídeo de fusão em pH baixo (STADLER et al., 1997; SELISKO et al., 2014).

A clivagem da proteína prM ocorre antes da partícula viral ser liberada da célula, permitindo que a proteína estrutural M fique ancorada no envelope viral, e o segmento “pr” seja liberado no meio extracelular (WESTAWAY, 1980; SELISKO et al., 2014). Dessa forma, demonstrou-se recentemente que a regulação eficiente da clivagem ao nível da junção prM / M é importante para replicação viral, uma vez que o aumento do processo de clivagem potencializa a infectividade do vírus, entretanto, diminui a liberação de partículas virais, possivelmente por resultar na retenção do vírus ou na sua fusão prematura no compartimento de Golgi, levando a uma redução dos títulos virais (KEELAPANG et al., 2004; SELISKO et al., 2014).

ANS1 é uma glicoproteína de peso molecular em torno de 46 kD, com 12 resíduos de cisteína extremamente conservados, sítios de glicosilação invariáveis, além de regiões de alta homologia entre os *Flavivirus* (CHAMBERS et al., 1990). Esta glicoproteína está localizada no interior do RE, mas também pode ser encontrada associada à membrana celular e livre no meio extracelular (forma solúvel), entretanto, como não contém domínios de transmembrana, a natureza da associação com a membrana é controversa (CHAMBERS et al., 1990; CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006).

A forma extracelular da NS1, produzida em altas quantidades nas primeiras 48 horas pós-infecção, induz função imunoprotetora, sendo caracterizada como antígeno fixador de complemento solúvel, presente no soro e em tecidos de células infectadas (SCHLESINGER; BRANDRISS; WALSH, 1985; JACOBS; STEPHENSEN; WILKINSON, 1992; CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006; SELISKO et al., 2014).

Dessa maneira, a NS1 do DENV é um importante alvo para o diagnóstico de infecção por dengue, uma vez que esta proteína circula em níveis elevados no sangue durante a fase aguda da doença. Além disso, estudos recentes demonstraram que os níveis de NS1 secretada no plasma têm correlação com os níveis de viremia e, portanto, também pode ser utilizada para diagnosticar pacientes em risco para o desenvolvimento de dengue grave (DAS; MONGKOLAUNGKON; SURESH, 2009; SELISKO et al., 2014; SIMMONS et al., 2015).

4 | VIROLOGIA MOLECULAR: CICLO BIOLÓGICO DO VÍRUS DENGUE

O vírus dengue é transmitido entre hospedeiros humanos pelo mosquito *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, ambos adaptados para se reproduzir em ambientes artificiais (GUBLER, 2002). O principal vetor de transmissão do vírus dengue ao homem nas Américas, o *Aedes aegypti*, é um mosquito de hábito diurno que apresenta picos de atividade ente 2 e 3 horas após o nascer do dia e algumas horas antes do anoitecer (LOUISE; VIDAL; SUESDEK, 2015).

A plasticidade do vetor favorece a sua adaptação à atividade humana. As larvas desenvolvem-se bem em diferentes tipos de reservatórios: água parada contida em recipientes plásticos, pneus, vasos de plantas, latas, vidros, tonéis, cisternas, buracos em árvores e escavações em rochas. A facilidade dos meios de transporte tem favorecido a dispersão e estabelecimento destes mosquitos. O aumento da densidade populacional e da urbanização, sem um planejamento adequado para o abastecimento de água e coleta de lixo, também tem fornecido condições ideais para a criação deste vetor (MONATH, 2007; WILLIAMS et al., 2010). As fêmeas do *Aedes aegypti* são as responsáveis pela transmissão e dispersão de vários sorotipos do DENV, e um único mosquito, se infectado, pode transmitir o vírus para várias pessoas quando realiza o repasto sanguíneo (GUBLER, 1998).

A transmissão do vírus ocorre em dois ciclos: o intrínseco no homem, que começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o sexto dia da doença, correspondendo ao período de viremia, e o ciclo extrínseco nos mosquitos (fêmeas) que após picar pessoas virêmicas inicia a replicação do vírus no tubo digestivo, e após um período de incubação de 8 a 12 dias, estes são alojados nas glândulas salivares para reiniciar a transmissão (BRASIL, 1996). A manutenção do vírus na natureza também se dá através da transmissão vertical (CORDEIRO; FREEZER, 2008a).

No homem, as células inicialmente infectadas são as células de Langerhans (WU et al., 2000; LIMON-FLORES et al., 2005; SELISKO et al., 2014) e queratinócitos (LIMON-FLORES et al., 2005). Em seguida os vírus migram para os linfonodos e outros órgãos linfóides. Neste momento há uma intensa participação dos macrófagos, após serem ativados pelas células dendríticas, migrando para o sítio de infecção, iniciando o processo de fagocitose (CHATURVEDI; NAGAR; SHRIVASTAVA, 2006; SELISKO et al., 2014). O vírus se replica de maneira eficiente nas células dendríticas, monócitos e macrófagos, e possui tropismo pelos hepatócitos, células endoteliais e medula óssea (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009; SELISKO et al., 2014).

Os eventos que ocorrem ao nível da célula hospedeira permissiva são: adsorção, penetração, desnudamento, transcrição, tradução, replicação, montagem, e brotamento das partículas virais. Na adsorção o vírus liga-se a receptores de superfície presentes na célula hospedeira. Após este evento ocorre a endocitose mediada por receptores da partícula viral (penetração) (MUKHOPADHYAY; KUHN; ROSSMANN, 2005; SELISKO et al., 2014).

A entrada do vírus em macrófagos requer a interação da proteína do envelope E com receptores celulares ou mediada pela opsonização da partícula viral por anticorpos via receptores **Fcy** e, neste caso, leva a um aumento da internalização dos vírus assim como o título viral nestas células, caracterizando o efeito de “*enhancement*” do anticorpo (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; SELISKO et al., 2014).

A acidificação do compartimento endossomal ocasiona a fusão do envelope viral com a membrana endossômica liberando o nucleocapsídeo e o RNA genômico para o citoplasma (desnudamento). Este nucleocapsídeo desprovido de envelope sofre a ação de enzimas celulares, expondo o genoma viral (CHAMBERS et al., 1990; HENCHAL; PUTNAK, 1990; SELISKO et al., 2014). Este genoma viral participa de três processos diferentes: serve como RNA mensageiro, o qual direciona a síntese de proteínas virais; atua como fita molde para a replicação do genoma e, no final, é envolto por proteínas virais que compõem a partícula viral (HARRIS et al., 2006).

A tradução do RNA ocorre devido ao reconhecimento da região *cap* localizada na região 5'UTR do RNA viral pelo ribossomo. Com o processamento da poliproteína viral, proteases da célula hospedeira e viral são recrutadas. Para a clivagem da poliproteína nas junções C-prM, prM-E, E-NS1 e NS4A-NS4B, é utilizada a peptidase signalase encontrada no RE das células hospedeiras, e para a clivagem nas junções NS2A-NS2B, NS2B-NS3, NS3-NS4A e NS4B-NS5 é utilizada a serino-protease viral NS3. Já a clivagem da junção NS1-NS2A ocorre pela ação de uma protease ainda desconhecida localizada no RE (FALGOUT; MARKOFF, 1995; SELISKO et al., 2014).

Após o processamento da poliproteína viral, as proteínas não estruturais associam-se a 3'UTR do RNA viral para a formação do complexo de replicação com a membrana do RE e posterior síntese do RNA viral (KHROMYKH; SEDLAK; WESTAWAY, 1999; SELISKO et al., 2014).

A replicação inicia com a interação entre NS5, o RNA genômico e alguns fatores celulares. O processo começa com a síntese de fita de RNA negativa intermediária, a qual serve de molde para a síntese de novas fitas de RNA genômicas de polaridade positiva (HENCHAL; PUTNAK, 1990; LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; SELISKO et al., 2014). Presume-se que a atividade de RNA trifosfatase da NS3, desfosforila a região 5' do RNA genômico, preparando-o para receber o *cap* realizado pela NS 5 (HEINZ; ALLISON, 2003; SELISKO et al., 2014).

Paralelamente à replicação do RNA viral, acontece a montagem das primeiras partículas virais no RE. A associação do RNA genômico com a proteína C na face citossólica da membrana do RE é o passo inicial para a montagem do vírion. Essa montagem ocorre inicialmente no lúmen do RE, onde as partículas virais são liberadas para a superfície do RE rugoso, momento em que adquirem uma membrana lipídica, que juntamente com a proteína E formam o envelope viral, onde primeiro são gerados vírus imaturos, compostos de nucleocapsídeo, envelope e proteínas E-pre-M, formando um estável complexo de heterodímeros, que não é capaz de induzir fusão de membranas (GUIRAKHOO et al., 1991; SELISKO et al., 2014). Acredita-se que a proteína pr-M

proteja a proteína E de adquirir precocemente uma conformação fusogênica durante o processo de secreção (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; SELISKO et al., 2014).

A progênie viral é transportada para o sistema de Golgi onde sofre clivagem pela enzima furina (STADLER et al., 1997; ELSHUBE et al., 2003; SELISKO et al., 2014), que junto com o recém-sintetizado RNA de polaridade positiva, gera as partículas virais maduras e infecciosas, que são secretadas por exocitose. Eventualmente a proteína NS1 pode ser secretada (FINK; GU; VASUDEVAN, 2006; CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006; LI et al., 2008; SELISKO et al., 2014). As proteínas não estruturais estão envolvidas em diferentes funções do ciclo de replicação viral (figura 3).

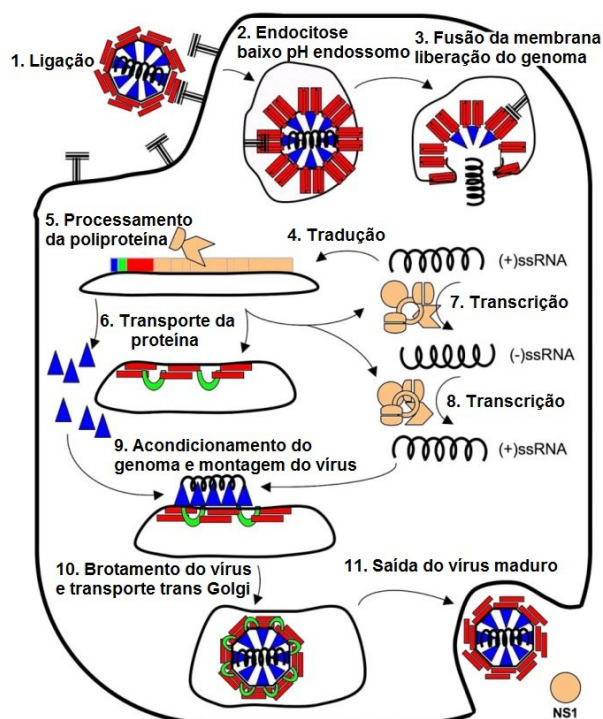


Figura 3. **Esquema da replicação do DENV.** ssRNA: fita simples de RNA, NS1: proteína não estrutural 1. Fonte: TOMLINSON; MALMSTROM; WATOWICH, 2009, com adaptações.

5 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DENGUE

A infecção com qualquer um dos quatro DENV causa um amplo espectro de manifestações clínicas podendo ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas pouco sintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito (BRASIL, 2016).

Classificar uma doença cujo desfecho envolve uma ampla série de fatores do hospedeiro, do vírus e do próprio vetor, mesmo com o surgimento de diversos protocolos mundiais para classificar a dengue, ainda é um assunto que gera debate considerável na comunidade científica sobre o valor dos critérios de classificação de casos de dengue de 1997 e 2009 da Organização Mundial da Saúde para seu

diagnóstico e tratamento (HADINEGORO, 2012).

Dessa maneira, a partir de 2014 o Brasil passou a utilizar a nova classificação de dengue. Esta abordagem enfatiza que a dengue é uma doença única, dinâmica e sistêmica. Isso significa que a doença pode evoluir para remissão dos sintomas, ou pode agravar-se exigindo constante reavaliação e observação, para que as intervenções sejam oportunas e que os óbitos não ocorram. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2016).

Na apresentação febre do dengue ou febril, a primeira manifestação é a febre, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, adinamia, mialgias, artralguas, dor retro orbitária. O exantema clássico acontece no período da defervescência sendo presente em aproximadamente 50% dos casos e predominantemente do tipo máculo-papular. Atinge a face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas de pés e mãos, podendo apresentar-se com ou sem prurido (BRASIL, 2011b; 2016).

Anorexia, náuseas e vômitos podem estar presentes. A diarreia está presente em percentual significativo dos casos, habitualmente não é volumosa, cursando apenas com fezes pastosas numa frequência de três a quatro evacuações por dia, o que facilita o diagnóstico diferencial com gastroenterites de outras causas. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite (BRASIL, 2016).

Alguns pacientes podem apresentar sinais de alarme caracterizando a fase crítica da dengue tais como: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hipotensão postural, hepatomegalia dolorosa, sangramento de mucosas e hemorragias importantes, hipotermia, sonolência dentre outros. Esta fase tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença. É importante destacar que a fase crítica pode evoluir para as formas graves e, por esta razão, é muito importante que sejam tomadas de imediato medidas diferenciadas de manejo clínico e observação (BRASIL, 2011b, 2016).

Em geral, os sinais de alarme anunciam a perda plasmática e a iminência de choque. O sangramento de mucosas e as manifestações hemorrágicas, como epistaxe, gengivorragia, metrorragia, hematêmese, melena, hematúria e outros, bem como a queda abrupta de plaquetas, podem ser observadas em todas as apresentações clínicas de dengue, devendo, quando presentes, alertar para o risco de o paciente evoluir para as formas graves da doença. É importante ressaltar que pacientes podem progredir para o choque sem evidências de sangramento espontâneo ou prova do laço positiva, reforçando que o fator determinante das formas graves do dengue são as alterações do endotélio vascular, com extravasamento plasmático, expressos por meio da hemoconcentração, hipoalbuminemia e/ou derrames cavitários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997; BRASIL, 2011b, BRASIL 2016).

O choque do dengue decorre do extravasamento de fluidos e proteínas do leito vascular para os espaços intersticiais e cavidades serosas, devido ao aumento

de permeabilidade vascular generalizada a qual é ocasionada por uma resposta inflamatória sistêmica generalizada ou seletiva (BRASIL, 2011b, BRASIL 2016). O paciente apresenta sinais de insuficiência circulatória demonstrada por pulso rápido e fraco, diminuição da pressão de pulso (menor ou igual a 20 mmHg) ou hipotensão para a idade, perfusão capilar prolongada (>2 seg.), pele fria e úmida, mosqueada, taquicardia/bradicardia, taquipnéia, oligúria, agitação ou torpor (BRASIL 2011b). Se o paciente não for tratado com reposição volêmica adequada existe o risco de desenvolvimento de disfunções orgânicas pós-choque as quais podem levar a óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997; BRASIL 2011b, BRASIL 2016).

Depois de restabelecido do choque, o paciente inicia a fase de recuperação, com reabsorção espontânea do plasma extravasado, que ocorre em torno de 48 horas após o término do choque, quando advêm hipervolemia, diminuição do hematócrito, aumento da diurese, normalização da função cardiovascular e regressão progressiva dos derrames serosos. Nessa fase, de grande mobilização de líquido de retorno ao compartimento intravascular, é importante a diminuição ou descontinuação de infusão de líquido, pelo risco de provocar sobrecarga volêmica, edema pulmonar e insuficiência cardíaca (BRASIL 2011b).

REFERENCIAS

ALVAREZ, D.; LODEIRO, M. F.; FILOMATORI, C. *et al.* Structural and functional analysis of dengue virus RNA. **Novartis Foundation Symposium**, v. 277, p.120-131, 2006.

BARRAQUER, R. I.; CORDEIRO, M. T.; BRAGA, C. *et al.* From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. **PLoS NEgl Trop Dis**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de dengue: vigilância epidemiológica e atenção ao doente**. 2. Ed. Brasília, DF, 1996.

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima/Brasil**. Brasília, DF, 2010. (Nova técnica, n.110).

BRASIL. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Isolamento do sorotipo DENV 4 em Manaus/AM**. Brasília, DF, 2011a. (Nova técnica, n. 3).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIRETORIA TÉCNICA DE GESTÃO. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. 4. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico : adulto e criança** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**. v. 49, n.33, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/>

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Clinical Description For Case Definitions**. 2013.

CERNY, D. et al. Selective Susceptibility of Human Skin Antigen Presenting Cells to Productive Dengue Virus Infection. **Plos pathogens**, v. 10, n.12, p. 1-15, 2014.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R. *et al.* Flavivirus: genome organization, expression and replication. **Annals of Microbiology**, v.44, p. 649-688, 1990.

CHAMBERS, T. J.; TSAI, T. F.; PERVIKOV, Y. *et al.* Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization meeting. **Vaccine**, v. 15, n. 14, p. 1494-502, 1997.

CHATURVEDI, U. C.; NAGAR, R.; SHRIVASTAVA, R. Macrophage & dengue vírus: Friend or foe? **Indian Journal of Medical Research**, v. 124, n. 1, p.23-40, 2006.

CHIN, J. F. L.; CHU, J. J. H.; NG, M. L. The envelope glycoprotein domain III of dengue virus serotypes 1 and 2 inhibit virus entry. **Microbes and Infection**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2007.

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.11418–11431, 2006.

COLOGNA, R.; RICO-HESSE, R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. **J. Virol**, v.77, n. 7, p.3929–3938, 2003.

CORDEIRO, M.; T.; FREESE, E. Dengue e febre hemorrágica da dengue: um problema global de saúde pública. In: CORDEIRO, M.; T.; FREESE, E.; SCHATZMAYR, H.; NOGUEIRA, R.; M.; R. **Vinte anos de evolução da dengue no estado de Pernambuco**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2008a.cap.1, p. 13-46.

_____. Origem e evolução da dengue em Pernambuco, 1987-1994. In: _____. **Vinte anos de evolução da dengue no estado de Pernambuco**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2008b. cap.2, p. 47-60.

_____. A dengue em Pernambuco, 1995-2006. In: _____. **Vinte anos de evolução da dengue no estado de Pernambuco**. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2008c. cap.3, p. 61-108.

DAS, D.; MONGKOLAUNGKON, S.; SURESH, M. R. Super induction of dengue virus NS1 protein in E. coli. **Protein Expression and Purification**, v. 66, n. 1, p. 66-72, 2009.

DEL ANGEL, R. M., DEL VALLE, J. R. Dengue Vaccines: Strongly Sought but Not a Reality Just Yet. **Plos Pathogen**, v. 9, n. 10, p. e1003551, 2013.

EGLOFF, M. P.; BENARROCH, D.; SELISKO, B. *et al.* An RNA cap (nucleoside-2'-O)-methyltransferase in the Flavivirus RNA Polymerase NS5: Cryatal structure and Functional Characterization. **EMBO Journal**, v.21, n. 11, p.2757-68, 2002.

ELDELMAN, R. Dengue Vaccines Approach the Finish Line. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 1, p. 56–60, 2007.

ELSHUBER, S.; ALLISON, S. L.; HEINZ, F. X. *et al.* Cleavage of protein prM is necessary for infection of BHK-21 cells by tick-borne encephalitis virus. **J. Gen. Virol**, v. 84, n. 1, p.183-191, 2003.

FALGOUT, B.; MARKOFF, L. Evidence that flavivirus NS1-NS2A cleavage is mediated by a

membrane-bound host protease in the endoplasmic reticulum. **J Virol**, v. 69, n. 11, p. 7232-7243, 1995.

FIGUEIREDO, L. T. M. Dengue in Brazil: history, epidemiology and research. **Virus Reviews and Research**, Belo Horizonte, v. 1, p. 9-16, 1996.

FINK J.; GU, F.; VASUDEVAN, S. G. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. **Rev. Med. Virology**, v. 16, n. 4, p. 263-275, 2006.

FLAUZINO, R. F.; SANTOS, R. S.; OLIVEIRA, R. M. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. **Pan Am J Public Health**, v. 25, n. 5, p. 456, 461, 2009.

GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. **Trends Microbiol**, v. 10, n. 2, p.100-103, 2002.

GUIRAKHOO, F.; HEINZ, F. X.; MANDL, C. W. *et al.* Fusion activity of flaviviruses: comparison of mature and immature (prM-containing) tick-borne encephalitis virions. **J. Gen. Virol**, v. 72, n. 6, p. 1323-1329, 1991.

GUZMÁN, M. G.; KOURÍ, G. Dengue: an update. **Lancet Infect Dis**, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2002.

_____. Dengue diagnosis, advances and challenges. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 2, p. 69-80, out. 2004.

HADINEGORO, S. R. S. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? **Paediatr Int Child Health**, v. 32, n.1, p. 33–38, 2012.

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 J.Biol.Med**, v. 42, n. 5, p. 311-328, 1970.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, N. 9599, p. 1644-1652, maio. 2007.

RANDOLPH, V. B.; WINKLER, G.; STOLLAR, V. Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. **Virology**, New York, v. 174, n. 2, p. 450-458, feb. 1990.

HARRIS, E.; HOLDEN, K. L.; EDGL, D. *et al.* Molecular Biology of Flaviviruses. **Novartis Foundation Symposium**, v. 277, n. 23-39, p. 23-39, 2006.

HEINZ, F.X., ALLISON, S.L. Flavivirus Structure and Membrane Fusion. In: **Advances in Virus Research: The Flavivirus:structure, replication and evolution**. CHAMBERS T. J.; MONATH, T. P. (eds.), California, Academic Press. v. 59, p. 33-97, 2003.

HENCHAL, E. A.; PUTNAK, J. R. The dengue viruses. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington DC, v. 3, n. 4, p. 376-396, 1990.

HENCHAL, E. A.; MCCOWN, J. BURKE, M. *et al.* Epitopic Analysis of Antigenic Determinants on the Surface of Dengue-2 Virions Using Monoclonal Antibodies. **The American Journal of Tropical medicine and Hygiene**, v. 34, n. 1, p.162-169, 1985.

HERRERO, L. J.; ZAKHARY, A.; GAHAN, M. E. *et al.* Dengue virus therapeutic intervention strategies based on viral, vector and host factors involved in disease pathogenesis. **Pharmacol Ther**, v. 137, n. 2, p. 266-282, 2013.

INFORME EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE. Brasília, DF: Ministério da Saúde, semana

epidemiológica 1 a 52, 2009. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/default.cfm>>. Acesso em: 5 jan. 2018.

INFORME EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE. Brasília, DF: Ministério da Saúde, semana epidemiológica 52, 2010. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/default.cfm>>. Acesso em: 5 jan. 2018.

JACOBS, S. C.; STEPHENSEN, J. R.; WILKINSON, G. W. High-level expression of the tick-borne encephalitis virus NS1 protein by using an adenovirus-based vector: Protection elicited in a murine model. **Journal of Virology**, v. 66, p.2086-2095, 1992.

JOHNSON, C. et al. Minimum information necessary for quantitative real-time PCR experiments. **Methods Mol Biol**, v. 1160, p. 5-17, 2014.

KEELAPANG, P.; SRIBURI, R.; SUPASA, S. et al. Alterations of pr-M cleavage and virus export in pr-M junction chimeric dengue viruses. **Journal of Virology**, v. 78, p. 2367-2381, 2004.

KHROMYKH, A. A.; SEDLAK, P. L.; WESTAWAY, E. G. Trans-complementation analysis of the flavivirus Kunjin NS5 gene reveals an essential role for translation of its N-terminal half in RNA replication. **Journal of Virology**, v. 73, n. 11, p. 9247-9255, 1999.

LEITMEYER, K. C.; VAUGHN, D. W.; WATTS, D. M. et al. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. **J. Virol**, v. 73, p. 4738-4747, 1999.

LI, L.; LOK, S. M.; YU, I. M. et al. The flavivirus precursor membrane-envelope protein complex: structure and maturation. **Science**, v. 319, n. 5871, p.1830-1834, 2008.

LIMON-FLORES, A. Y. PEREZ-TAPIA, M.; ESTRADA-GARCIA, I. et al. Dengue virus inoculation to human skin explants: an effective approach to assess in situ the early infection and the effects on cutaneous dendritic cells. **Int. J. Exp. Pathol**, v. 86, p. 323-34, 2005.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H-J.; RICE, C. M. Flaviviridae: The Viruses and their Replication. In: **Fields Virology**. KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Eds.) v. 1. 2007. p. 1102-1152.

LOUISE, C.; VIDAL, P. O.; SUESDEK, L. Microevolution of *Aedes aegypti*. **Plos One**, v.10, n.9, p.1-16, 2015.

MARKOFF, L. 5'- and 3'- Noncoding Regions in Flavivirus RNA. In: **Advances in Virus Research: The Flavivirus: structure, replication and evolution**. CHAMBERS T. J.; MONATH, T. P. (Eds.), California, Academic Press. v. 59. p. 177-228, 2003.

MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. **Clinical microbiology reviews**, Oct, v. 22, n. 4, p. 564-581, 2009.

MIAGOSTOVICH, M. P.; DOS SANTOS, F. B.; DE SIMONE, T. S. et al. Genetic characterization of dengue virus type 3 isolates in the State of Rio de Janeiro, 2001. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirao Preto, v. 35, n. 8, p. 869-872, aug. 2002.

MODIS, Y., OGATA, S., CLEMENTS, D. et al. Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion. **Nature**, v. 427, p.313-319, 2004.

MONATH, M. D. Dengue and yellow fever – Challenges for the development and use of vaccines. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 357 p. 2222-2225, out. 2007.

- MUKHOPADHYAY, S.; KUHN, R. J.; ROSSMANN, M. G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, p.13-22, 2005.
- NAVARRO-SÁNCHEZ, E.; DESPRÉS, P.; CEDILLO-BARRÓN, L. Innate immune responses to dengue virus, **Archives of Medical Research**, New York, v. 36, p. 425-435, abr. 2005.
- PAL, S. et al. Evaluation of dengue NS1 antigen rapid tests and ELISA kits using clinical samples. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p.1-8, 2014.
- REY, F. A.; HEINZ, F. X.; MANDL, C. *et al.* The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. **Nature**, v. 375, n. 6529, p.291-8, 1995.
- SAN MARTIN, J. L.; BRATHWAITE, O.; ZAMBRANO, B. *et al.* The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. **Am J Trop Med Hyg**, v. 82, p. 128-135, 2010.
- SANCHEZ, I. J.; RUIZ, B. H. A single nucleotide change in the E protein gene of dengue virus 2 Mexican strain affects neurovirulence in mice. **J. Gen. Virol**, v. 77, p. 2541-2545, 1996.
- SELISKO, B. et al. Regulation of Flavivirus RNA synthesis and replication. **Curr Opin Virol**, v.9, p. 74-83, 2014.
- SCHLESINGER, J. J.; BRANDRISS, M. W.; WALSH, E. E. Protection against 17D yellow fever encephalitis in mice by passive transfer of monoclonal antibodies to the nonstructural glycoprotein gp48 and by active immunization with gp48. **The Journal of immunology**, v. 135, p. 2805-2809, 1985.
- SHEPARD, D. S.; COUDEVILLE, L.; HALASAY, A. *et al.* Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.84, n. 2, p. 200-207, 2011.
- SIMMONS, C. P. et al. Avanços recentes na patogênese da dengue e no manejo clínico. **Vaccine**, v. 33, n.50, p. 7061-7068, 2015.
- STADLER, K.; ALLISON, S. L.; SCHALICH, J. *et al.* Proteolytic activation of tick-borne encephalitis virus by furin. **Journal of Virology**, v. 71, p. 8475-8481, 1997.
- UBOL, S.; CHAREONSIRISUTHIGUL, T.; KASISIT, J. *et al.* Clinical isolates of dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells. **Virology**, v. 376, p. 290-296, 2008.
- WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understand the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection, Genetics and Evolution**, London, v. 9, p. 523-540, 2009.
- WESTAWAY, E. G. Flavivirus Replication Strategy. In: **The Togaviruses**. SCHLESINGER, R. W. New York, Academic Press, 1980.
- WILLIAMS, C. R.; BADER, C. A.; KEARNEY, M. R. *et al.* The extinction of dengue through natural vulnerability of its vectors. **Plos Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 4, n. 2, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention and control**, 2^a ed. Geneva, World Health Organization, 1997, Chapter 2, p. 12-23.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and severe dengue**, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acessado em: 10 de Agosto de 2018.

WU, S. J.; GROUARD-VOGEL, G.; SUN, W. *et al.* Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. **Nat. Med.**, v. 6, p. 816–820, 2000.

YAMADA, K. I.; TAKASAKI, T.; NAWA, M. *et al.* Virus isolation as one of the diagnostic methods for dengue virus infection. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 24, n. 3, p. 203-209, apr. 2002.

SOBRE A ORGANIZADORA

Christiane Trevisan Slivinski - Possui Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2000), Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2007) e Doutorado em Ciências - Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná (2012). Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biotecnologia, atuando principalmente nos seguintes temas: inibição enzimática; fermentação em estado sólido; produção, caracterização bioquímica e purificação de proteínas (enzimas); e uso de resíduo agroindustrial para produção de biomoléculas (biosurfactantes). É professora na Universidade Estadual de Ponta Grossa nas disciplinas de Bioquímica e Química Geral desde 2006, lecionando para os cursos de Bacharelado e Licenciatura em Ciências Biológicas, Farmácia, Educação Física, Enfermagem, Odontologia, Química, Zootecnia, Agronomia, Engenharia de Alimentos. Também leciona no Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – CESCAGE desde 2012 para os cursos de Fisioterapia, Odontologia, Farmácia, Nutrição, Enfermagem e Agronomia, nas disciplinas de Bioquímica, Fisiologia, Biomorfologia, Genética, Metodologia Científica, Microbiologia de Alimentos, Nutrição Normal, Trabalho de Conclusão de Curso e Tecnologia de Produtos Agropecuários. Leciona nas Faculdades UNOPAR desde 2015 para o curso de Enfermagem nas disciplinas de Ciências Celulares e Moleculares, Microbiologia e Imunologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-73-4

