

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

3

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

3

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 3

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaidy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 3 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-0296-1

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.961221307>

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2022

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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



DECLARAÇÃO DA EDITORA

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



APRESENTAÇÃO

A obra “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 3 e 4” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõem seus 30 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, produtos naturais e fitoterápicos, automedicação, saúde pública, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 3 e 4” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

INTOXICAÇÃO POR PLANTAS NATIVAS DO CERRADO E O CONHECIMENTO FARMACÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS

Gabriel Pereira de Sousa
Íkaro Gabriel Soares da Silva
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo
Axell Donelli Leopoldino Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213071>

CAPÍTULO 2..... 11

AUTOMEDICAÇÃO DE VITAMINA C E SEUS REFLEXOS EM EXAMES E DIAGNOSTICOS LABORATORIAIS

Márcia Eduarda Ramos Adelino
Marcione José da Silva
Tadeu José da Silva Peixoto Sobrinho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213072>

CAPÍTULO 3..... 18

ATENÇÃO FARMACÊUTICA: APLICAÇÃO PRÁTICA EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS

Brenda Kessyley Pereira Barreiros
Bruna Gabriela Pereira Barreiros
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo
Axell Donelli Leopoldino Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213073>

CAPÍTULO 4..... 26

USO IRRACIONAL DO CONTRACEPTIVO DE EMERGÊNCIA

Anekele Alves de Almeida
Doriane Vieira da Mota
Suziane Silva Santos
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213074>

CAPÍTULO 5..... 36

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Cícera Gonzaga da Silva
Cleiciene Barbosa Lopes
Vinícius de Matos Ribeiro
Vivian Tais Fernandes Cipriano

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213075>

CAPÍTULO 6..... 47

CUIDADO FARMACÊUTICO NAS INTOXICAÇÕES

Loany Andrade Rocha

Thamires Peres da Silva
Débora Santos Lula Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213076>

CAPÍTULO 7..... 57

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Danielly Pires de Jesus
Marine Cisne Farias
Nathália Martins de Sousa
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213077>

CAPÍTULO 8..... 66

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE NA ADOLESCÊNCIA E OS PSICOFÁRMACOS COMO RECURSO TERAPÊUTICO

Rosélie de Souza Leão
Luiz Fernando Lopes do Espírito Santo
Liliane Bezerra de Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213078>

CAPÍTULO 9..... 76

USO SUBLINGUAL DO CAPTOPRIL NAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Erick Jhonnata de Oliveira Silva
Everton Gabriel Amorim Monte
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9612213079>

CAPÍTULO 10..... 84

AUMENTO NO USO DOS PSICOTRÓPICOS ALPRAZOLAM E HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM DURANTE A PANDEMIA DO SARS-COV-2, ENFATIZANDO SUAS CONSEQUÊNCIAS E REAÇÕES ADVERSAS

Joelma Maria dos Santos da Silva Apolinário
Juliana Prado Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96122130710>

CAPÍTULO 11..... 97

ESCALONAMENTO DE ANTIBIÓTICOS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19 SUAS CAUSAS E LESÕES

Ana Clara Ramos de Souza
Mikaela Soares de Lima
João Paulo de Mélo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96122130711>

CAPÍTULO 12..... 105

MEDIDAS COMPLEMENTARES NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

SISTÊMICA

Gabriel Francisco Rodrigues da Silva
Larissa Souza Correia da Rocha
Luciana Cristina S. Chaud
Fernanda G. Oliveira
Gabriel Montoia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96122130712>

CAPÍTULO 13..... 117

O USO DE PSICOTRÓPICOS NA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Aline Maria da Silva
Natielly Martins da Silva
João Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96122130713>

CAPÍTULO 14..... 123

SUSCEPTIBILIDADE DE *Candida spp* ISOLADAS DA CAVIDADE BUCAL A AGENTES ANTIFÚNGICOS E ANTISSÉPTICOS

Letícia Dobis Telles
Luis Antonio Esmerino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96122130714>

CAPÍTULO 15..... 136

O DESAFIO E ESTRATÉGIAS CIENTÍFICAS NO DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DIFERENCIAL DE DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

Amauri Donadon Leal Junior
Flavio Augusto Vicente Seixas
Jorge Juarez Vieira Teixeira
Dennis Armando Bertolini
Érika Seki Kioshima Cotica

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.96122130715>

SOBRE A ORGANIZADORA..... 156

ÍNDICE REMISSIVO..... 157

O DESAFIO E ESTRATÉGIAS CIENTÍFICAS NO DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DIFERENCIAL DE DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

Data de aceite: 04/07/2022

Data de submissão: 20/05/2022

Amauri Donadon Leal Junior

Universidade Estadual de Maringá
Maringá-PR
<http://lattes.cnpq.br/1396623104276587>

Flavio Augusto Vicente Seixas

Universidade Estadual de Maringá
Umuarama-PR
<http://lattes.cnpq.br/5957012058055684>

Jorge Juarez Vieira Teixeira

Universidade Estadual de Maringá
Maringá-PR
<http://lattes.cnpq.br/0205072854607226>

Dennis Armando Bertolini

Universidade Estadual de Maringá
Maringá-PR
<http://lattes.cnpq.br/3306508070151070>

Érika Seki Kioshima Cotica

Universidade Estadual de Maringá
Maringá-PR
<http://lattes.cnpq.br/6634514282279519>

1 | ARBOVIROSES

As arboviroses (“arbovírus”, do inglês) pertencem ao conjunto de vírus transmitidos por artrópodes do inglês “*arthropod-borne viruses*”, que incluem mosquitos e carrapatos. Esse termo tem sido utilizado para descrever vírus

que dependem de insetos para seu ciclo de vida, em especial hematófagos, com mais de 500 vírus incluídos nessa classificação. Cerca de 100 destes têm sido relacionados a doenças em humanos, principalmente espécies das famílias *Flaviviridae*, *Togaviridae* e *Bunyaviridae* (GUBLER, 2002). Destaca-se representantes dos *Flavivirus* Dengue, Febre Amarela, Zika, Nilo Ocidental e Encefalite Japonesa (DENV, YFV, ZIKV, WNV e JEV, respectivamente) e dos *Togavirus* Chikungunya, Mayaro e O’nyong-nyong (CHIKV, MAYV e ONNV, respectivamente) (GOULD *et al.*, 2017).

Os vírus DENV, ZIKV e CHIKV são transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente *A. albopictus* e *A. aegypti*, uma evolução do mosquito silvestre adaptada para reprodução em ambientes urbanos (GOULD *et al.*, 2017). Estes mosquitos estão globalmente distribuídos, em mais de 180 países, demonstrando uma característica de expansão sazonal por apresentar maior taxa de reprodução e menor taxa de mortalidade entre 25-30°C (LETA *et al.*, 2018). Os ovos dos mosquitos podem permanecer viáveis por até um ano na ausência de água. Assim, eles podem eclodir na próxima estação chuvosa e se reproduzem com a temperatura favorável (RÖLTGEN *et al.*, 2018). Achados apontam que DENV e ZIKV podem ser transmitidos verticalmente do inseto vetor para sua prole (CIOTA *et al.*, 2017; NGUYEN *et al.*, 2013). Esta transmissão trans

ovariana pode originar ovos infectados, mesmo em estações secas, como um reservatório do vírus (DANIS-LOZANO *et al.*, 2019). Destaca-se ainda a transmissão sexual (ZIKV) e perinatal (DENV, CHIKV) (Organização Mundial de Saúde [OMS], 2020).

Embora causadas por vírus de diferentes famílias, os sintomas das arboviroses são semelhantes, incluindo quadros assintomáticos ou reações inespecíficas, como febre, mialgia, linfadenopatia, enxaqueca, exantema maculopapular, entre outras (OMS, 2020). Alguns fatores têm contribuído com a disseminação global dos arbovírus que levou a cocirculação e surtos contemporâneos, resultando em um sério problema de saúde pública. Destaca-se a distribuição ampla dos vetores, principalmente em regiões tropicais, com o avanço da urbanização que aumenta a exposição dos seres humanos aos eventos silvestres pelo desmatamento e mobilidade humana que introduz estas viroses em diferentes regiões (LIANG; GAO; GOULD, 2015). No hemisfério sul, as arboviroses possuem ampla distribuição, sendo o Brasil um país de grande destaque pelos desafios impostos por surtos de Dengue, Zika Chikungunya nos últimos anos (ZANOTTO; LEITE, 2018).

1.1 Epidemiologia

A distribuição das arboviroses tornou-se um evento global. A maioria dos casos acomete países de clima tropical e subtropical, haja vista a presença de condições climáticas favoráveis ao desenvolvimento dos mosquitos vetores. Ainda, o crescimento e mobilidade populacional favorecem o aumento de indivíduos expostos a doença. Além da expansão de áreas urbanas com infraestrutura inadequada, quanto ao saneamento e permeabilização do solo, que propicia a formação de criadouros do vetor. Observa-se uma disseminação acelerada resultante em uma estimativa de 50 milhões de casos anuais de dengue, e cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivendo sob risco desta doença em todo o mundo, segundo a OMS (2009). Esta previsão se agravou em 2013, quando um estudo estimou em 3,6 bilhões o número de pessoas ameaçadas pela doença, 96 milhões de sintomáticos e 500 mil casos graves de dengue por ano (BHATT *et al.*, 2013).

O Brasil tem enfrentado grandes epidemias de dengue. No primeiro trimestre de 2019, o número de casos prováveis foi de ~ 270 mil, superior ao observado no mesmo período do ano anterior (71.525 em 2018), mas distante dos mais de 480 mil do primeiro trimestre de 2020. As maiores concentrações foram observadas principalmente em centros urbanos com grande densidade populacional, como as regiões Sudeste e Centro-Oeste em 2019, com 204,9 e 298,7 casos/100 mil habitantes, respectivamente. As regiões Centro-Oeste e Sul, em 2020, atingiram 553,52 e 537,48 casos/100 mil hab., respectivamente, considerado uma situação de epidemia (299,99 casos/ 100 mil hab). Apesar de possíveis atrasos ou subnotificações, nos primeiros quatro meses de 2020, foram confirmados mais de 4.000 casos entre dengue grave e dengue com sinais de alarme, além de 148 óbitos, dos quais 59% eram pessoas acima de 60 anos (BRASIL, 2019, 2020).

O número de casos de infecções pelo Zika vírus tomou proporções pandêmicas com o surto de 2016 no Brasil, no qual foram detectados entre 0,44 a 1,3 milhão de casos, atingindo cerca de 62 milhões de pessoas em mais de 70 países na região do Pacífico, Américas e África Ocidental (PIELNAA *et al.*, 2020). Nos últimos anos, os casos de Zika vêm diminuindo, com 2.493 casos prováveis no primeiro trimestre de 2018; 2.344 e 1.677 no mesmo período de 2019 e 2020 respectivamente. Apesar deste recuo, a alternância nas regiões com maior incidência (Norte - 2019 e Centro-Oeste - 2020) mostram a vasta disseminação viral e consequente manutenção do estado de alerta para possíveis surtos (BRASIL, 2019, 2020).

Outras arboviroses têm causado surtos em diferentes regiões do globo, como Chikungunya em 2017 na Itália, e relato de casos autóctones no sul da França (VENTURI *et al.*, 2017). Recentemente, mais de 26 mil casos prováveis foram notificados no primeiro trimestre de 2018, 15.352 casos em 2019 e 13.636 no primeiro quadrimestre de 2020. Todas as regiões do Brasil apresentaram casos, necessitando também de vigilância (BRASIL, 2019, 2020).

A pandemia da COVID-19 trouxe mudanças nos hábitos migratórios por estratégias de mitigação, as quais não impactaram no número de casos de arboviroses. O ano de 2021 (até setembro) acumulou mais de 470 mil casos prováveis de dengue (incidência de 489,6 casos/100 mil hab - Centro-Oeste), 82.166 de Chikungunya (aumento de 24,4%) e 4.272 de Zika. As técnicas indiretas prevaleceram representando 92,6% dos testes realizados. Cerca de 187 óbitos por DENV e 8 por CHIKV foram notificados (BRASIL, 2021). Diante deste cenário, as arboviroses requerem plena atenção da gestão e comunidade, com ações e estratégias de vigilância constantes, afim de antecipar ou melhor gerir possíveis surtos em regiões endêmicas (Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS], 2020).

1.2 Genoma dos arbovírus

Apesar das semelhanças por se tratar de vírus icosaédricos envelopados, a organização genômica é muito diferente entre DENV e ZIKV (*Flavivirus*; *Flaviviridae*) e CHIZV (*Alphavirus*; *Togaviridae*) (Figura 1) (ZANOTTO; LEITE, 2018). Curiosamente, apesar das diferenças genômicas, estas arboviroses apresentam semelhanças na forma de transmissão e manifestações clínicas, como veremos mais a diante.

Os *Flavivirus* carregam RNA de fita única de polaridade positiva (+ssRNA) de cerca de 11 quilobases (kb) com uma região aberta de leitura (ORF, do inglês “*Open Reading Frame*”), que codifica uma poliproteína para constituir novas partículas virais, e que é flanqueada por regiões não codificadoras (UTR, do inglês “*untranslated region*”) nas extremidades 5' e 3'. A poliproteína produzida é clivada em proteínas estruturais (C, prM e E), presentes na porção N-terminal da poliproteína e compõem a partícula viral, e as não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B e NS5) localizadas na porção carboxi-terminal da poliproteína, que compõem a maquinaria de replicação do vírus (LINDENBACH;

THIEL; RICE, 2007). Apesar da necessidade de mais informações sobre as interações realizadas pelas proteínas não estruturais, sabe-se que duas apresentam ação enzimática (NS3 e NS5), e as demais se associam à membrana do retículo endoplasmático para dar suporte a replicação viral (BRAND; BISAILLON; GEISS, 2017). A proteína NS1 também se encontra na superfície celular e é secretada pelas células infectadas (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007). Algumas evidências apontam para sua atuação como antagonista de mecanismos antivirais, como a cascata do complemento em mamíferos e a barreira imune intestinal de mosquitos, favorecendo a aquisição de vírus pela hematofagia e influenciando na manutenção do ciclo viral (LIU *et al.*, 2016). Ainda, a apresentação plasmática deste antígeno pode ser usada para auxiliar no diagnóstico dos *Flavivirus*, como veremos em breve.

Do gênero *Alphavirus*, o CHIKV alberga um +ssRNA de ~11,8 kb organizado em duas ORFs, a primeira (~ 7,4 kb) codifica as proteínas não estruturais (nsP1 – 4) e a segunda (~ 3,4 kb), proteínas estruturais (C, E1, E2, 6K e E3). Todo conjunto é flanqueado por regiões não transcritas: um *cap* e uma cauda poli(A) nas extremidades 5' e 3', respectivamente, semelhante ao RNA mensageiro dos eucariotos com função equivalente (SOLIGNAT *et al.*, 2009).

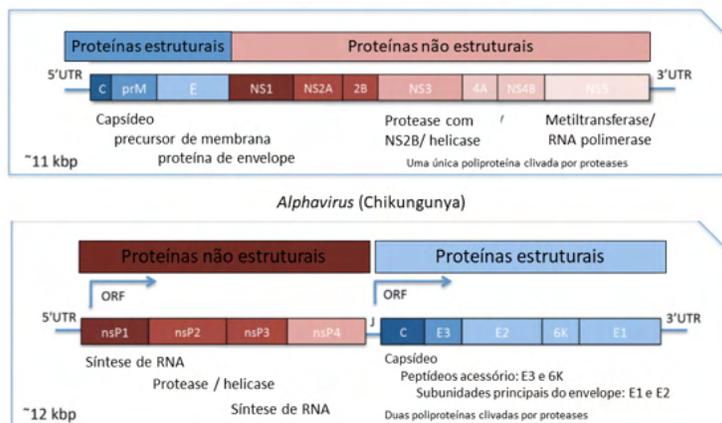


Figura 1 – Estrutura do genoma dos gêneros *Flavivirus* e *Alphavirus*, adaptada de Zanotto *et al.*, 2018.

FONTE: Adaptado de (ZANOTTO; LEITE, 2018). Na figura acima são mostradas representações esquemáticas da organização genômica dos *Flavivirus* e *Alphavirus*. O genoma dos *Flavivirus* (~11kb) codifica uma única poliproteína contendo as proteínas estruturais na porção N-terminal e não estruturais na C-terminal, posteriormente clivadas por proteases. Já o genoma dos *Alphavirus* codifica duas poliproteínas, a primeira será clivada originando as proteínas não estruturais, e a segunda originará as proteínas estruturais após a clivagem.

1.3 Proteínas estruturais

As proteínas estruturais, que compõem a partícula viral (vírion), estão relacionadas com as interações bioquímicas dos vírions com as moléculas do ambiente, sejam receptores

de células hospedeiras no ciclo viral ou de células do sistema imune no reconhecimento e eliminação do patógeno. A partícula viral dos *Flavivirus*, de aproximadamente 50 nm, é composta por proteínas do capsídeo (C) envolto por um envelope lipídico (proteína E) e proteínas de membrana (M) (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007).

A proteína C é a mais interna, engloba o RNA viral e é formada por homodímeros com quatro alfa-hélices cada, que compõem o nucleocapsídeo (Figura 2). A proteína de membrana é sintetizada como um precursor (prM) ligado à proteína C ancorada no retículo endoplasmático, seguido por uma clivagem regulada. Esta proteína possui três sítios de glicosilação e seis cisteínas formadoras de pontes dissulfeto em sua porção N-terminal, além de ter a principal função de regular o dobramento da proteína E durante a via secretora (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007).

A proteína E, por sua vez, é a maior proteína da superfície viral (~50 kDa), possui 12 cisteínas conservadas que formam pontes dissulfeto e sítios de glicosilação em alguns casos. Organiza-se em homodímeros para compor o envelope viral, cada monômero composto por três domínios: I, que forma uma estrutura de barril; II que possui o peptídeo de fusão que realiza a internalização na célula alvo; e III, que apresenta um dobramento semelhante ao das imunoglobulinas (Igs) e está relacionado à interação com receptores celulares e sítio alvo de anticorpos neutralizantes (Figura 2) (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007). Mesmo pertencentes à mesma família, os *Flavivirus* apresentam diferenças nas características das proteínas estruturais, como peso molecular e ponto isoelétrico (pI), relacionado à influência do pH no ciclo viral (DEY *et al.*, 2021).

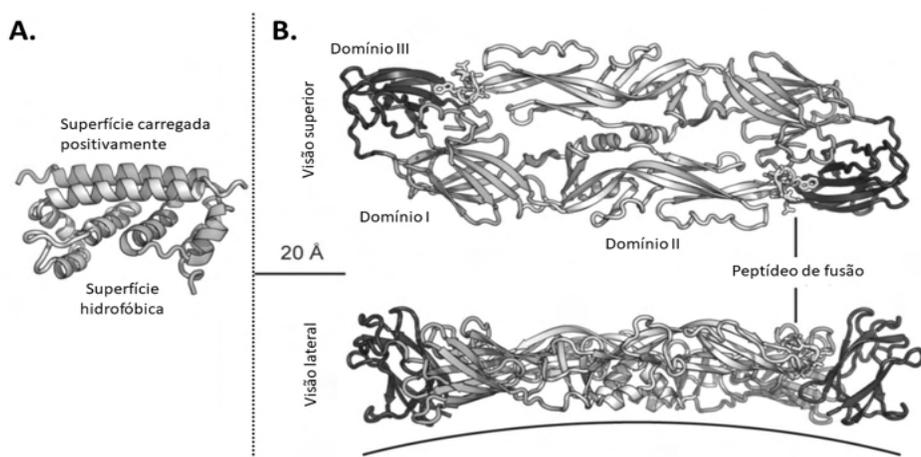


Figura 2 – Representação das estruturas das proteínas C e E dos *Flavivirus*, adaptado de Lindenbach, Thiel, Rice, 2007.

FONTE: Adaptado de (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007). Em **A** está representada a proteína de capsídeo dos *Flavivirus* e em **B** é mostrada duas visões (superior -acima- e lateral -abaixo) da proteína E dos *Flavivirus* com os domínios e peptídeo de fusão indicados na figura.

Já os *Alphavirus* apresentam uma organização estrutural dos vírions diferente. A começar pela ausência de um polipeptídeo de membrana, as proteínas estruturais do CHIKV são sintetizadas em uma ORF dedicada para esta poliproteína específica (como dito anteriormente), contendo uma proteína de capsídeo (C), de envelope (dividida nas subunidades E3, E2 e E1) e o peptídeo 6K. Formada por cerca de 260 amino ácidos (aa) e 30 kDa de peso molecular, a proteína C compõe o nucleocapsídeo viral (icosaédrico) com domínios de ligação ao RNA e à proteína E2. Quanto à proteína E, as subunidades E1 e E2 formam um total de 80 heterotrímeros, onde o peptídeo de fusão está presente no domínio II das subunidades E1, que por sua vez possui 435 aa, cerca de 44 kDa e cuja translocação é auxiliada pelo peptídeo sinal 6K. Já as subunidades E2 e E3 são produtos de um mesmo precursor (PE2, 65 kDa, clivado por furina e PC5A convertase), a primeira fração com 44 kDa e associada à E1 na composição do vírion maduro (ambas glicosiladas) (Figura 3). Já a subunidade E3 (11 kDa) é liberada de células infectadas e não compõe a partícula viral, sendo sugerida por auxiliar no dobramento das demais subunidades do envelope (SOLIGNAT *et al.*, 2009).

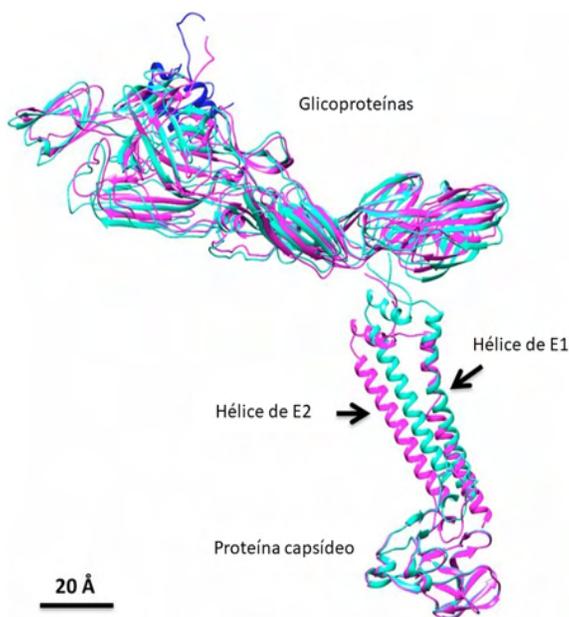


Figura 3 – Representação das proteínas C e E de CHIKV na partícula imatura e madura, adaptado de Yap *et al.*, 2017.

FONTE: Adaptado de (YAP *et al.*, 2017). Sobreposição da estrutura do CHIKV imaturo e maduro. Na conformação imatura (magenta) a proteína E3 é representada em azul e, em certas ocasiões, pode permanecer na conformação madura (ciano), geralmente formada pelas estruturas E1-E2-C. A proteína do capsídeo tem uma orientação semelhante nas conformações imaturas e maduras. No entanto, as hélices têm uma orientação e localização diferentes na forma imatura em comparação com a forma madura.

De forma geral, a organização estrutural dos arbovírus apresenta semelhanças mesmo entre diferentes famílias, é o caso da proteína E dos *Flavivirus* e a subunidade E1 da glicoproteína dos *Alphavirus* que desempenham mesma função pela presença de peptídeos de fusão, apesar da baixa identidade na composição de resíduos (DEY *et al.*, 2021). Já quando comparados os membros da mesma família, a proximidade evolutiva inclui não somente o aspecto funcional, mas também o estrutural, atingindo, por exemplo, até 58% de similaridade de sequência entre ZIKV e outros *Flavivirus* (KOSTYUCHENKO *et al.*, 2016), refletindo em semelhanças laboratoriais e clínicas.

2 | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS ARBOVIROSES

Os testes laboratoriais envolvem várias técnicas, as quais são aplicadas de acordo com a fase da doença. Isso porque os métodos de diagnóstico para detecção de antígeno (Ag), como a biologia molecular para detecção do material genético, requerem amostras contendo o vírus, o que ocorre no sangue durante a fase de viremia. Já os testes sorológicos permitem a detecção dos anticorpos (Acs) no soro (OMS, 2020). Conforme ilustrado na Figura 4, o paciente geralmente apresenta sintomas em até 6 dias após a picada.

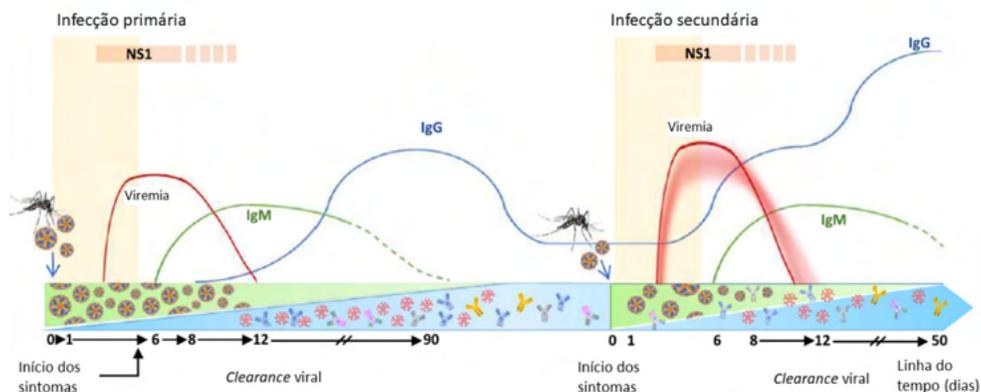


Figura 4 – Janelas temporais típicas dos achados de antígenos e anticorpos durante infecções por arbovírus, adaptada de Kerkhof *et al.*, 2020.

FONTE: Adaptado de (KERKHOF *et al.*, 2020). A figura acima mostra o perfil de marcadores de infecção mais comumente encontrados para arbovírus. Na infecção primária, os sintomas podem aparecer até 6 dias após a inoculação do vírus pela picada do vetor. A partir deste dia, os antígenos (partícula viral e NS1) permanecem circulantes por cerca de 6 dias, quando começa a diminuir suas concentrações séricas (*clearance viral*) e ocorre o aumento na quantidade de IgM, com pico em torno do 12º dia e posterior aumento gradual e manutenção dos níveis de IgG. Em infecções secundárias, o perfil de ocorrência dos marcadores tende a ser semelhante, porém observa-se um aumento nos títulos de IgG já a partir do 6º dia.

Os métodos diretos buscam componentes do vírus (vírions, proteínas ou material genético) durante a curta fase de viremia. Através de técnicas de biologia molecular, a

detecção do RNA viral traz grande confiabilidade e, principalmente, especificidade no diagnóstico durante este período. Essa técnica baseia-se na detecção do ácido nucleico por sua amplificação através da reação em cadeia da polimerase (PCR) por transcrição reversa (RT-PCR), podendo, ainda, ser uma análise quantitativa em tempo real (RT-qPCR). É uma técnica com alta sensibilidade e especificidade que pode pesquisar um ou vários patógenos (“*singleplex*” ou “*multiplex*”, respectivamente), em diferentes fluidos biológicos (OMS, 2009). A metodologia ganhou destaque na epidemia de Zika (2016), principalmente por seu potencial de diferenciar arbovírus em regiões de cocirculação (WAGGONER *et al.*, 2016). Apesar da grande confiabilidade da técnica, os testes de biologia molecular demandam um alto custo, infraestrutura e capacitação de profissionais. Isso tudo dificulta sua ampla distribuição e implica em obstáculos no manejo de amostras, especialmente nos países em desenvolvimento afetados pelas arboviroses (SHUKLA *et al.*, 2016).

A detecção de antígenos virais, com destaque para a proteína NS1 também é uma prática laboratorial rotineira. Como explicado anteriormente, esta proteína pode assumir uma localização extracelular que permite sua detecção em amostras de sangue por imunocromatografia e ELISA (ensaio imunoenzimático, do inglês “*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*”). Os kits comerciais disponíveis para detecção de NS1 são direcionados para DENV e ZIKV. A sensibilidade é diminuída em infecções secundárias e muitos são invalidados em avaliações de controle de qualidade (BORGES *et al.*, 2021; KERKHOF *et al.*, 2020). Apesar de ser um bom marcador de fase aguda, a variação na sensibilidade do NS1 leva a recomendação de associação com a PCR, já que um teste NS1 negativo não descarta a possibilidade de doença (BRASIL, 2013).

No curso da infecção, com o *clearance* viral indicando o fim da fase de viremia (~6 dias após o início dos sintomas), os anticorpos se tornam os marcadores predominantes na corrente sanguínea. Os dois isotipos de anticorpos mais pesquisados são o IgM e o IgG (Figura 4). IgM tem seu pico na segunda semana de infecção e persiste por 2 a 3 meses. Já IgG se torna detectável alguns dias após a infecção e pode se manter por muito tempo. A identificação de anticorpos se dá por sua ligação às porções do vírus reconhecidas pelo sistema imune (epítomos), seguida por uma revelação destes complexos formados (método indireto). Composto as principais técnicas laboratoriais para detecção destes anticorpos, destacam-se o Enzimoimunoensaio, também conhecido como ELISA (incluindo um método para captura específica de IgM (MAC-ELISA), imunofluorescência indireta e imunocromatografia no formato de testes rápidos (RDTs). Existe ainda o teste de neutralização por redução de placa (PRNT), considerado padrão-ouro dos métodos sorológicos, pois é capaz de determinar a fração neutralizante de Acs, mas é uma técnica que exige muitos custos com infraestrutura e profissionais treinados, além de tempo (3 à 7 dias por amostra). Isso tem favorecido a preferência pelos imunoenaios e RDTs (KERKHOF *et al.*, 2020).

A ampla variedade de testes comerciais disponíveis, com mais de 100 aprovados

no Brasil (BRASIL, [s. d.]), permite sua execução em diversos pontos de atendimento (POC: “Point-of-care”), superando a restrição dos testes moleculares. Outra vantagem dos testes sorológicos é sua velocidade de execução, principalmente dos RDTs, ~15 a 30 min. Já a sensibilidade e especificidade pode variar bastante, de 39 a 100% e de 53 a 100%, respectivamente, dependendo do teste utilizado (KERKHOF *et al.*, 2020). Apesar das melhorias das plataformas diagnósticas, como o uso de proteínas recombinantes (HUNSPERGER *et al.*, 2014), as reações cruzadas ainda são um fator de confusão no diagnóstico, principalmente em regiões de cocirculação de arbovírus (KERKHOF *et al.*, 2020). Além disso, a realização de estudos de soroprevalência também é afetada, o que implica diretamente na sorovigilância e avaliação do cenário epidemiológico, fatores relacionados ao planejamento de medidas de prevenção e manejo de surtos (FRITZELL *et al.*, 2018).

Assim, a confiabilidade e precisão (elevadas nos métodos moleculares) são reduzidas nos testes de anticorpos pelas reações cruzadas, fatores determinantes para a conclusão e acurácia na notificação dos casos. Por outro lado, a execução rápida e menor custo dos métodos sorológicos são uma grande vantagem sobre os métodos diretos principalmente em países geograficamente extensos, como o Brasil, que inclusive realizou mais de 92% dos exames para dengue por sorologia até setembro de 2021 (BRASIL, 2021). Portanto, existe uma relação inversa entre a precisão e o acesso ao diagnóstico laboratorial das arboviroses (Figura 5), gerando o desequilíbrio entre a confiabilidade do rastreamento diferencial e o contexto de ocorrência dessas doenças nos países em desenvolvimento, suscitando a carência de testes específicos e acessíveis.

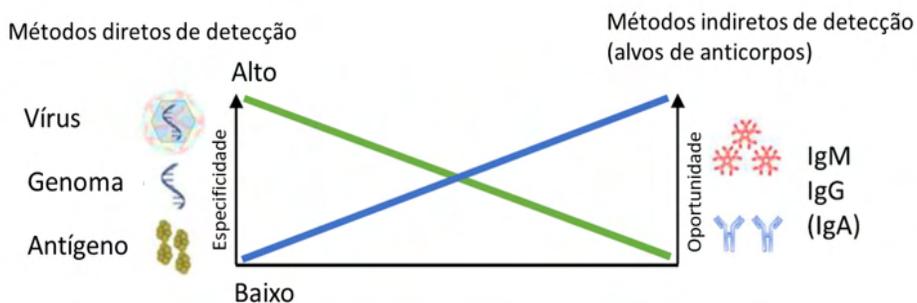


Figura 5 – Relação entre precisão e acesso dos diagnósticos laboratoriais das arboviroses, adaptada de Kerkhof *et al.*, 2020.

FONTE: Adaptado de (KERKHOF *et al.*, 2020). A figura acima representa a relação inversamente proporcional entre especificidade e oportunidade (ou acesso ao teste) geralmente observada quando comparados os métodos diretos com os indiretos no diagnóstico das arboviroses.

A importância de uma ampla diferenciação entre DENV, ZIKV e CHIKV no diagnóstico laboratorial não se restringe ao fator epidemiológico e gerencial citado anteriormente, mas

pode também influenciar no prognóstico do paciente. De fato, ainda não há evidências que suportem ou descartem tratamentos específicos entre essas três arboviroses, mantendo o manejo destas infecções relativamente semelhantes e baseado nos sintomas (OPAS, 2017). Por outro lado, a baixa quantidade de evidências para melhor explorar essa questão pode justamente estar sendo prejudicada pela falta de testes específicos e acessíveis para diferentes contextos de pesquisa. Neste mesmo sentido, infecções por DENV geralmente alertam os profissionais da saúde quanto ao risco de evolução para um quadro grave ou mesmo óbito, enquanto ZIKV levanta preocupações para a gestação das pacientes e CHIKV para possíveis sequelas crônicas (OPAS, 2017). Assim, um diagnóstico diferencial para essas três arboviroses de importância médica podem não somente contribuir no meio científico, mas também desenvolver novas interpretações sobre essa problemática.

3 | REVISÕES SISTEMÁTICAS

A necessidade de compilar achados de pesquisas médicas é uma demanda cada vez maior, considerando o constante aumento das produções científicas. Uma revisão sistemática busca responder uma pergunta científica, através da identificação, avaliação crítica e síntese das evidências empíricas que atendam aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos dentro de um método sistemático e explícito (CHANDLER *et al.*, 2019). Este tipo de estudo utiliza metodologias documentadas em protocolos para minimizar o viés, assim tomadores de decisão em saúde podem consultar informações de alta qualidade, acessíveis, relevantes e atualizadas (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2019).

Em determinadas condições, é possível integrar quantitativamente os resultados extraídos em uma revisão sistemática utilizando métodos estatísticos, chamada meta-análises (MACASKILL *et al.*, 2010). Por tamanho critério em agrupar achados de estudos, as revisões sistemáticas e meta-análises ocupam papel de destaque perante os demais estudos na medicina baseada em evidências (Figura 6).



Figura 6 – Pirâmide hierárquica tradicional dos tipos de estudo na medicina baseada em evidências, adaptada de Haidich, 2010.

FONTE: Adaptado de (HAIDICH, 2010). A figura acima representa a pirâmide hierárquica tradicional dos tipos de estudos para a medicina baseada em evidências, com as revisões sistemáticas e meta-análises no topo. Mesmo conceitos mais recentes abordam as revisões sistemáticas como um olhar crítico sobre os demais estudos, mantendo seu conceito de alta qualidade.

Como mencionado acima, as revisões sistemáticas seguem protocolos bem estabelecidos e explícitos, a fim de que seu processo seja reproduzível suas conclusões mais confiáveis. Existem vários *guidelines*, mas as diretrizes processuais se encontram principalmente nos *handbooks* da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2022) e as recomendações para divulgação na declaração PRISMA (“Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses”) (PAGE *et al.*, 2021).

A importância das revisões sistemáticas fundamenta seu rigor metodológico, que começa desde seu planejamento, por exemplo, com a protocolização da proposta temática na base PROSPERO, para registrar a exclusividade e responsabilidade dos autores perante o tema apresentado. É que este tipo de estudo tende a conectar as evidências de pesquisa à prática clínica impactando nos cuidados em saúde do paciente, seja pela reflexão dele próprio ou por tomadores de decisão (gestores, médicos, etc.) que influenciarão nas condutas de saúde. Silagy *et al.* (2001), por exemplo, relataram que dentre recomendações nacionais para combate ao tabagismo nos Estados Unidos, Nova Zelândia, Reino Unido e Canadá, foram embasadas em revisões sistemáticas 47%, 56%, 59% e 60% delas, respectivamente (SILAGY; STEAD; LANCASTER, 2001).

3.1 Revisões sistemáticas de acurácia de teste diagnóstico

Em geral, além da temática de intervenções, as revisões sistemáticas são bastante usadas na análise da acurácia de testes diagnósticos (ATD). Revisões sistemáticas de ATD resumem as evidências sobre a precisão de um teste (“*index test*”) em acusar ou não

uma condição, podendo ainda avaliar a heterogeneidade entre os estudos e comparar o desempenho de testes para melhor interpretar os resultados perante a realidade clínica (LEEFLANG *et al.*, 2013). A importância dessa temática levou a formação de um grupo na Colaboração Cochrane, em meados dos anos 1990, especificamente para discutir a forma de condução destes estudos (The Cochrane Screening and Diagnostic Test Methods Group), com posteriores publicações de diretrizes e artigos conforme as recomendações do grupo (DEEKS; BOSSUYT; GATSONIS, 2009).

Um dos grandes desafios das revisões sistemáticas de ATD é a heterogeneidade dos estudos. As variações entre estudos primários envolve diferenças na execução do *index test*, condução do teste comparador e, principalmente, na seleção dos pacientes, incluindo os aspectos de coleta e processamento das amostras, cegamento do estudo e validação com o padrão de referência (LEEFLANG *et al.*, 2008). Considerando estas limitações que podem ainda impedir a realização de uma meta-análise, é recomendado que as revisões de ATD incluam análises de risco de viés adequadas, como a ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (WHITING PENNY *et al.*, 2011). Além disso, padronizações e esclarecimentos no reporte dos estudos primários segundo critérios como o STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*) (BOSSUYT *et al.*, 2015), criado em 2003 e atualizado em 2015, podem diminuir o viés por incertezas nas publicações e guiar interpretações adequadas sobre a heterogeneidade dos estudos.

Endale *et al.* (2021) recentemente conduziram uma revisão sistemática sobre as reações cruzadas em testes sorológicos de alguns *Flavivirus*. Os autores alertaram para a maior taxa dessas reações em amostras de pacientes infectados por DENV em comparação aos outros *Flavivirus*, e em testes de detecção de IgG em comparação à IgM. Os autores recomendam uma combinação de testes e encorajam os cientistas a buscarem marcadores sorológicos mais precisos para estas infecções. Assim, considerando o grande desafio da diferenciação sorológica de DENV, ZIKV e CHIKV e a lacuna de revisões sistemáticas sobre esse tema, o desenvolvimento deste compilado de evidências científicas pode guiar gestores e pesquisadores para estratégias mais propensas a solucionar esse obstáculo clínico e epidemiológico.

4 | BIOINFORMÁTICA

A bioinformática pode ser dividida em duas vertentes: a clássica, ou tradicional, que envolve questões relacionadas a sequência de nucleotídeos e proteínas; e a estrutural, que utiliza técnicas tridimensionais (3D) em sua execução, considerando não somente a composição linear de um produto estudado, mas também suas características espaciais. As vantagens oferecidas pela bioinformática envolvem diversos aspectos, a começar por sua ampla atuação em diferentes áreas das ciências biológicas com diferentes estratégias,

além da otimização de tempo e custos, desde o início de processos científicos e de desenvolvimento tecnológico. A cooperação entre estes diferentes conhecimentos dentro da bioinformática amplia a possibilidade de perfis indicados para essa ciência (MULDER *et al.*, 2018). É com esta interação entre especialistas distintos que a biologia computacional vem evoluindo muito nos últimos anos, impulsionada pela evolução das ciências da computação, construindo plataformas mais robustas para os desafios biológicos. Para exemplificar brevemente este avanço, se compararmos o número de publicações na base PubMed com o descritor “*Computational biology*” nos últimos dez anos, observamos um salto de 10.750 publicações em 2010 para 20.018 em 2020, aumento encontrado também na busca pelo termo livre “*bioinformatics*” (Figura 7).

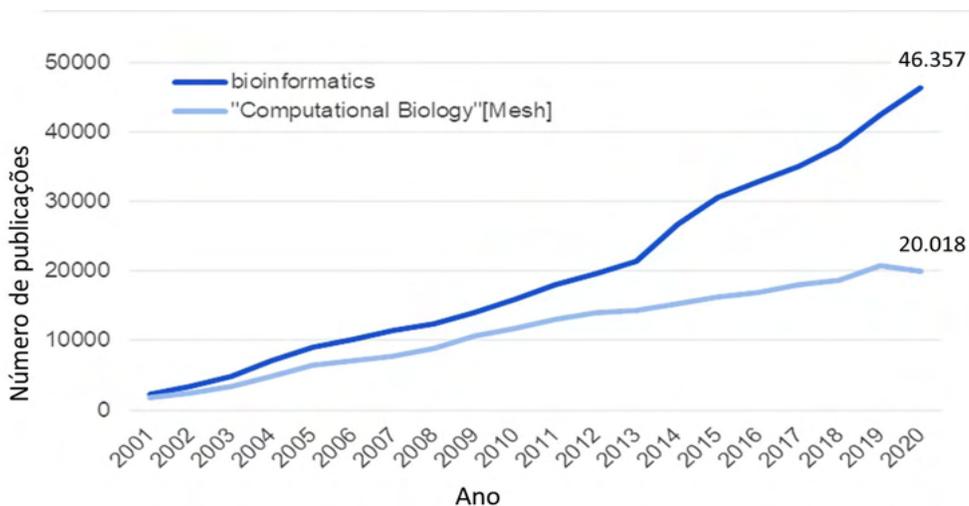


Figura 7 - Distribuição do número de publicações na base PubMed com o termo livre “*bioinformatics*” ou descritor (MeSH) “*Computational biology*” entre 2001 e 2020.

FONTE: Gráfico gerado pelo autor com os dados obtidos das respectivas buscas em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>>. Inserir a data da busca.

4.1 Imunoinformática

O constante desenvolvimento e crescente contribuição da bioinformática nos estudos imunológicos traz grandes avanços para a comunidade científica, sendo nomeada de “imunoinformática”. Entre as abordagens computacionais envolvidas destaca-se a predição de epítomos. Esses são porções do antígeno reconhecidas pelo sistema imune, seja por receptores de células B (anticorpos ligados à membrana) ou T (TCR), quando apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) constituindo parte da imunidade adaptativa (SANCHEZ-TRINCADO; GOMEZ-PEROSANZ; RECHE, 2017).

A compreensão das interações bioquímicas entre o epítomo e os linfócitos permite

entender o funcionamento das predições computacionais. Por exemplo, epítomos de células B são expostos ao solvente para serem reconhecidos pelas Igs membranares, são ricos em aminoácidos específicos, como os polares, e são preferencialmente encontrados em alças (*loops*) na estrutura proteica. São subdivididos em epítomos lineares e conformacionais, com o reconhecimento de Acs determinado pela composição sequencial ou proximidade espacial dos aminoácidos na proteína, respectivamente (RUBINSTEIN *et al.*, 2008). Já para as células T, a predição é bem diferente, pois o epítopo passa pelas etapas de processamento e ligação ao MHC antes de ser apresentado ao TCR. Sendo a etapa de interação com as moléculas humanas relacionadas à histocompatibilidade (HLA, do inglês, “*Human Leukocyte Antigen*”) a mais crítica na apresentação destes antígenos. Com a grande quantidade de polimorfismos desta proteína, as variáveis e intensidade de processamento dos programas de bioinformática aumentam (SANCHEZ-TRINCADO; GOMEZ-PEROSANZ; RECHE, 2017).

A predição de epítomos apresenta uma vantagem econômica no quantitativo de informações geradas quando comparada aos ensaios laboratoriais equivalentes, como a cristalografia de raios-X para a determinação do complexo antígeno-anticorpo (Ag-Ac) ou os ensaios de linfoproliferação para epítomos de células T. Estes *softwares* utilizam Inteligência Artificial (IA) baseada em aprendizado de máquina (*Machine learning*, ML) para efetuar as predições, geralmente, baseados em modelos supervisionados, onde a máquina “aprende” um evento baseado nos dados empíricos fornecidos pelo cientista programador e, depois, calcula a chance deste evento nos testes. Como exemplo destes modelos, destacam-se as redes neurais artificiais (*artificial neural networks*, ANN), *support vector machines* (SVMs), árvores de decisão (*decision trees*, DTs) e modelos ocultos de Markov (*hidden Markov models*, HMM) (SANCHEZ-TRINCADO; GOMEZ-PEROSANZ; RECHE, 2017).

Apesar dos avanços nos modelos computacionais, a imunoinformática encontra obstáculos inerentes à imunologia, como o polimorfismo de HLA, e confiabilidade das análises baseadas em poucos dados disponíveis, como na predição de epítomos conformacionais (SANCHEZ-TRINCADO; GOMEZ-PEROSANZ; RECHE, 2017). Assim, o uso combinado das análises da imunoinformática com demais estratégias *in silico* potencializa a aplicação dos resultados obtidos, principalmente no desenvolvimento de diagnósticos e vacinas (BERGAMASCHI *et al.*, 2019; FADAKA *et al.*, 2021).

Zeng *et al.* (2018) por exemplo, se deparando com o uso de anticorpos sem estrutura cristalina resolvida, utilizaram o método de alinhamento local pela ferramenta BLAST (“*Basic local alignment search tool*”) para encontrar estruturas 3D semelhantes para serem usadas como moldes (*templates*) na modelagem por homologia. A mesma ferramenta de alinhamento foi utilizada por Fadaka *et al.* (2021) para identificar regiões conservadas do DENV, buscando desenvolver um candidato a vacina, os autores utilizaram preditores de epítomos, de alergenicidade e toxicidade, fatores indispensáveis no planejamento de

produtos imunobiológicos. Ainda, Honda *et al.* (2012) selecionaram regiões do DENV para compor um diagnóstico sorológico a partir de alinhamentos múltiplos para determinação de homologia e análise de conservação de sequências, com o cálculo de epítomos realizado entre estas etapas. Bergamaschi *et al.* (2019) utilizaram técnicas de dinâmica molecular e cálculos energéticos para prever epítomos na proteína E do DENV, uma outra estratégia também focando no diagnóstico sorológico.

O uso destas predições também tem conferido resultados positivos experimentalmente, Nguyen *et al.* (2019) observaram 100% de especificidade em um diagnóstico de DENV baseado em epítomos avaliados computacionalmente, corroborando com Nagar *et al.* (2020) que relataram 73,33-96,66% de sensibilidade e 82,14-100% de especificidade também em um diagnóstico de DENV após predições de epítomos. Ainda, com o constante avanço dos métodos *in silico*, novas ferramentas integradas têm surgido para apontar soluções diagnósticas, terapêuticas e de imunização, inclusive para contextos pandêmicos como observado na COVID-19 (ALHADRAMI *et al.*, 2021; WARD *et al.*, 2021). Portanto, a disponibilidade das ferramentas computacionais clássicas e estruturais, focadas na imunologia, possibilitam uma combinação de diferentes métodos para o desenvolvimento e inovação em produtos imunobiológicos, permitindo estratégias racionais que minimizam erros e otimizam o processo científico.

5 | CONCLUSÕES

Diante das consequências das infecções causadas pelo vírus da Dengue, Zika e Chikungunya, a falta de um diagnóstico sorológico específico é um desafio ainda maior em regiões de cocirculação, difícil acesso, baixa renda ou todas estas condições. O desenvolvimento de novas tecnologias acessíveis que permitam o diagnóstico diferencial dos arbovírus poderia contribuir com o melhor mapeamento da distribuição das infecções e sorotipos virais, detecção precoce e manejo. Como parte das estratégias de vigilância, poderia ainda antecipar ou melhor gerir possíveis surtos em regiões endêmicas. Como ferramenta científica, poderia suscitar novas interpretações para pesquisas conduzidas em diferentes contextos.

Assim, considerando o potencial de gerar conhecimento, as revisões sistemáticas e análises *in silico* podem ser grandes aliadas na tarefa de encontrar soluções para distinguir os arbovírus de interesse médico em testes sorológicos. Através destas estratégias de pesquisa, os compilados de evidências científicas e simulações computacionais otimizaria o desenvolvimento de soluções adequadas por comparar o que existe na literatura e prever alternativas plausíveis. Estas duas abordagens são fortemente recomendadas, ainda mais por serem mais acessíveis aos diversos contextos de pesquisa, fornecendo ferramentas poderosas para um grupo ainda maior de especialistas capazes de minimizar o desafio histórico das reações cruzadas nas arboviroses.

REFERÊNCIAS

- ALHADRAMI, H. A. *et al.* Cnicin as an Anti-SARS-CoV-2: An Integrated In Silico and In Vitro Approach for the Rapid Identification of Potential COVID-19 Therapeutics. **Antibiotics**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 542, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/542/htm>. Acesso em: 9 mar. 2022.
- AVIRUTNAN, P. *et al.* Antagonism of the complement component C4 by flavivirus nonstructural protein NS1. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 207, n. 4, p. 793–806, 2010.
- BERGAMASCHI, G. *et al.* Computational Analysis of Dengue Virus Envelope Protein (E) Reveals an Epitope with Flavivirus Immunodiagnostic Potential in Peptide Microarrays. **Int J Mol Sci**, Italy, v. 20, n. 8, 2019.
- BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature** **2013** **496**:7446, [s. l.], v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12060>. Acesso em: 7 out. 2021.
- BORGES, H. C. B. G. *et al.* Avaliação dos testes rápidos para diagnóstico da dengue no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 82–90, 2021. Disponível em: <https://visaemdebate.inccqz.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1451>. Acesso em: 21 out. 2021.
- BOSSUYT, P. M. *et al.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. **Clinical chemistry**, [s. l.], v. 61, n. 12, p. 1446–1452, 2015.
- BRAND, C.; BISAILLON, M.; GEISS, B. J. Organization of the Flavivirus RNA replicase complex. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. e1437, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wrna.1437>. Acesso em: 9 out. 2021.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/q/?nomeProduto=dengue>. Acesso em: 15 mar. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. DENGUE diagnóstico e manejo clínico adulto e criança. [s. l.], v. 4, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 37, 2021. [S. l.: s. n.], 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/outubro/04-1/boletim_epidemiologico_svs_34_v2.pdf. Acesso em: 8 out. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 12 de 2019 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA) . [s. n.], 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes Aegypti (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 13, 2020. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Boletim-epidemiologico-SVS-14.pdf>. Acesso em: 8 out. 2021.

CHANDLER, J. *et al.* Chapter 1: introduction. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version**, [s. l.], v. 5, n. 0, p. 3–8, 2019.

CIOTA, A. T. *et al.* Vertical Transmission of Zika Virus by *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* Mosquitoes. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 880, 2017. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5403030/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/). Acesso em: 13 out. 2021.

DANIS-LOZANO, R. *et al.* Vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* and its role in the epidemiological persistence of dengue in Central and Southern Mexico. **Tropical Medicine & International Health**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 1311–1319, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13306>. Acesso em: 4 maio 2022.

DEEKS, J. J.; BOSSUYT, P. M.; GATSONIS, C. (org.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy**. [S. l.: s. n.], 2009. *E-book*. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>. Acesso em: 11 maio 2022.

DEY, D. *et al.* Structural and biochemical insights into flavivirus proteins. **Virus Research**, [s. l.], v. 296, p. 198343, 2021.

ENDALE, A. *et al.* Magnitude of Antibody Cross-Reactivity in Medically Important Mosquito-Borne Flaviviruses: A Systematic Review. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], v. 14, p. 4291, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8541746/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38000000/). Acesso em: 13 maio 2022.

FADAKA, A. O. *et al.* Immunoinformatics design of a novel epitope-based vaccine candidate against dengue virus. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–22, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-99227-7>. Acesso em: 29 out. 2021.

FRITZELL, C. *et al.* Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. e0006533, 2018.

GOULD, E. *et al.* Emerging arboviruses: why today?. **One health**, [s. l.], v. 4, p. 1–13, 2017.

GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. **Arch Med Res**, Department of Health and Human Services, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, E.U.A., v. 33, n. 4, p. 330–342, 2002.

Haidich, A. B. Meta-analysis in medical research. **Hippokratia**, [s. l.], v. 14, n. Suppl 1, p. 29, 2010. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3049418/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20000000/). Acesso em: 10 maio 2022.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* (org.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 6.3ed. [S. l.: s. n.], 2022. *E-book*. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 11 maio 2022.

HONDA, E. R. *et al.* Design and heterologous expression of dengue virus envelope protein (E) peptides and their use for serological diagnosis. **J Virol Methods**, Research Center for Tropical Medicine - CEPem, Porto Velho (RO), Brazil, v. 186, n. 1–2, p. 55–61, 2012.

HUNSPERGER, E.A. *et al.* Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and Anti-Dengue Virus IgM Antibody. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. e3171, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003171>. Acesso em: 20 out. 2021.

KERKHOF, K. *et al.* Reliable Serological Diagnostic Tests for Arboviruses: Feasible or Utopia?. **Trends in Microbiology**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 276–292, 2020. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077140931&doi=10.1016%2Fj.tim.2019.11.005&partnerID=40&md5=54e10520643736c41f28454101bee7fe>.

KOSTYUCHENKO, V. A. *et al.* Structure of the thermally stable Zika virus. **Nature**, [s. l.], v. 533, n. 7603, p. 425–428, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature17994>. Acesso em: 12 out. 2021.

LASSERSON, T. J.; THOMAS, J.; HIGGINS, J. P. T. Starting a review. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, [s. l.], p. 1–12, 2019.

LEEFLANG, M. M. G. *et al.* Cochrane diagnostic test accuracy reviews. **Systematic reviews**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 82, 2013. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-2-82>. Acesso em: 8 maio 2022.

LEEFLANG, M. M. *et al.* Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. **The Cochrane database of systematic reviews**, [s. l.], n. 4, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843747/>. Acesso em: 12 maio 2022.

LEEFLANG, M. M. G. *et al.* Systematic reviews of diagnostic test accuracy. **Annals of internal medicine**, [s. l.], v. 149, n. 12, p. 889–897, 2008.

LETA, S. *et al.* Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 67, p. 25–35, 2018.

LIANG, G.; GAO, X.; GOULD, E. A. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. **Emerging microbes & infections**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1–5, 2015.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H. J.; RICE, C. M. **Flaviviridae: the viruses and their replication**. 5. ed. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007.

LIU, J. *et al.* Flavivirus NS1 protein in infected host sera enhances viral acquisition by mosquitoes. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 1, n. 9, p. 1–11, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol201687>. Acesso em: 8 mar. 2022.

MACASKILL, P. *et al.* Chapter 10 Analysing and Presenting Results. In: DEEKS, J. J.; BOSSUYT, P. M.; GATSONIS, C. (org.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy**. [S. l.: s. n.], 2010. *E-book*. Disponível em: <http://srdta.cochrane.org/>. Acesso em: 10 maio 2022.

MULDER, N. *et al.* The development and application of bioinformatics core competencies to improve bioinformatics training and education. **PLOS Computational Biology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. e1005772, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005772>. Acesso em: 28 out. 2021.

NAGAR, P. K.; SAVARGAONKAR, D.; ANVIKAR, A. R. Detection of Dengue Virus-Specific IgM and IgG Antibodies through Peptide Sequences of Envelope and NS1 Proteins for Serological Identification. **J Immunol Res**, ICMR-National Institute of Malaria Research, New Delhi, India, v. 2020, p. 1820325, 2020.

NGUYEN, N. M. *et al.* Diagnostic performance of dengue virus envelope domain III in acute dengue infection. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 14, 2019.

NGUYEN, N. M. *et al.* Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 110, n. 22, p. 9072–9077, 2013. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/110/22/9072>. Acesso em: 13 out. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Establishing syndromic surveillance and event-based surveillance systems for zika, dengue and other arboviral diseases**. Cairo: Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. [S. l.]: World Health Organization, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Controle do *Aedes aegypti* em cenário de transmissão simultânea de COVID-19**. [S. l.]: Pan-American Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/control-aedes-aegypti-escenario-transmission-simultanea-covid-19>. Acesso em: 26 abr. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases**. [S. l.]: Pan-American Health Organization, Washington, DC, 2017.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [s. l.], v. 372, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 14 mar. 2022.

PANIZ-MONDOLFI, A. E. *et al.* ChikDenMaZika Syndrome: the challenge of diagnosing arboviral infections in the midst of concurrent epidemics. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, Venezuela, Colombia, v. 15, p. 4, 2016.

PIELNAA, P. *et al.* Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. **Virology**, [s. l.], v. 543, p. 34–42, 2020.

POTOCNAKOVA, L.; BHIDE, M.; PULZOVA, L. B. An Introduction to B-Cell Epitope Mapping and in Silico Epitope Prediction. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], v. 2016, 2016.

RÖLTGEN, K. *et al.* Development of Dengue Virus Serotype-Specific NS1 Capture Assays for the Rapid and Highly Sensitive Identification of the Infecting Serotype in Human Sera. **J Immunol**, Basel, Switzerland, v. 200, n. 11, p. 3857–3866, 2018.

RUBINSTEIN, N. D. *et al.* Computational characterization of B-cell epitopes. **Molecular Immunology**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 3477–3489, 2008.

SANCHEZ-TRINCADO, J. L.; GOMEZ-PEROSANZ, M.; RECHE, P. A. Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], v. 2017, 2017.

SHUKLA, S. *et al.* Rapid Detection Strategies for the Global Threat of Zika Virus: Current State, New Hypotheses, and Limitations. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 0, p. 1685, 2016.

SILAGY, C. A.; STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Use of systematic reviews in clinical practice guidelines: case study of smoking cessation. **BMJ**, [s. l.], v. 323, n. 7317, p. 833–836, 2001. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/323/7317/833>. Acesso em: 11 maio 2022.

SOLIGNAT, M. *et al.* Replication cycle of chikungunya: A re-emerging arbovirus. **Virology**, [s. l.], v. 393, n. 2, p. 183–197, 2009.

TOMASELLO, D.; SCHLAGENHAUF, P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 274–284, 2013.

VENTURI, G. *et al.* Detection of a chikungunya outbreak in Central Italy, August to September 2017. **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 22, n. 39, 2017.

WAGGONER, J. J. *et al.* Single-Reaction Multiplex Reverse Transcription PCR for Detection of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1295, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4918162/>. Acesso em: 19 out. 2021.

WARD, D. *et al.* An integrated in silico immuno-genetic analytical platform provides insights into COVID-19 serological and vaccine targets. **Genome Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-020-00822-6>. Acesso em: 9 mar. 2022.

WHITING PENNY, F. *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 155, n. 8, p. 529, 2011.

YAP, M. L. *et al.* Structural studies of Chikungunya virus maturation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 114, n. 52, p. 13703–13707, 2017. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/114/52/13703>. Acesso em: 14 out. 2021.

ZANOTTO, P. M. A.; LEITE, L. C. C. The Challenges Imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil. **Front. Immunol.**, Sao Paulo, Brazil, v. 9, n. 1664-3224 (Electronic), p. 1964, 2018.

ZENG, X. *et al.* Computational Prediction of the Epitopes of HA1 Protein of Influenza Viruses to its Neutralizing Antibodies. **Antibodies**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 2, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4468/8/1/2/htm>. Acesso em: 29 out. 2021.

SOBRE A ORGANIZADORA

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfofuncionais do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácido ascórbico 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17
Administração sublingual 76, 78, 80
Adolescência 34, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 95
Alprazolam 84, 86, 87, 88, 93
Análises clínicas 11, 17, 55, 133, 156
Ansiedade 61, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 85, 87, 88, 89, 91, 93
Antissépticos bucais 123, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134
Assistência farmacêutica 8, 19, 22, 32, 47, 48, 49, 51, 54, 55, 92, 119, 122
Atenção farmacêutica 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 35, 72, 74, 75
Atividade antifúngica 123, 126, 129, 131, 133, 134
Automedicação 2, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 20, 51

B

Biomarcador 36, 38

C

Canabidiol 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65
Canabinóides 57, 58, 59, 60, 61, 62
Câncer 15, 29, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 60, 106, 109
Cannabis sativa 57, 58, 59, 60, 64, 65
Captopril 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83
Cerrado 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10
Contraceptivo 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35
Covid-19 16, 17, 84, 85, 86, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 138, 150, 151, 154, 155
Cuidado farmacêutico 47, 48, 49, 50, 54, 55, 68, 70, 75, 94

D

Dengue 136, 137, 138, 144, 150, 151, 152, 153, 154, 155
Diagnóstico laboratorial 11, 15, 142, 144

E

Emergência 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 51, 55, 56, 77, 79, 81
Esquizofrenia 93, 117, 118, 119, 120, 121

Estilo de vida 105, 106, 109, 111, 112, 113, 114, 115

Exames de cultura 97

F

Farmacêutico 1, 2, 3, 6, 7, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 34, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 66, 68, 69, 70, 72, 73, 75, 94, 102, 122

Farmácia clínica 47, 48, 49

Farmácia comunitária 20, 21, 22, 23, 25

H

Hebiatria 66, 68, 71, 74

Hipertensão 32, 76, 77, 78, 82, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116

Hipertensão arterial sistêmica 76, 77, 105, 106, 110, 116

I

Imunoterapia 36, 37, 38, 42, 43, 44, 45, 46

Intoxicação 1, 2, 4, 5, 8, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56

M

Mulher 26, 27, 31, 32, 33, 34, 41

P

Pílula 26, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35

Plantas medicinais 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Plantas nativas 1, 7

Psicotrópicos 61, 63, 72, 75, 84, 85, 86, 92, 94, 117, 118, 119, 120, 121

R

Resistência 15, 97, 101, 102, 103, 104, 108, 123, 124, 125, 128, 129, 131, 133

S

Saúde mental 62, 68, 84, 85, 86, 92, 93, 95

T

Toxicologia 47, 49, 56, 156

Transtorno 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 87, 89, 92, 93, 117, 118, 119, 120

Tratamento não medicamentoso 105, 110, 111, 116

Z

Zolpidem 84, 86, 89, 90, 91, 92, 93, 95

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

3

🌐 www.atenaeditora.com.br
✉ contato@atenaeditora.com.br
📷 @atenaeditora
📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

3

🌐 www.atenaeditora.com.br
✉ contato@atenaeditora.com.br
📷 @atenaeditora
📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

