



Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde

Priscila da Silva Castro
Ana Cristina Viana Campos
Pedro de Souza Quevedo
Sergio Ricardo Siani
Luciana Pereira Colares Leitão
Letícia Dias Lima Jedlicka
(Organizadores)

 **Bookerfield**



Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde

Priscila da Silva Castro
Ana Cristina Viana Campos
Pedro de Souza Quevedo
Sergio Ricardo Siani
Luciana Pereira Colares Leitão
Letícia Dias Lima Jedlicka
(Organizadores)

Editora Chefe	O conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial Não Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).
Marcia A. A. Marques	
Coordenadora Editorial	
Isabela Arantes Ferreira	
Bibliotecária	
Aline Grazielle Benitez	
Diagramação	
Ricardo Augusto do Nascimento	
Arte da capa	2021 by Bookerfield Editora
Matheus Lacerra	Copyright © Bookerfield Editora
Imagem da Capa	Copyright do Texto © 2021 Os autores
Freepik	Copyright da Edição © 2021 Bookerfield Editora
Revisão	Os autores cedem à Bookerfield Editora os direitos para esta edição.
Os autores	

Esta obra é de natureza digital (e-book). Versões impressas são permitidas, não tendo a Bookerfield Editora qualquer responsabilidade pela confecção e distribuição de exemplares físicos deste conteúdo.

Todos os manuscritos da obra passaram por rigorosa avaliação cega pelos pares, baseadas em critérios científicos e imparciais, recebendo a aprovação após atender os critérios técnicos estabelecidos pelo Conselho Editorial.

Todo o conteúdo do livro e de artigos individuais é de responsabilidade exclusiva de seus respectivos autores, não sendo a Bookerfield Editora responsável por quaisquer eventuais irregularidades. Situações como plágio, má conduta ética/científica ou dados e resultados fraudulentos são de responsabilidade do autor, comprometendo-se a Bookerfield Editora em investigá-las rigorosamente e tomar as ações cabíveis.

O download, compartilhamento e referência da obra são permitidos mediante atribuição de crédito aos autores e à Editora. A comercialização desta obra é expressamente proibida.

CONSELHO EDITORIAL

CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Elson Barbosa da Silva Junior
Alirya Magda Santos do Vale Gomes
Flávio José Rodrigues Cruz
Joelma Leão Buchir
Marden Manuel Rodrigues Marques
Heiriane Martins Sousa
Monyck Jeane dos Santos Lopes
Daniela Kunkel
Afrânio Silva Madeiro
Ana Luiza Trovo Marques de Souza
Maria Cristina Bueno Coelho
Daniele Cristina Ficanha
Carlos Eugenio Fortes Teixeira
Fernando Rezende da Costa
Pablo Daniel Freitas Bueno
Kleber Fernando Pereira
Fabiana Schiochet
João Francisco Severo Santos
Jairton Fraga Araujo
Renato Jaqueto Goes

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Joelma Leão Buchir
Érika Alves Tavares Marques
Rafael Mesquita Stoque
Renato Luís Veiga Oliveira Júnior
Morgana do Nascimento Xavier
Veronica Gabriela Ribeiro da Silva
Flávio José Rodrigues Cruz
Nathália Sayuri Yamamoto
Patricia Köster e Silva
Jussara Gonçalves Fonseca
Heiriane Martins Sousa
Fabíola Aliaga de Lima
Jaqueline Rocha Borges dos Santos
José Maria Ferraz Filho
Noemi Mendes Fernandes
Cesar Augusto Cunha Cervantes
Mário César de Oliveira
José Amorim
Débora Cristina Damasceno
Kleber Fernando Pereira
Bianca Barros da Costa
Pedro Paulo Gattai Gomes
Raquel Ayres
Yasmin de Oliveira Pontual
Fernanda Medeiros Sebastião
Benedito Rodrigues da Silva Neto

Letícia Dias Lima Jedlicka
Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno
Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro

CIÊNCIAS DA SAÚDE

Luciane Cristina Arantes
Fabio José Antonio da Silva
Suzana Silva Lira
Ivonete Aparecida Alves Sampaio
Kilvia Paula Soares Macedo
Thiago Luciano Rodrigues da Silva
Elisângela Rodrigues Carrijo
José Aderval Aragão
Veronica Gabriela Ribeiro da Silva
Rogério Wagner da Silva
Marcelo Benedet Tournier
Sofia Banzatto
Carlos Vinícius Pagani Vieira Machado
Simone Mattos do Nascimento
José Robertto Zaffalon Júnior
Camila Gemin R. Locatelli
Juliane Campos Inácio
Rafael Mesquita Stoque
Vivian Victoria Vivanco Valenzuela
Andrea Borges Gaia
Greicielle Pereira Arruda
Marcelo de Oliveira Pinto
Ana Luiza Trovo Marques de Souza
Nara Michelle Moura Soares
Taíza Fernanda Ramalhais
Jaqueline Rocha Borges dos Santos
José Maria Ferraz Filho
Valéria Rodrigues da Conceição
Maria Cristina C Nepomuceno Carvalho
Renato Carlos Machado
Ana Irene Coelho Nunes
Gisela da Costa Mascarenhas
Jandira Maria do Amarilho Silveira
Alexandre Daré de Almeida
Katia Fernanda Forti Porcaro
Adriano José Barbosa Junior
June Fernanda Maria Teixeira
Marcos Guimarães de Souza Cunha
Marcello Alberton Herdt
Randson Souza Rosa
Thaís Mendonça Resende
Fabrício Casanova
Janaina da Câmara Zambelli
Fabiana Leticia Sbaraini

Jogilmira Macedo Silva Mendes
Nillianne Charles Ribeiro
Marcos Roberto Brasil
Débora Cristina Damasceno
Andressa Ribeiro Contreira
João Francisco Severo Santos
Líncon Bordignon Somensi
Sheila Moura Amaral
Bianca Barros da Costa
Pedro Paulo Gattai Gomes
Raquel Ayres
Alessandrino Terceiro de Oliveira
Renata Oliveira de Barcelos
Paula Cunha Vieira
Maria Clara Soares de Souza dos Santos Muradas
Roberto Mendes dos Santos
Paulo Celso Budri Freire
Francielle Feitosa Dias Santos
Alexandre Visconti Brick
Estélio Henrique Martin Dantas
Eveline Fernandes Vale
Emanuel Tenório Paulino
Diogo de Sousa Martins
Jovino Gentilini Junior

CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA

Vagner Marques de Moura
João César Abreu de Oliveira Filho
Rodolfo Lucas Bortoluzzi
Andrea Sartori Jabur
Luiz Eduardo da Silva Gomes
Dalvani Fernandes
Evandro Preuss
Isidro ihadua
Edfram Rodrigues Pereira
Hermam Vargas Silva
Cláudia Hitomi Watanabe Rezende
Valdecir Alves dos Santos Júnior
Lívia Sancho
Marco Aurélio Schünke
Henrique Mariano Costa do Amaral
Henrique Pereira Oliveira d'Eça Neves
Gisane Aparecida Michelin
Sonia Tomie Tanimoto
Manolo Cleiton Costa de Freitas
Duany Dreyton Bezerra Sousa
Marcos do Carmo Pereira
Juvino Pereira
Tânia do Carmo
Gerson Cruz Araujo
Vinícius Fernandes Moretti

Paulo Celso Budri Freire
Marcos Vinicius de Oliveira Peres

CIÊNCIAS HUMANAS

Camila de Vasconcelos Tabares
Alberto Carlos de Souza
Adailton Pereira de Melo
Marcos Pereira dos Santos
Oscar Yecid Bello Bello
Elisângela Rodrigues Carrijo
Vanderlei Frari
Dayane Cristina Guarnieri
Fernando Cesar Mendes Barbosa
Miguel Rodrigues Netto
João César Abreu de Oliveira Filho
Guilherme Camara Meireles
Dalvani Fernandes
Breno Henrique Ferreira Cypriano
Rebecca Bianca de Melo Magalhães
Bruno Cezar Silva
Silvio Santiago-Vieira
Vinícius Dantas Silveira
Vânia Maria Carvalho de Sousa
Taíza Fernanda Ramalhais
Maria Cristina C Nepomuceno Carvalho
Carlos Eduardo Mauricio
Josiane Nascimento Andrade
Ana Margarida Theodoro Caminhas
Isadora Vianna Sento-Sé
Eduardo Henrique Assis Cidade
Sandra das Dores Souza
Guilherme William Udo Santos
Marlon Nantes Foss
Josael Jario Santos Lima
Bruna Pacheco de Almeida
Eulalia Fabiano
Susan Audrey Bueno dos Santos
Marcos Pereira Magalhães
Deiziane Pinheiro Aguiar
Tatiane dos Santos Duarte
Camila Bueno Grejo
Luana Mayer de Souza
João Francisco Severo Santos
Anderson Dantas da Silva Brito
Ana Maria Senac Figueroa
Claudia Candida Lazarotto
Edonilce da Rocha Barros
Luciano Sérgio Ventin Bomfim

CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS

Renato Obikawa Kyosen

Horácio Monteschio
Camila Nathalia Padula de Godoy
Aline De Souza Lima Barbaroto
Elisângela Rodrigues Carrijo
Fernando Cesar Mendes Barbosa
Rodolfo Lucas Bortoluzzi
Miguel Rodrigues Netto
Hermam Vargas Silva
Marco Aurelio de Jesus Mendes
Isabel das Mercedes Costa
Vanessa Paiva Costa Vale
Bruno Cezar Silva
Vinícius Dantas Silveira
Solange Kileber
Maria Cristina C Nepomuceno Carvalho
Nelson Calsavara Garcia Junior
Josiane Nascimento Andrade
Ana Margarida Theodoro Caminhas
Gisela da Costa Mascarenhas
Isadora Vianna Sento-Sé
Eduardo Henrique Assis Cidade
Cassio Rene Duminelli
Josael Jario Santos Lima
Bruna Pacheco de Almeida
Eulalia Fabiano
Daniel Nascimento e Silva
João Vitor Gomes Pinto
Susan Audrey Bueno dos Santos
Sandra Couto Barbosa
Érika Rigotti Furtado
João Clécio de Sousa Holanda
João Francisco Severo Santos
Camila Augusta Alves Pereira
Camila Alves de Sousa
Fabricio Lemos de Siqueira Mendes
Leandro Nunes Soares da Silva
Maria Rozilda Barbosa do Nascimento

ENGENHARIAS

Elaine Patricia Arantes
Marcelo Henrique da Silva
Jaime Andres Castaneda Barbosa
Thiago Averaldo Bimestre
Fernando Oliveira de Andrade
Israel Henrique Ribeiro Rios
Rodolfo Lucas Bortoluzzi
Andrea Sartori Jabur
Rafael Gonçalves Mafra
Andréia Monique Lermen
Vanessa Paiva Costa Vale
Valdecir Alves dos Santos Júnior

Alejandro Victor Hidalgo Valdivia
Daniele Cristina Ficanha
Marcos Guimarães de Souza Cunha
Marcelo Marques
Henrique Mariano Costa do Amaral
Arlete Barbosa dos Reis
Jefferson Sousa Farias
Renata Jardim Martini

LINGÜÍSTICA, LETRAS E ARTES

Márcia Donizete Leite-Oliveira
Geison Araujo Silva
Alberto Carlos de Souza
José Edson Barros Correia
Silvio Santiago-Vieira
Guilherme William Udo Santos
Marlon Nantes Foss
Thiago Blanch Pires
Luciano de Oliveira Costa
Vera Regiane Brescovici Nunes
Anderson Dantas da Silva Brito

MULTIDISCIPLINAR

Érika Alves Tavares Marques
Aline De Souza Lima Barbaroto
Guilherme Camara Meireles
Vanessa Paiva Costa Vale
Isidro ihadua
Andrea Sartori Jabur
Fernando Oliveira de Andrade
Cláudia Hitomi Watanabe Rezende
Fernanda Imada de Lima
Andréia Monique Lermen
Alejandro Victor Hidalgo Valdivia
Ana Margarida Theodoro Caminhas
Marcelo Marques
José Amorim
Fabricio Lemos de Siqueira Mendes
Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno
Arlete Barbosa dos Reis

Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde

Editora Chefe Marcia A. A. Marques
Coordenadora Editorial Isabela Arantes Ferreira
Bibliotecária Aline Grazielle Benitez
Diagramação Ricardo Augusto do Nascimento
Revisão Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde
[livro eletrônico] / organização Priscila da
Silva Castro...[et al.]. -- 1. ed. -- São Paulo :
Bookerfield, 2022.
PDF.

Outros organizadores : Ana Cristina Viana Campos,
Pedro de Souza Quevedo, Sergio Ricardo Siani, Luciana
Pereira Colares Leitão, Letícia Dias Lima Jedlicka.
ISBN 978-65-89929-47-5

1. Educação em saúde 2. Inovação em ciências
da saúde 3. Pesquisa científica 4. Saúde pública
I. Castro, Priscila da Silva. II. Campos, Ana
Cristina Viana. III. Quevedo, Pedro de Souza.
IV. Siani, Sergio Ricardo. V. Leitão, Luciana
Pereira Colares. VI. Jedlicka, Letícia Dias Lima.

22-107106

CDD-610.72

Índices para catálogo sistemático:

1. Pesquisa em saúde 610.72

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

DOI 10.53268/BKF22050100

Bookerfield Editora

São Paulo – Brasil

Telefone: +55 (11) 99841-4444

www.bookerfield.com

contato@bookerfield.com



APRESENTAÇÃO

É com grande satisfação que apresentamos o livro “Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde”, este livro centra-se em artigos que abordam a pesquisa e a inovação na área da saúde. Inovar, implica em trazer novos ares, buscar trabalhar um mesmo objeto sob uma nova ótica. A inovação em saúde se refere a uma nova forma de atuar, seja com a introdução de novas tecnologias e/ou protocolos, com o enfoque na melhoria dos serviços prestados para a população, visando melhorar a qualidade de vida das pessoas, com aumento da precisão diagnóstica e da definição mais adequada de terapêuticas, melhoria da satisfação dos usuários, alinhados à redução de gastos e dos custos nos serviços de saúde.

A organização deste livro, considerou então, pesquisadores comprometidos no desenvolvimento de trabalhos que busquem melhorias para a saúde da população. Dividido em oito artigos, que irão abordar de forma interdisciplinar trabalhos desenvolvidos em diferentes regiões do país, abordando questões centrais para a área da saúde com temáticas desde a validação, construção e avaliação de instrumentos e ferramentas na área da saúde, diferentes abordagens às doenças negligenciadas como as arboviroses, dentre elas a dengue e o *chikungunya*, relação entre saúde mental e o contexto pandêmico, riscos adicionais para Toxoplasmose na pandemia por Covid-19 e, avaliação de dor em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, tornando-se uma obra relevante tanto aos discentes em formação, quanto aos pesquisadores e profissionais de saúde como um material de qualidade para consulta e atualização, tão necessárias.

Estudar, trabalhar e pesquisar saúde no Brasil, ainda pode ser considerado por muitos um ato de coragem, dadas às inúmeras adversidades encontradas na consolidação de um sistema de saúde plural, capaz de atender e acolher as demandas da nossa população. Assim, é nosso desejo, que a leitura desta obra contribua para a ampliação do conhecimento científico, de acadêmicos, pesquisadores e profissionais das áreas da saúde, inspirando novos olhares e hipóteses, que conduzam ao desenvolvimento de pesquisas na área de inovação em ciências da saúde no Brasil.

Boa leitura!

Priscila da Silva Castro

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	11
ARBOVIROSES	
Vanessa Aparecida Feijó de Souza	
Priscila da Silva Castro	
Pedro de Souza Quevedo	
Letícia Dias Lima Jedlicka	
DOI 10.53268/BKF22050101	
CAPÍTULO 2	23
ESTUDOS DOS EFEITOS DAS MUTAÇÕES L81N, I88N, L81N-I88N E L50S NA PROTEÍNA CAPSÍDICA DO VÍRUS DA DENGUE DINÂMICA MOLECULAR	
Rafael Mesquita Stoque	
Diego Enry Barreto Gomes	
Pedro Geraldo Pascutti	
DOI 10.53268/BKF22050102	
CAPÍTULO 3	39
TOXOPLASMOSE: OS RISCOS ADICIONAIS DA INFECÇÃO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19	
Tayane dos Santos Silva	
Daiane de Oliveira Grieser	
Flávio Ferreira da Silva	
Eveline Bezerra Souza	
Priscila da Silva Castro	
Aline Corrêa de Carvalho	
Leticia Dias Lima Jedlicka	
Pedro de Souza Quevedo	
DOI 10.53268/BKF22050103	
CAPÍTULO 4	50
RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E COMPORTAMENTOS DE DOR EM PACIENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	
Débora Biffi	
Sílvia Regina Rios Vieira	
Cristini Klein	
DOI 10.53268/BKF22050104	
CAPÍTULO 5	64
EXPERIÊNCIA DE ADAPTAÇÃO DOS CALOUROS E A SAÚDE MENTAL DOS ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS: UM PARÂMETRO PRÉ-PANDÊMICO	
Vanessa dos Santos Sousa	
Vanessa Ruana Amorim Farias	
Roberson Geovani Casarin	
DOI 10.53268/BKF22050105	

**ALTERAÇÕES LINFOCINTIGRÁFICAS NOS MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES
PORTADORES DE FEBRE CHIKUNGUNYA**

Catarina Coelho Almeida

Esdras Marques Lins

Fernanda Appolonio Rocha

Simone Cristina Soares Brandão

Flavia Cristina Morone Pinto

José Lamartine de Andrade Aguiar

José Luiz de Lima Filho

DOI 10.53268/BKF22050106

CAPÍTULO 1

ARBOVIROSES

Vanessa Aparecida Feijó de Souza

lattes.cnpq.br/6080888359453047

Centro Universitário das Faculdades
Metropolitanas Unidas e Universidade São
Judas, São Paulo-SP

Priscila da Silva Castro

lattes.cnpq.br/4532007076076283

Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará-UNIFESSPA, Marabá-PA

Pedro de Souza Quevedo

lattes.cnpq.br/3580193432738817

Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará-UNIFESSPA, Xinguara-PA

Letícia Dias Lima Jedlicka

lattes.cnpq.br/4532007076076283

Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará-UNIFESSPA, Marabá-PA

RESUMO – As arboviroses são doenças frequentes em países de clima tropical como o Brasil, possuem alto número de casos, principalmente pela falta de controle do vetor associado à saneamento básico deficiente e ao acúmulo de água parada. Dentre as arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti* podemos destacar a Dengue, Zika, Chikungunya e Febre Amarela, como doenças que ainda persistem apesar de, mundialmente os olhares e atenções

estarem voltados à pandemia da covid-19. Neste capítulo iremos discutir algumas particularidades destas patologias e trazer uma reflexão sobre a importância do cuidado, da vigilância e da educação em saúde como ferramentas eficientes no combate e prevenção a estas doenças que não podem ser ainda mais negligenciadas.

Palavras-chave: Arboviroses, Dengue, Zika, Chikungunya, Febre Amarela.

1. INTRODUÇÃO

As arboviroses são doenças que estão a muito tempo presentes no nosso meio, e, a cada ano vem tornando-se mais urbanas, deixando de serem doenças típicas de zona rural ou de mata. Podemos atribuir este fenômeno a vários aspectos, entre eles o desmatamento, o êxodo rural, a facilidade e a velocidade de deslocamento das pessoas que tem se tornado cada vez maiores. Dentre as arboviroses podemos destacar as doenças transmitidas pelo vetor *Aedes aegypti* como a Dengue, a Zika, a Chikungunya e a Febre amarela. Além de apresentarem um vetor em comum, estes vírus podem desencadear sintomatologia semelhante em seus hospedeiros. As doenças transmitidas

pelo mosquito *Ae. aegypti* causam epidemias pelo mundo todo, e no Brasil não é diferente, estando o nível endêmico de Dengue, Zika Vírus e Chikungunya relacionado diretamente a grande infestação domiciliar pelo vetor.

No Brasil, assim como em outros países tropicais ou de clima semelhante, ressaltamos a recorrência da Dengue, acompanhada da Febre Amarela e Chikungunya, sendo motivo de grande preocupação das autoridades de Saúde Pública (Kotsakiozi et al., 2017; Lowe et al., 2018). O cenário endêmico em cada caso oferece real risco de expansão de ordem pandêmica quando a população e, sobretudo, as autoridades não correspondem com as medidas saneadoras cabíveis. Mais recentemente, o mosquito transmissor, *Ae. aegypti* (seguido por *Ae. albopictus*), se mostrou implicado como vetor na transmissão de um vírus muito mais temível: o Zika. Esta arbovirose causou grande comoção e repercussão principalmente pela sua capacidade de infectar gestantes e ser transmitido via transplacentária aos fetos, desencadeando quadros dramáticos e padecentes de microcefalia, com desastrosas e irrecuperáveis lesões do sistema nervoso (Fontana et al., 2019).

Neste capítulo destacaremos alguns fatores e características destas doenças além de ações de combate e prevenção que podem ser executadas. No entanto, uma das ações mais importantes sem dúvida trata-se justamente de uma das mais simples, o cuidado com a eliminação dos focos de proliferação do vetor em residências, comércios e demais locais de trabalho. Basta que as pessoas cuidem de forma ativa, não deixando acumular água, tampando caixas d'água e tambores, limpando seus quintais, colocando garrafas viradas de cabeça pra baixo, cuidando das plantas e mantendo limpos os potes de água dos seus animais. Se cada indivíduo cuidasse apropriadamente da sua casa e do seu local de trabalho, certamente teríamos menos casos destas doenças que assolam a nossa população. Podemos citar outras medidas também efetivas, como uso de repelentes tanto os próprios para aplicação na pele como os aplicados no ambiente, o cultivo de plantas com capacidade repelente natural como a citronela, a controversa aplicação do veneno que chamamos popularmente de fumacê (mas que em muitos casos é o que ainda resolve). Neste sentido, observamos através da nossa prática um efeito muito positivo e promissor em ações de educação em saúde envolvendo a população, órgãos municipais, universidades e vários outros atores da sociedade civil.

Uma outra estratégia utilizada pelas Secretarias de Vigilâncias Municipais é o “Levantamento Rápido do Índice de Infestação por *Aedes aegypti*– LIRAA”. Trata-se de uma ferramenta rápida e segura que traça um panorama de identificação de bairros e áreas críticas de criadouros, realiza a coleta de larvas e pupas em focos suspeitos, e assim elabora estratégias direcionadas a esses setores, diminuindo os casos de arboviroses transmitidas por *Ae. aegypti*. Desta forma podemos entender que a intensificação do LIRAA é de suma importância, pois norteia o desenvolvimento de ações de combate e prevenção. Possui relevância para aquisição

de recursos do Ministério da Saúde e manutenção das ações de forma constante de acordo com os critérios recomendados por esse Ministério.

As estratégias de educação em saúde são um outro ponto de relevância central, pois, possuem elo com ações organizadas para e com a população, incluindo parcerias com entidades públicas ou não. Estas estratégias tem como propósito sensibilizar e colaborar com a melhoria na qualidade de vida da comunidade alvo, com custo-benefício melhor do que as ações de cunho meramente curativistas. Desta forma, podem colaborar com a diminuição da incidência das arboviroses e contribuir para a diminuição do número de pacientes que buscam serviços de saúde de maior complexidade. Sendo estas ações e atividades educativas essenciais para engajar a população, quanto a eliminação dos criadouros, bem como no esclarecimento sobre os riscos dessas doenças.

Contudo, com a pandemia do Covid-19 muitas práticas que vinham sido adotadas como, por exemplo, a realização de campanhas de prevenção, visitação de agentes de endemias, entre outras, ficaram em segundo plano ou mesmo deixaram de ser realizadas por conta da emergência da pandemia, a necessidade do isolamento social, a falsa sensação de segurança quanto a outras doenças, devido à grande oferta de informação sobre a pandemia. Um bom exemplo é que, desde fevereiro de 2020, coincidindo com o início da pandemia do Covid-19 observou-se uma diminuição dos registros de casos prováveis e óbitos de dengue (SVS, 2021). Este declínio nas notificações pode ser resultado de subnotificação ou mesmo um atraso nas notificações das arboviroses. O que pode estar associado a mobilização das equipes de vigilância e assistência para o enfrentamento da pandemia, aliado ao receio da população em procurar atendimento em uma unidade de saúde (SVS, 2021).

Todos estes fatores e vieses nos levam a refletir e pensar nas consequências da falta ou escassez de campanhas e de cuidados. É certo que a maioria dos municípios estão alertas e vigilantes quanto ao problema das arboviroses e fazem a prevenção com a aplicação de inseticidas e prosseguem com as notificações compulsórias, mas e as pessoas, estão procurando o atendimento médico? Ou estão se escondendo do vírus Sars-Cov-2 e deixando de lado outros cuidados com a própria saúde? Porque se as pessoas não procuram o atendimento médico com sintomas das arboviroses, como elas serão diagnosticadas? E se não forem diagnosticadas como será possível realizar a notificação destas doenças? E sem a notificação como ficam as políticas públicas e as ações de combate e de prevenção? São muitas perguntas que nos levam a refletir e de certa forma temer o período pós pandemia.

2. DENGUE

A Dengue é uma importante doença viral transmitida pelo mosquito *Ae. aegypti*, representa

um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, principalmente nos asiáticos e latino-americanos (Harapan et al., 2020). Trata-se de uma doença infecciosa febril aguda, que pode se apresentar de forma benigna ou grave. Alguns fatores estão associados a um prognóstico mais difícil desta doença entre eles: o sorotipo do vírus, se é a primeira infecção ou se é uma infecção recorrente, presença de algumas comorbidades tais como: diabetes, asma brônquica ou anemia falciforme (BVSMS, 2017).

O vírus da Dengue é um arbovírus pertencente à família dos flavivírus. Até o presente momento são conhecidos quatro sorotipos: DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4 (WHO, 2012). Estes sorotipos podem produzir tanto formas assintomáticas como as formas sintomáticas da doença, incluindo as formas leves e graves ou até mesmo fatais. No Brasil, assim como no restante do continente americano, o principal transmissor é a fêmea de *Ae. aegypti*.

A dengue ocorre principalmente em países de climas tropicais e subtropicais, especialmente em áreas urbanas e semiurbanas (OPAS, 2021). Por este motivo, pode ser contraída tanto em áreas urbanas (ciclo de transmissão humana) como em áreas florestais (ciclo de transmissão silvestre). Ambos os ciclos de transmissão são diferentes ecológica e evolutivamente. A transmissão humana ocorre em 128 países onde os principais vetores são *Aedes (Ae). aegypti* e *Ae. albopictus*. Em contraste, o ciclo de transmissão silvestre ocorre no Sudeste Asiático e na África Ocidental, onde os principais vetores são *Ae. luteocephalia*, *Ae. furcifer* e *Ae. taylori* (Chen; Vasilakis, 2012).

Em ambientes urbanos, a transmissão da dengue ocorre entre humanos, enquanto em áreas florestais a transmissão ocorre entre primatas não humanos com ocasional transbordamento para as populações humanas (Simmons et al., 2012). Podemos destacar também algumas vias de transmissão não vetorial, incluindo transfusão de sangue, transplante de medula óssea e transmissão intraparto e perinatal também foram relatadas (Chen; Wilson, 2016).

Os sintomas da doença geralmente surgem entre 3 a 15 dias depois que o indivíduo foi picado e duram em média uma semana (BVSMS, 2017). Os principais sintomas são: febre que pode variar de baixa a febre alta incapacitante, com forte dor de cabeça, dor atrás dos olhos, dores musculares e nas articulações, náuseas, sangramento no nariz e gengiva, erupções cutâneas, dor abdominal intensa e contínua, além de vômitos persistentes. A doença pode progredir para dengue grave, caracterizada por falta de ar, sangramento intenso e/ou complicações graves nos órgãos (BVSMS, 2017; OPAS, 2021).

A recuperação da infecção por Dengue fornece imunidade contra o sorotipo do vírus adquirido. Contudo é capaz de conferir apenas uma imunidade parcial e temporária a outros sorotipos. O grande problema das infecções subsequentes é que elas aumentam consideravelmente o risco do desenvolvimento da forma grave da doença (OPAS, 2021).

A incidência de Dengue aumentou 30 vezes entre 1980-2020 e mais de 50% da população

mundial vive em áreas de risco de infecção por dengue (Harapan et al., 2020). No Brasil, até o período da oitava semana epidemiológica de 2021 foram notificados 72.093 casos prováveis de dengue. Se compararmos estes resultados aos do mesmo período de 2020 observamos que houve uma redução de 75% de casos registrados. A redução alarmante no número de casos de Dengue coincide com os primeiros doze meses de pandemia por Covid-19, colocando em questão a veracidade deste decréscimo substancial no número de notificações. No período em questão foi observado um declínio nos registros de casos prováveis bem como nos registros de óbitos por Dengue. Especula-se que esta diminuição no número de registros possa ter ocorrido em decorrência de uma subnotificação ou mesmo de um atraso nas notificações das arboviroses. O que pode estar associado a mobilização das equipes de vigilância e assistência para o enfrentamento da pandemia e também ao receio da população em procurar atendimento em uma unidade de saúde (SVS, 2021).

Infelizmente não existe tratamento específico para Dengue. No entanto, a detecção precoce e o acesso a cuidados médicos adequados reduzem as taxas de mortalidade para abaixo de 1%. Sendo que a prevenção e o controle da Dengue dependem principalmente de medidas efetivas de controle dos vetores (OPAS, 2021). Sendo assim, a melhor forma de prevenção da Dengue é o combate aos focos de acúmulo de água, locais propícios para a criação do mosquito transmissor da doença. Para isso, é importante não acumular água em latas, embalagens, copos plásticos, tampinhas de refrigerantes, pneus velhos, vasinhos de plantas, jarros de flores, garrafas, caixas d'água, tambores, latões, cisternas, sacos plásticos e lixeiras, entre outros (BVSMS, 2017). Outro fator que torna ainda mais difícil a erradicação desta doença tem sido a globalização e as facilidades que ela promoveu, tais como viagens frequentes e expansão do comércio (Gubler, 2011). O transporte moderno permite a importação da Dengue ao superar as barreiras naturais de tempo de viagem e geografia, que antes limitavam a sua expansão de áreas endêmicas para áreas não endêmicas (Murray et al., 2013).

3. ZIKA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou em 2016 a epidemia do vírus da Zika, como um problema de saúde pública. Desde então esforços consideráveis tem se dedicado a compreender as complicações da infecção pelo vírus da Zika (OPAS, 2021b). Tal vírus é transmitido por vetores do gênero *Aedes*, teve sua primeira aparição registrada em 1947, quando foi encontrado em macacos da Floresta Zika, em Uganda. Já o primeiro caso de infecção em humano pelo vírus foi relatado no ano de 1952, passados 50 anos foram constatados 14 casos isolados do vírus em Uganda, Nigéria e Senegal. Sendo que o primeiro grande surto da doença relatado fora da África ocorreu em 2007 na região da Micronésia. Em 2013 ocorreu um surto maior ainda na Polinésia Francesa, espalhando-se para as américas em meados de 2015. Já se

sabe atualmente que o vírus está presente em 70 países (OPAS, 2021b).

Quando o vírus chegou à região Nordeste do Brasil em 2015, os casos foram associados à microcefalia nos nascidos vivos. Até o momento estima-se que 1,5 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus no Brasil. Levantamentos epidemiológicos e estudos referente a biologia do vetor indicam que o vírus da Zika continuará a infectar pessoas nas Américas, devido a condições de clima favoráveis, aliadas a distribuição e abundância de espécies de mosquitos capazes de transmissão (Faria et al., 2017).

O contágio pelo vírus acontece principalmente pela picada do mosquito, que se alimenta de sangue infectado, podendo transportar o vírus por toda sua vida. Uma vez o indivíduo picado, este apresentará os sintomas no período de 2 a 7 dias (OPAS, 2021b). Outro modo de transmissão do vírus se dá na gestação, da mãe infectada para o feto, sendo essa forma de transmissão relacionada aos casos de microcefalia e a distúrbios neurológicos (Desai, 2017). Alguns estudos também relacionam a transmissão do vírus através da relação sexual sem preservativos. Ainda havendo possibilidade de transmissão por transfusões sanguíneas (OPAS, 2021b).

O Zika vírus pertence à família Flaviridae e ao gênero Flavivirus sendo considerada uma arbovirose emergente transmitida por um vetor, mosquitos do gênero *Aedes*, entre eles *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes vitattus*, *Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes Hensilli* e *Aedes aegypti*. No Brasil, assim como no restante das Américas, o principal vetor do Zika vírus é *Aedes aegypti*. A competência vetorial de *Ae. aegypti* para transmissão do Zika vírus causa preocupação para a saúde pública, pois o culicídeo encontra-se amplamente distribuído em zonas tropicais e subtropicais, abrangendo um enorme contingente de indivíduos suscetíveis (Baud, 2017).

É importante ressaltar que o aumento na proliferação deste mosquito está associado a diversos fatores, como, por exemplo, aumento da população, más condições de saneamento, mudanças ambientais e aumento da adaptabilidade do mosquito às áreas antropizadas (Zara et al., 2016).

O Zika vírus causa uma doença leve tanto em adultos, quanto em crianças (Lima et al., 2018), sendo uma doença autolimitada e que pode permanecer assintomática em aproximadamente 80% dos indivíduos. Nos casos sintomáticos, os indivíduos acometidos apresentam febre baixa, exantema maculopapular (podendo afetar o tronco e o rosto, além de poderem alcançar alguns membros como pés e mãos), artralgia, mialgia, cefaleia (incluindo dor atrás dos olhos) e hiperemia conjuntival. Além de outros sintomas que se manifestam com uma menor frequência como odinofagia, tosse seca, dor abdominal, constipação, diarreia, fotofobia e alterações gastrointestinais (Lima et al., 2018). Geralmente, a maioria dos sintomas dura um período de 3-7 dias após seu início, embora a artralgia possa apresentar uma duração

de até 30 dias (Pinto Junior, 2014). As complicações decorrentes do contágio pelo Zika vírus ainda não foram totalmente elucidadas, porém tem sido relacionada com o aparecimento de distúrbios neurológicos em recém-nascidos e más formações fetais, como a microcefalia (Lima et al., 2018). A relação da doença causada com o Zika vírus durante a gestação e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos foi confirmada pelo Ministério da Saúde no final de 2015.

4. CHIKUNGUNYA

A Chikungunya é uma doença emergente febril, que usualmente está associada a um quadro de artralgia grave e debilitante. O nome “Chikungunya”, utilizado no primeiro surto notificado da doença na Tanzânia na década de 1950, significa “aqueles que se dobram”, fazendo referência à posição encurvada adotada pelos pacientes afetados devido à dor articular (BRASIL, 2020).

A dispersão do agente etiológico de forma mundial ocorreu rapidamente a partir de um surto na Indonésia em 2004, sendo que atualmente há notificações de Chikungunya em 60 países da Ásia, África, Europa e Américas. A incidência é maior nos continentes asiático, africano e americano, de forma que as notificações do Brasil correspondem a mais de 90% dos casos confirmados nas Américas (OMS, 2020).

O agente etiológico corresponde a um vírus da família *Togaviridae* que foi reportado no Brasil pela primeira vez no ano de 2014. A transmissão ocorre a partir da hematofagia dos mosquitos vetores, sendo as principais espécies *Aedes aegypti*, responsável pela transmissão nos centros urbanos, e *Aedes albopictus*, vetor mais importante em áreas rurais e ambiente silvestre, apresentando grande variedade de habitats, o que favorece a sua dispersão (Madariaga, 2016).

Os vetores apresentam maior pico de atividade no início da manhã e final da tarde, embora possam realizar hematofagia durante todo o dia. Tanto o *Aedes aegypti* quanto o *Aedes albopictus* buscam pelos hospedeiros no ambiente externo às moradias, podendo o *Aedes aegypti* também ser observado dentro das residências (OMS, 2020).

No ser humano, após a picada do mosquito vetor, o vírus se dissemina por via hematogênica alcançando o fígado, articulações, músculos e encéfalo. No fígado, o processo infeccioso leva a apoptose em células linfóides, tendo como consequência a adenopatia. O acometimento de articulações e musculatura esquelética fazem com que o paciente apresente um quadro de mialgia e artralgia intensas (Marques et al., 2017).

O período de incubação da Chikungunya pode chegar a 14 dias, embora na maioria dos casos as manifestações clínicas comecem a ser observadas entre 3 e 6 dias após a infecção. Os sintomas iniciais são febre e fortes dores nas articulações das mãos e dos pés. Após 48h, podem surgir prurido nas extremidades, cefaleia, mialgias, fadiga, diarreia, êmese, conjuntivite,

faringite e dor abdominal (Vargas, 2015).

As dores articulares representam um importante sintoma nos quadros de infecção pelo vírus Chikungunya, e que podem levar a um grave quadro debilitante. Usualmente, essa manifestação se mantém por poucos dias, podendo se prolongar por semanas, meses ou anos, apresentando importantes consequências fisiológicas, psicológicas e sociais ao paciente (OMS, 2020). Além disso, existem relatos de associação entre o desenvolvimento de doenças reumáticas crônicas e a infecção pelo vírus Chikungunya (Marques et al., 2017).

Para o diagnóstico, os critérios clínicos e epidemiológicos devem ser considerados. Quadros de hipertermia associada a artralgia e/ou mialgia aguda representam sintomas sugestivos especialmente em áreas endêmicas, ou com ocorrência de surtos. No Brasil, as provas laboratoriais utilizadas para a confirmação são a sorologia por MAC ELISA, a PCR e o teste rápido, utilizado para triagem (BRASIL, 2020).

Um aspecto importante referente ao diagnóstico é a possibilidade de coinfeção por outros arbovírus também comuns no território brasileiro, como dengue, Zika e Mayaro, endêmico da região amazônica, e que é também caracterizado por ser um alfavírus (Marques et al., 2017).

A principal medida para a prevenção da Chikungunya é a eliminação de reservatórios de água que servem como criadouros de *Aedes aegypti*, como pneus, garrafas, pratos para vasos de plantas, galões de água e piscinas sem uso ou manutenção (BRASIL, 2020).

5. FEBRE AMARELA

A febre amarela é caracterizada por ser uma doença infecciosa não contagiosa que se distribui especialmente nas florestas tropicais dos continentes americano e africano. Apesar de sua manutenção na forma endêmica, a ocorrência de surtos epidêmicos é frequente nestas áreas, podendo apresentar importante impacto negativo à saúde pública. A transmissão é indireta, sendo que insetos hematófagos da família *Culicidae*, em especial dos gêneros *Haemagogus* spp., *Sabethes* e *Aedes* spp. atuam como vetores biológicos (Cavalcante et al., 2012).

A febre amarela é considerada como a primeira doença hemorrágica viral descrita no mundo. O primeiro surto identificado no Brasil aconteceu em meados do século XIX, no Rio de Janeiro, capital do Império brasileiro à época. Estimativas sugerem a ocorrência de 90.658 casos, levando a 4.160 mortes em 1850. Nas décadas seguintes, ao mesmo tempo que a cadeia de transmissão se mantinha nos grandes centros urbanos, os avanços científicos permitiram a elucidação sobre a participação do vetor *Aedes aegypti* (BRASIL, 2008).

Em 1937, a vacinação foi introduzida no Brasil como uma importante estratégia de prevenção, sendo que a imunização em massa, associada à busca pelo controle do vetor nos

centros urbanos, culminou na redução da incidência da forma humana da doença. Os últimos casos de febre amarela em seu ciclo urbano foram reportados em 1942, definindo o controle deste ciclo (BRASIL, 2018).

Atualmente, o ciclo silvestre da febre amarela apresenta grande importância epidemiológica no território brasileiro. Neste caso, a doença é considerada como uma zoonose que tem como principais reservatórios os primatas não humanos, especialmente dos gêneros *Allouata*, *Cebus*, *Atelles* e *Callithrix*. A transmissão no continente americano se dá por mosquitos de dois gêneros, *Haemagogus* e *Sabethes*, que propiciaram a disseminação do vírus por corredores ecológicos no Brasil (BRASIL, 2018).

A doença é tida como endêmica na região amazônica no país, sendo que na região extra-amazônica surtos epidêmicos têm sido reportados, a caracterizando como reemergente. Em dezembro de 2016, iniciou-se no Brasil um dos maiores surtos de febre amarela de transmissão silvestre de sua história, envolvendo os estados da região Sudeste, principalmente Minas Gerais e Espírito Santo, mas também no Rio de Janeiro e em São Paulo (Cavalcante; Tauil, 2017).

A ocorrência da febre amarela é sazonal, implicando em uma maior incidência nos meses mais quentes e chuvosos, uma vez que tais condições favorecem à reprodução dos mosquitos vetores. É importante ressaltar que os surtos ocorrem com periodicidade irregular, devido a condições climáticas que determinam aumento na população de vetores, presença de hospedeiros suscetíveis, baixa cobertura vacinal e possibilidade de variações na linhagem viral (BRASIL, 2020).

Em seres humanos, o período de incubação varia de 3 a 6 dias, podendo se estender a 5 dias. A manifestação clínica pode ser leve ou moderada, sendo caracterizada por presença de febre, cefaleia, mialgia, náuseas, icterícia ausente ou leve. Na forma grave, além destes sinais clínicos e sintomas, pode haver icterícia intensa, quadro hemorrágico, oligúria e comprometimento do estado de consciência. A forma maligna é definida pela presença de todos os sintomas intensificados (BRASIL, 2018).

A avaliação clínica do paciente deve ser considerada juntamente com critérios epidemiológicos para a definição de caso suspeito. O diagnóstico precoce representa um importante mecanismo para a instituição rápida do tratamento, além de dar suporte para notificação de caso, que é compulsória e deve ser imediata na suspeita (BRASIL, 2016).

A vigilância em primatas não humanos representa outro instrumento essencial no combate à febre amarela. Considerando o ciclo silvestre da doença, sabe-se que as epizootias nestes animais antecedem as epidemias em populações humanas residentes de áreas próximas, os caracterizando como sentinelas e, dessa forma, favorecendo à adequação das estratégias de prevenção (BRASIL, 2014). A imunização de população residente de áreas de risco e de viajantes é a principal medida profilática adotada no país, uma vez que reduz de risco da

ocorrência da doença, ao mesmo tempo que previne a possibilidade da reemergência do ciclo urbano (BRASIL, 2018).

Considerando o cenário atual da febre amarela no Brasil, é possível concluir que se trata de um importante agravo de saúde, que tem o seu ciclo silvestre caracterizado como uma zoonose. Neste sentido, a vigilância em primatas não humanos, o levantamento de fauna entomológica, e a vacinação de seres humanos expostos ao risco de infecção, correspondem às principais estratégias para o combate e prevenção de novos casos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais arboviroses que ocorrem no território brasileiro representam um grande desafio ao país, uma vez que levam à sobrecarga do sistema de saúde devido à elevada incidência, especialmente nos períodos epidêmicos. A letalidade destes agentes, e a possibilidade de associação com processos crônicos e debilitantes, como no caso das infecções por Chikungunya, ou da microcefalia desencadeada pela transmissão transplacentária do vírus Zika, evidenciam e relevância deste tema no âmbito da saúde pública.

Esse cenário se agrava no Brasil em decorrências das condições climáticas favoráveis à reprodução dos insetos vetores, desigualdade social, falta de saneamento básico em muitas regiões, limitações na distribuição adequada de água e no acesso a serviços de saúde, bem como ações preventivas ainda incipientes. Tais determinantes, associados à manutenção dos criadouros, faz das arboviroses um problema de difícil solução.

A dengue, arbovirose de elevada ocorrência no país, é considerada como uma doença negligenciada. As doenças negligenciadas correspondem a agravos decorrentes de infecções ou parasitoses frequentes em populações de baixa renda, sendo distribuídas principalmente nos continentes africano, asiático e na América Latina. Além dos elevados índices, os investimentos em pesquisa para a produção de medicamentos e melhoria das estratégias de prevenção são escassos e insuficientes.

A pandemia de Covid-19, uma emergência de saúde, exigiu amplos esforços ao sistema de saúde com o intuito de ampliar o diagnóstico e atuar clinicamente frente aos casos que necessitavam de atendimento, especialmente os mais graves, além da operacionalização da campanha de vacinação, principal estratégia de prevenção. Dessa forma, é possível concluir que a situação pandêmica por Covid-19 impactou negativamente nas ações direcionadas ao combate dos mosquitos vetores, e à redução da incidência das arboviroses.

Outra questão a ser considerada é o surgimento de arboviroses emergentes, como é o caso do Vírus do Oeste do Nilo, em que houve uma rápida dispersão no continente americano devido à participação de aves migratórias em seu ciclo, e de mosquitos do gênero *Culex*, amplamente

distribuídos nas américas. Embora a incidência em seres humanos seja relativamente baixa, a infecção viral leva a um quadro de encefalomielite grave de alta letalidade.

Assim, conforme destacamos, as arboviroses representam um problema de saúde pública em que se faz necessário uma abordagem interdisciplinar no sentido de ampliar os esforços no combate aos mosquitos vetores, intensificação das campanhas educativas, envolvimento da população e responsabilização dos governantes com foco na melhoria dos recursos destinados ao diagnóstico, tratamento e prevenção.

REFERÊNCIAS

BAUD D , GUBLER DJ , SCHAUB B , LANTERI MC , MUSSO D ., **Uma atualização sobre a infecção pelo vírus Zika**; The Lancet Publication History , 2017.

BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Fiocruz de Notícias. Uma breve história da febre amarela. 2008. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/uma-breve-hist%C3%B3ria-da-febre-amarela>. Acesso em: 29 ago 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>. Acesso em: 29 ago 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Febre amarela. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela>. Acesso em: 29 ago 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério. Portaria n. 204, de 17 de fevereiro de 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html. Acesso em: 29 ago 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Chikungunya: sintomas, transmissão e prevenção. 2020. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/chikungunya-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em: 1º set 2021.

BVSMMS, **Dengue** acessado em 28 de agos de 2021 disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/dengue-16/>

CHEN L.H., WILSON M.E. **Update on non-vector transmission of dengue: Relevant studies with Zika and other flaviviruses**. Trop. Dis. Travel Med. Vaccines. 2016;2:15. doi: 10.1186/s40794-016-0032-y.

CHEN R.B., VASILAKIS N. **Dengue-Quo tu et quo vadis?** Viruses-Basel. 2011;3:1562–1608. doi: 10.3390/v3091562.

DESAI S. K, STEVEN D.H, SHILPA J ., STEPHANIE L., GALLICANO G.L, **Vírus de Zika (ZIKV): uma revisão dos mecanismos de transmissão propostos e anormalidades congênitas associadas.**, Journal List Am J Stem Cells v.6(2); 2017

FARIA, N. R., QUICK, J., CLARO, I. M., THÉZÉ, J., DE JESUS, J. G., GIOVANETTI, M., KRAEMER, M., HILL, S. C., et al (2017). **Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas**. Nature, 546(7658), 406-410.

FONTANA, JOSÉ DOMINGOS; TIBONI, MARCELA; DALLAGASSA, CIBELLE DE BORBA; ZUCCOLOTTO, TATIANA. **O MOSQUITO Aedes spp.: Controle do vetor do vírus Zika e das febres Dengue, Amarela, Chikungunya e Mayaro.**

Ed. CRV, Curitiba, 2019, 159p.

GUBLER D.J. **Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century.** Trop. Med. Health. 2011;39:3–11. doi: 10.2149/tmh.2011-S05.

HARAPAN H, MICHIE A, SASMONO RT, IMRIE A. **Dengue: A Minireview.** Viruses. 2020 Jul 30;12(8):829. doi: 10.3390/v12080829.

KOTSAKIOZI, P., GLORIA-SORIA, A., CACCONI, A., EVANS, B., SCHAMA, R., MARTINS, A. J., & POWELL, J. R. (2017). **Tracking the return of Aedes aegypti to Brazil, the major vector of the dengue, chikungunya and Zika viruses.** PLoS neglected tropical diseases, 11(7), e0005653. doi:10.1371/journal.pntd.0005653.

Lima BB, Farias SNP de, Coropes VBAS Siqueira, JM. **Estratégia Saúde**

Da Família Na Prevenção De Dengue, Zika Vírus E Febre Chicungunya.Revista de Enfermagem UFPE, maio, 2018

LOWE, R., BARCELLOS, C., BRASIL, P., CRUZ, O. G., HONÓRIO, N. A., KUPER, H., & CARVALHO, M. S. (2018). **The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications.** International journal of environmental research and public health, 15(1), 96. doi:10.3390/ijerph15010096.

MADARIAGA, M.; TICONA, E.; RESSURRECION, C.; Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the word. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 20(1), p. 91-98, 2016.

MARQUES, C.D.L.; et al., Recomendações da sociedade brasileira de reumatologia para

diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 - Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2017.

OMS. World Health Organization. Home. Newsroom. Fact sheets. Detail. Chikungunya. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>. Acesso em: 1º set 2021.

OPAS **Dengue**, 2021 acessado em 28 de agos de 2021 disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>

OPAS **Zika**, 2021b acessado em 28 de agos de 2021 disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/zika>

PINTO JUNIOR VL. **Zika Virus na bofeia da globalização** Rev Med Saude Brasilia 2014; 4(2)142-3

SIMMONS C.P., FARRAR J.J., VAN VINH CHAU N., WILLS B. **Dengue.** N. ENGL. J. Med. 2012;366:1423–1432. doi: 10.1056/NEJMra1110265.

SVS- SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**, Volume 52, Nº 8 , Mar. 2021 acessado em 28 de ago de 2021 Disponível em : https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/15/boletim_epidemiologico_svs_8.pdf

VARGAS, C. M; Febre de chikungunya: uma nueva enfermedad emergente de gran impacto em la salud pública, **Revista Medica Herediana**, v. 26, p. 55-59, 2015.

WHO . **Global Strategy for Dengue Prevention and Control**, 2012–2020. WHO Press; Geneva, Switzerland: 2012. [

ZARA, A. L. S. A. et al. **Estratégias de controle do Aedes Aegypti: uma revisão.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, n. 2, p. 1-2, 2016.

ARBOVIRUSES

ABSTRACT – Arboviruses are frequent in countries with tropical climates, as in Brazil, they have a high number of

cases, mainly due to the lack of vector control associated with the lack of basic sanitation and the accumulation of standing water. Among the arboviruses transmitted by *Aedes aegypti*, we can highlight Dengue, Zika, Chikungunya and Yellow Fever as diseases that still persist despite the attention and attention focused on the covid-19 pandemic. In this chapter we will discuss some particularities of these diseases and bring a reflection that alerts to the importance of care, surveillance and health education as efficient tools in combating and preventing these diseases that cannot be neglected even further.

KEYWORDS – Arboviruses, Dengue, Zika, Chikungunya, Yellow Fever.

CAPÍTULO 2

ESTUDOS DOS EFEITOS DAS MUTAÇÕES L81N, I88N, L81N-I88N E L50S NA PROTEÍNA CAPSÍDICA DO VÍRUS DA DENGUE DINÂMICA MOLECULAR

Rafael Mesquita Stoque

Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/2814005886154778>

Diego Enry Barreto Gomes

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio
de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/9108796648101127>

Pedro Geraldo Pascutti

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio
de Janeiro, RJ
<http://lattes.cnpq.br/6142558410927273>

RESUMO - Neste trabalho, simulações de dinâmica molecular foram realizadas com as proteínas mutantes L81N, I88N, L81N-I88N e L50S, a fim de entender o efeito dessas mutações na estrutura e estabilidade dessas proteínas. Os dímeros formados por proteínas contendo mutações simples (L50S e I88N) apresentaram menor estabilidade quando comparados aos formados pela proteína C selvagem, sugerindo um papel importante desses resíduos hidrofóbicos para a estabilidade do dímero. Os resultados também mostraram que as mutações permitem a entrada de água no ambiente. estabilidade das proteínas. Os dímeros formados por proteínas contendo mutações simples (L50S e I88N) apresentaram menor estabilidade quando comparados aos formados pela proteína C selvagem,

sugerindo um papel importante desses resíduos hidrofóbicos para a estabilidade do dímero. Os resultados também mostraram que as mutações permitem que a água entre no dímero hidrofóbico, mas sem alterar significativamente a estrutura secundária e terciária dos monômeros.

Palavras-chave: Dengue, Proteína Capsídica, Dinâmica Molecular, Estabilidade Estrutural

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose reemergente que constitui um problema de saúde pública mundial, atingindo, principalmente, países de região tropical e subtropical. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a estimativa é que ocorram cerca de 50 - 100 milhões de casos de infecção por dengue a cada ano e que 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas com risco de infecção por vírus da dengue (OMS, 2012).

No Brasil, segundo dados da Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), houve um aumento de 447.040 casos notificados, e segundo o Ministério da Saúde, o aumento foi de 521.830 casos notificados para o mesmo período, dos quais o Rio de Janeiro foi responsável por 186.133 novos casos (OPAS-OMS, 2010 a 2014 e MS 2013). Devido à inexistência de uma vacina e de drogas antivirais, a principal forma de controle desta arbovirose é o controle populacional do vetor (GUZMÁN *et al.*, 2010).

A dengue é transmitida de uma

pessoa para outra através da picada da fêmea do mosquito *A. aegypti* embora já se tenha detectado a transmissão do vírus por outras espécies do gênero *Aedes* como *A. albopictus* e *A. polynesiensis*. Possui como agente etiológico um vírus da família Flaviviridae, gênero Flavivirus, que é transmitido ao hospedeiro humano pela picada de fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*.

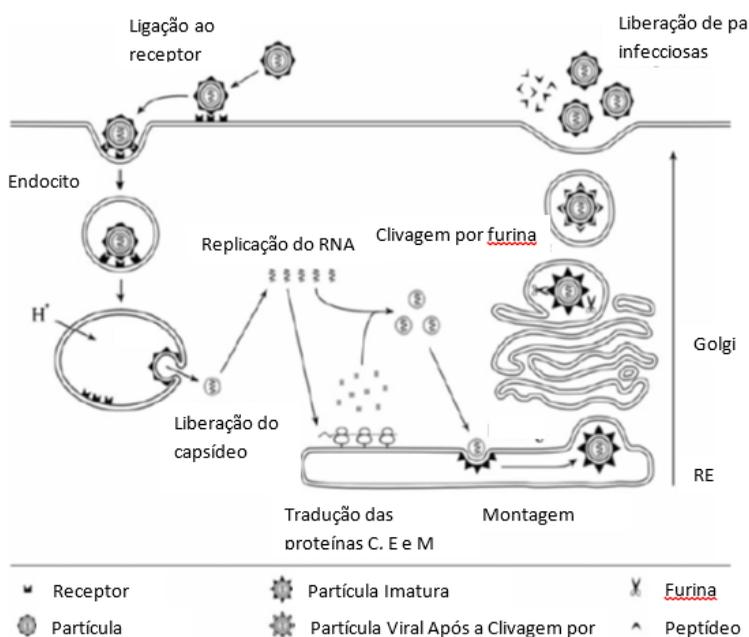
O vírus da dengue possui quatro sorotipos diferentes: DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4 (GUZMÁN *et al.*, 2010). A infecção causada por um sorotipo do vírus confere imunidade em longo prazo a este sorotipo, entretanto, a imunidade cruzada com outros sorotipos ocorre somente por um período curto de tempo após a infecção. Infecções subsequentes por diferentes sorotipos aumentam a chance de ocorrência de formas mais graves de dengue (OMS, 2012).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O ciclo viral

O ciclo viral do DENV representado na Figura 1 inicia-se com a infecção primeiramente em células dendríticas, inclusive células de Langerhans, monócitos e macrófagos (JESSIE *et al.*, 2004; WU *et al.*, 2000) através de endocitose mediada por clatrina. Uma vez no endossomo, acredita-se que seu pH ácido dissocia o dímero de proteína E, levando à exposição do peptídeo de fusão à membrana, acionando a formação de trímeros de proteína E que forçariam a uma abertura na membrana, liberando então o capsídeo no meio intracelular (STIASNY *et al.*, 2002).

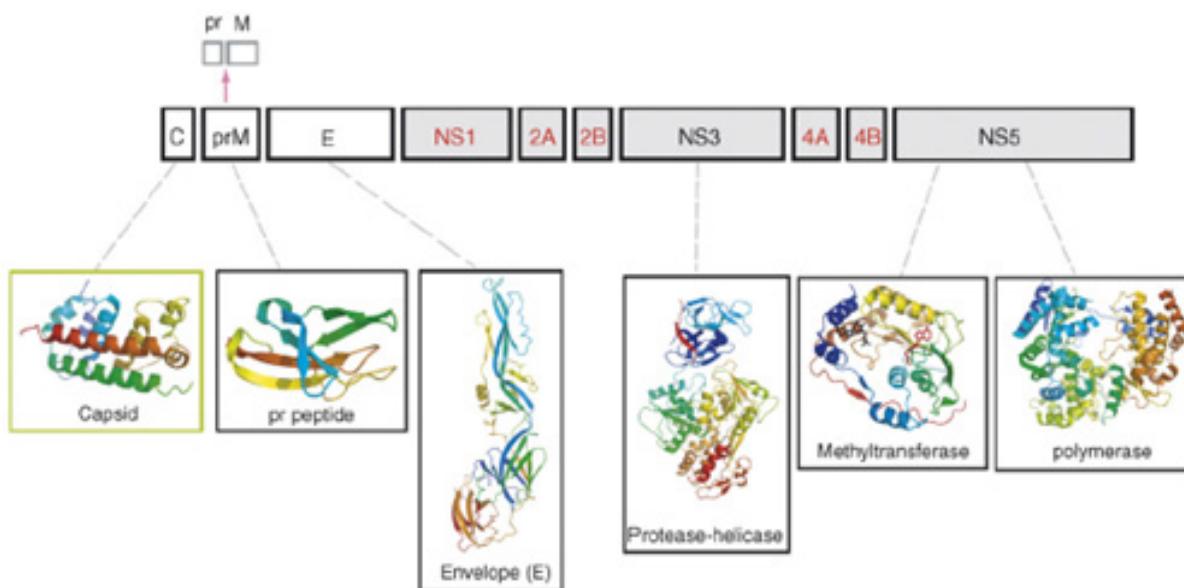
Figura 1 - Esquema de replicação do vírus da dengue em uma célula.



Primeiramente o vírus é endocitado, o pH do endossoma então promove alterações estruturais na proteína E do vírus, que permite o acesso do capsídeo ao citoplasma. O capsídeo é desfeito e inicia-se a replicação do RNA viral em gotículas lipídicas (não representadas) e a tradução do RNA viral no RE. A partícula viral imatura migra então do RE para a rede *trans*-Golgi, onde é processada por furina, tornando-se uma partícula viral madura (Adaptado de Rodhenius-Zybert *et al.*, 2010)

Após o capsídeo ganhar acesso ao citoplasma, o RNA viral é prontamente traduzido em uma poliproteína, esquematizada na Figura 2, que é clivada pela protease viral NS3 e por proteases do hospedeiro nas 3 proteínas estruturais (C, M, expressa como pr/M e por) e nas 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2 A e B, NS3, NS4 A e B e NS5). Após a tradução e o enovelamento das proteínas, ocorre a replicação do RNA viral em gotículas lipídicas. A tradução do RNA viral ocorre no retículo endoplasmático rugoso (R.E.) (PERERA; KHUN, 2008; CLYDE *et al.*, 2006).

Figura 2 - Representação esquemática da poliproteína viral com as estruturas resolvidas abaixo.

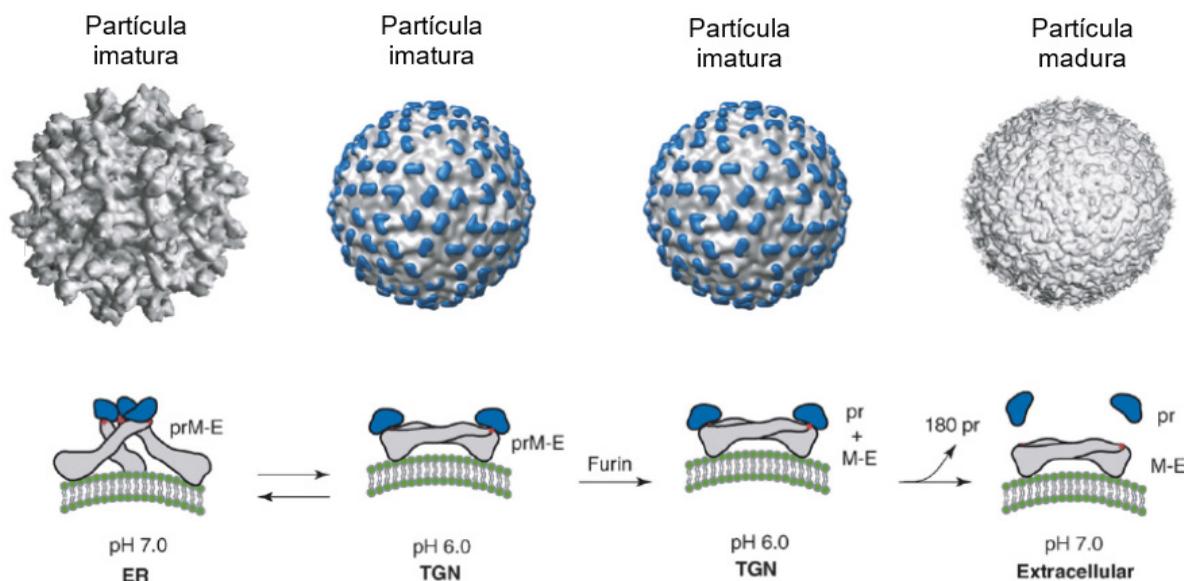


C, prM e E são as proteínas estruturais. NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS 4A, NS4B e NS5 são as proteínas não estruturais (Extraído de Perera & Khun, 2008).

Após a tradução das proteínas estruturais, ocorre o processo de montagem do vírus, e heterodímeros em um vírion imaturo. Devido a essa organização, o heterodímero E/prM forma 60 espículas triméricas que recobrem o peptídeo de fusão. A montagem do vírion imaturo é realizada nas membranas do retículo endoplasmático e necessita da proteína E e da proteína prM no lúmen e da proteína C no lado do citoplasma (WELSCH *et al.*, 2009). Porém, o mecanismo que recruta essas proteínas ainda não é conhecido. Também é importante considerar que é possível a formação de partículas compostas apenas de proteína E e prM, formando partículas subvirais (SVPs, *sub viral particles* em inglês). Partículas compostas apenas pelo capsídeo e RNA foram montadas *in vitro* (LOPEZ *et al.*, 2009).

Quando o vírus atravessa a rede trans-golgi, seu pH mais baixo que o do meio celular induz a dissociação dos heterodímeros, 90 homodímeros de proteína E em um vírion maduro, apresentando uma superfície menos rugosa, permitindo que a protease furina clive a partícula pr, desimpedindo o peptídeo de fusão. Nesta forma o vírus assume um diâmetro de 50 nm (PERERA; KHUN, 2008; RODENHUIS-ZYBERT *et al.*, 2010).

Figura 3 - Proposição para a maturação da partícula viral do DENV.



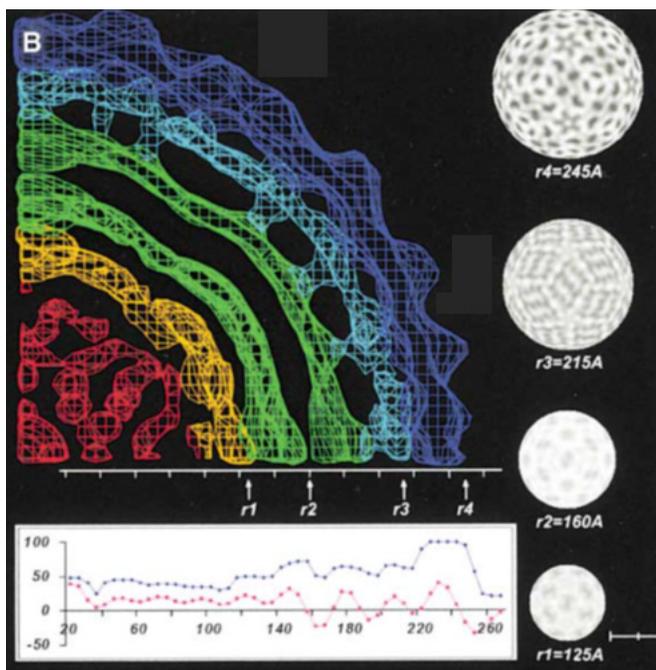
O vírus imaturo migra do retículo endoplasmático para a rede *trans*-Golgi onde o pH baixo promove modificações conformacionais na proteína E, permitindo a clivagem da partícula pr por Furina, expondo o peptídeo de fusão, o que demarca a fase madura do vírion (Adaptado de Perera e Khun, 2008).

1.3 O vírus

O vírus da Dengue (DENV) possui simetria icosaédrica, com a partícula viral, composta por um envelope constituído de 180 cópias da proteína E e 180 cópias da proteína M (pré M ou pr/M, nos vírions imaturos) organizada como 90 homodímeros em um vírion maduro (KHUN *et al.* 2002).

O capsídeo ainda não possui sua estrutura resolvida, porém é possível, a partir de mapas de densidade eletrônica (Figura 4) obtidos por crioeletromicroscopia fazer inferências sobre sua estrutura. A primeira inferência possível é a estrutura em forma de jaula, que permite ao RNA viral se estender até o raio ocupado pelo capsídeo. Isso também explica o porquê de não se observar diferença na densidade do nucleocapsídeo, mesmo em profundidades menores. A segunda é a falta de orientação do capsídeo em relação à membrana e ao envelope, uma vez que ainda não foi observada uma interação entre a proteína do capsídeo e a proteína de envelope (KHUN *et al.*, 2002; LOK *et al.*, 2013).

Figura 4 - Organização interna da partícula viral obtida por crioeletromicroscopia.



As setas indicam os eixos 5-fold e 3-fold da simetria. Também é mostrado um gráfico com a densidade máxima (azul) e média (púrpura) observada. Os raios r1, r2, r3 e r4 indicam a organização das proteínas virais na formação do vírus. O raio r1 é o capsídeo composto pela proteína C, o raio r2 a membrana do envelope, r3 a proteína M e r4, a proteína E (Adaptado de Khun *et al.* 2002)

1.4 A proteína capsídica

A proteína capsídica (C) madura possui 100 resíduos de aminoácidos, os quais são majoritariamente, positivos, constituindo uma proteína básica com, composta por quatro α -hélices ligadas por pequenos loops e positiva, com massa molecular de 12kDa e carga global de 42 Coulombs (MA *et al.*, 2004).

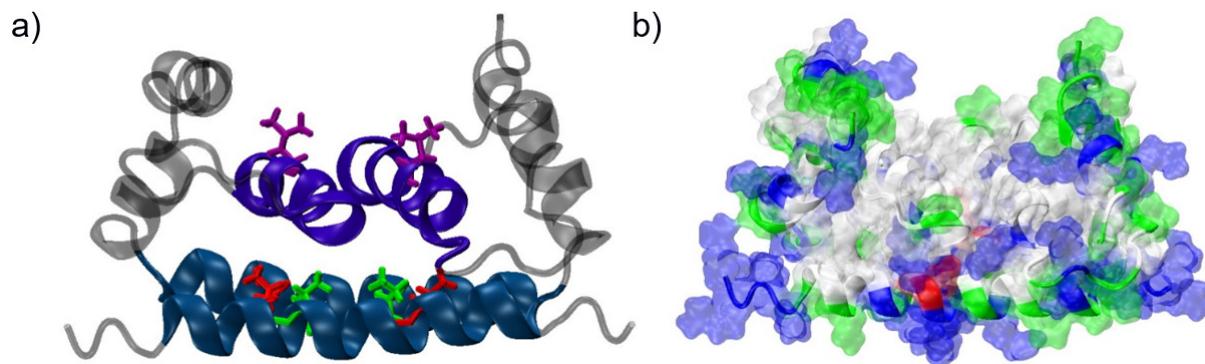
Antes do processamento da poliproteína viral, a proteína C apresenta-se como uma proteína de 114 aminoácidos, que possui uma sequência hidrofóbica na região carboxi-terminal responsável pela sinalização para o início da síntese da proteína viral e pelo ancoramento desta proteína ao retículo endoplasmático. A enzima signalase cliva uma região entre a proteína C e a proteína prM, liberando a proteína C ancorada ao RE. A protease viral formada pela proteína NS2B associada a NS3 é responsável por clivar a sequência (CONPANS; YAMSCHIOV, 1994).

Esta proteína se dimeriza em solução e tem sido sugerido que este dímero seja a unidade funcional do nucleocapsídeo (Markoff *et al.*, 1997; Jones *et al.*, 2003; Ma *et al.*, 2004, Figura 5). A distribuição de cargas da proteína forma uma fenda hidrofóbica constituída pela região de contato entre as α -hélices 2 de cada monômero e um core hidrofóbico formado por esta fenda e os resíduos de aminoácido leucina 81, isoleucina 88 e leucina 95 presentes nas α -hélices 4 dos monômeros (PATKAR *et al.*, 2007). Um modelo de interação da proteína C proposto por Ma *et al.* (2004) sugere que a região α 4- α 4' localizada na região carboxi-terminal da proteína C madura interaja com o RNA viral, enquanto que a região da fenda hidrofóbica interaja tanto com a membrana do retículo endoplasmático, assim como com a membrana

viral (MARKOFF *et al.*, 1997; MA *et al.*, 2004).

Para a proteína C do vírus da encefalite transmitida por carrapatos (*Tick-Borne Encephalitis Virus*, TBEV) a formação de agregados de nucleocapsídeos ocorre mesmo com a adição de detergentes, o que sugere que a região das α -hélices 2 é naturalmente exposta ao solvente nos nucleocapsídeos. Como essa região é bastante conservada entre os flavivirus, é possível que esse fenômeno ocorra também no vírus da dengue (MUKHOPADHAY *et al.*, 2005).

Figura 5 - Estrutura da proteína descrita por Ressonância Magnética Nuclear (RMN).



a) resíduos L50 em púrpura, L81 em verde e I88 em vermelho, as hélices 2 e 2' em púrpura e as hélices 4 e 4' em azul e em b) superfície de contato da proteína, com os resíduos hidrofóbicos coloridos de branco, os polares positivamente carregados em azul, os polares com carga neutra em verde e os polares negativamente carregados em vermelho.

No estudo *in vitro* da estabilidade de capsídeos do vírus da febre amarela formados por proteínas C portadoras de mutações artificiais, observou-se que dentre várias mutações analisadas, resíduos de aminoácidos hidrofóbicos em posição semelhante à encontrada na proteína C do vírus da dengue (leucina 81, valina 88 e leucina 95). Estes estudos de mutagênese sítio-dirigida nestes resíduos hidrofóbicos da α -hélice 4, supostamente envolvidos em interações entre os monômeros, causaram uma redução na formação de partículas virais infecciosas, sugerindo uma redução na formação do capsídeo. A dupla mutação nos resíduos L81 e V88 por asparagina aboliram a infectividade viral, enquanto as mutações pontuais em apenas um destes resíduos apenas reduziram a infectividade (PATKAR *et al.*, 2007).

Em estudos anteriores de nosso grupo de pesquisa, realizados por Pereira em 2012, foram produzidos mutantes carreando mutações simples (L81N e I88N) e uma dupla mutação (L81N/I88N) na proteína C do vírus da dengue, semelhantes às realizadas por Patkar *et al.* (2007) para a proteína C do vírus da febre amarela.

A análise da amostra obtida no teste de expressão da proteína capsídica apresentando a dupla mutação L81N/I88N em *Escherichia coli* não indicou expressão desta proteína. Entretanto, as proteínas carreando as mutações simples foram expressas com sucesso em *E. coli* e a estabilidade dos dímeros da proteína C selvagem e dos mutantes simples foi analisada por espectroscopia de fluorescência, variando pH, pressão, temperatura e concentração de ureia e a estabilidade da estrutura secundária monitorada por dicroísmo circular com variação de temperatura.

Os dímeros formados por proteínas contendo mutações simples (L81N e I88N)

apresentaram uma menor estabilidade que aqueles formados pela proteína C selvagem, sugerindo que esses resíduos possuem um papel importante destes resíduos hidrofóbicos para a estabilidade do dímero (PEREIRA, 2012; FIGUEIRA-MANSUR, 2019).

Também foi observado por Samsa em 2009 que os resíduos L50 e L54 apresentavam importância na interação da proteína C com gotículas lipídicas, estruturas que o DENV utiliza para promover sua replicação, o que os levaram a construir mutantes para estudar essa importância e foi observado que a mutação nesses resíduos impossibilitou a interação não só da proteína C com as gotículas, mas também do vírus com elas (SAMSA *et al.*, 2009).

Nesse contexto torna-se necessário estudar a dinâmica da proteína capsídica, e de seus mutantes já descritos (Patkar *et al.* 2007; Samsa *et al.* 2009) para se lançar mais conhecimento sobre quais efeitos essas mutações impõem sobre a estrutura da proteína capsídica.

2 METODOLOGIA

2.1 Simulações de dinâmica molecular

Simulações de 300 ns de dinâmica molecular foram realizadas no cluster Jaguatirica do Laboratório de Modelagem e Dinâmica Molecular. As dinâmicas foram realizadas utilizando-se o arquivo de estrutura da proteína C de vírus da dengue (1R6R.pdb) resolvida por Ressonância Magnética Nuclear e obtida do Protein Data Bank (MA *et al.*, 2004). A visualização dos arquivos de estrutura foi feita com o programa VMD (Humphrey *et al.*, 1996) e as simulações foram realizadas com o pacote de programas GROMACS (Groningen MACHine for Chemical Simulation) versão 4.6.3 (HESS *et al.* 2008).

As simulações foram realizadas com o utilizando o campo de forças AMBER 99FF-ILDN (Lindorff-Larsen e cols, 2010) com um tempo de integração de 2 fs e em um sistema NPT (pressão e temperatura constantes). O acoplamento de temperatura foi feito com o termostato V-rescale utilizando como temperatura de referência 295,15K (22°C) e o acoplamento de pressão foi feito com o barostato de Parrinello-Rhman (PARRINELO; RHAMAN, 1981) utilizando como pressão de referência 1 atm e utilizando o PME (*Particle Mesh Ewald*) para o cálculo eletrostático de longas distâncias (Darden *et al.*, 1993). As simulações foram realizadas em caixas dodecaédricas preenchidas com o modelo de água Tip3P e a carga do sistema foi neutralizada com a adição de íons cloro utilizando o programa Cionize(VMD), que posiciona os contraíons de acordo com o potencial de Coulomb nas redondezas da molécula em pontos de mínima energia. Após o posicionamento de cada íon, o potencial é recalculado e mais íons serão posicionados em resposta a isso, até que o sistema seja equilibrado.

As minimizações de energia foram realizadas através de um protocolo composto por 50.000 passos, utilizando o método *steepest descent*, onde, os 50.000 passos finais utilizaram o controlador DFLEXIBLE para que a minimização incluísse moléculas de água flexíveis. Essa etapa foi seguida por uma etapa de minimização utilizando o método de gradientes conjugados por mais 50.000 passos e uma simulação com restrição de posições por 500.000 passos, utilizando o algoritmo LINCS para descrever as restrições impostas à proteína. A dinâmica da proteína C selvagem e dos mutantes L50S, L81N, I88N e o duplo mutante L81N/I88N foram executadas até um tempo de simulação em torno de 300 ns cada e então foram realizadas análises de estrutura secundária, de RMSD (*Root Mean Square Deviation*, desvio médio quadrático em inglês) com relação ao esqueleto da ligação peptídica, RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*, desvio médio quadrático em inglês) e da estabilidade da estrutura secundária ao longo do tempo. Além disso, foram realizados cálculos de superfície de energia livre, área de interação entre os monômeros, superfície acessível ao solvente, cálculo da função $g(r)$ e prevalência das

ligações hidrogênio ao longo do tempo.

2.2 Cálculo de RMSD e RMSF

Neste trabalho o RMSD foi calculado com base no esqueleto peptídico utilizando como referência a estrutura inicial da simulação de dinâmica molecular, utilizando a equação 1 e o programa *g_rms*, presente no pacote GROMACS (HESS *et al.* 2008). O cálculo de RMSF é feito de forma complementar onde se toma como referência a média das posições ao longo da simulação e então se calcula a flutuação de cada resíduo de aminoácido em relação à sua posição média. O cálculo do RMSF foi realizado utilizando a equação 2 e o programa *g_rmsf*. Para o cálculo do RMSD, será utilizado o esqueleto peptídico da proteína e para o cálculo de RMSF será considerado todos os átomos os resíduos.

2.3 Cálculo de raio de giro

O raio de giro foi calculado pelo programa *g_gyrate* do pacote GROMACS. Essa é uma medida da compactação da proteína ao longo do tempo, uma vez que proteínas mais compactadas apresentam raio de giro menor e proteínas menos compactadas apresentam o oposto.

2.4 Cálculo de estrutura secundária

O cálculo das estruturas secundárias foi feito utilizando o programa *do_dssp* (KABSCH; SANDER, 1983; Joosten e cols, 2010). O programa utiliza os ângulos diedrais ϕ e ψ para monitorar a estrutura secundária da molécula através do tempo. Como a estrutura secundária da proteína é composta de estrutura randômica e α hélice.

2.5 Cálculo da área acessível ao solvente

O cálculo realizado pelo programa *g_sas* mostra a média da área acessível ao solvente total, calculada em função de todos os resíduos aminoácidos da proteína, a qual é composta pela área hidrofóbica, calculada em função apenas dos resíduos hidrofóbicos e, hidrofílica, calculada em função dos resíduos hidrofílicos com o desvio padrão, destacado pela barra de desvio padrão.

2.6 Número de ligações hidrogênio

O cálculo de ligações hidrogênio foi realizado pelo programa *g_hbond* do pacote GROMACS. O cálculo é realizado considerando a distância entre o doador e o receptor de ligações hidrogênio que deve ser menor ou igual a 0,35 nm e seu ângulo que deve ser menor ou igual a 30°. São grupos doadores de ligações hidrogênio, OH e NH e são grupos aceptores de ligações hidrogênio os átomos N e O.

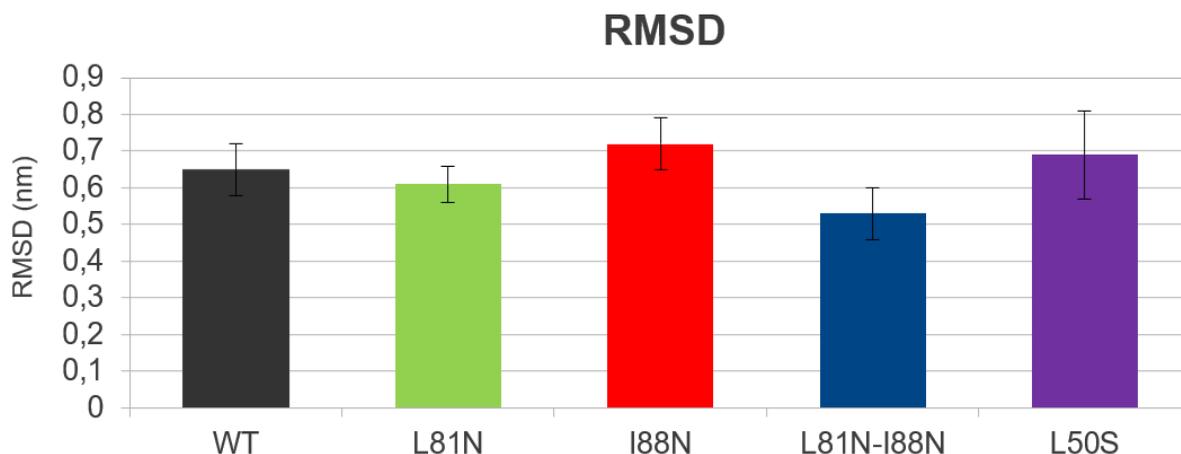
3 RESULTADOS

3.1 Análises de RMSD

Analisando o gráfico de RMSD na Figura 6, pode ser observado que a proteína selvagem apresentou média de RMSD de 6 Å, o duplo mutante da proteína C induziu rigidez superior àquela demonstrada pelos outros mutantes e pela proteína selvagem, mesmo com RMSD variando entre 4,5 e 6 Å, porém, nenhuma variação foi significativa uma vez que a variação de RMSD das proteínas mutantes continuou próxima da variação da proteína selvagem. A proteína com a mutação I88N teve estruturas com RMSD em torno de 0,75 nm, a com a

mutação L81N, em torno de 0,6 nm, a proteína selvagem teve média de RMSD entre as duas, a com a dupla mutação predominantemente estruturas com RMSD próximo a 0,4 nm e 0,5 nm e a com a mutação L50S mais dispersa, com conformação preferencial semelhante à proteína com a mutação L81N.

Figura 6 - RMSD das cinco proteínas, mostrando a diferença de estabilidade entre as proteínas.



Em preto, a proteína C selvagem, verde, o mutante L81N, vermelho, o mutante I88N em azul, o duplo mutante e em roxo o mutante L50S. Em a), RMSD ao longo do tempo, em b) número de estruturas por RMSD e em c), média de RMSD com desvio padrão.

3.2 Raio de giro

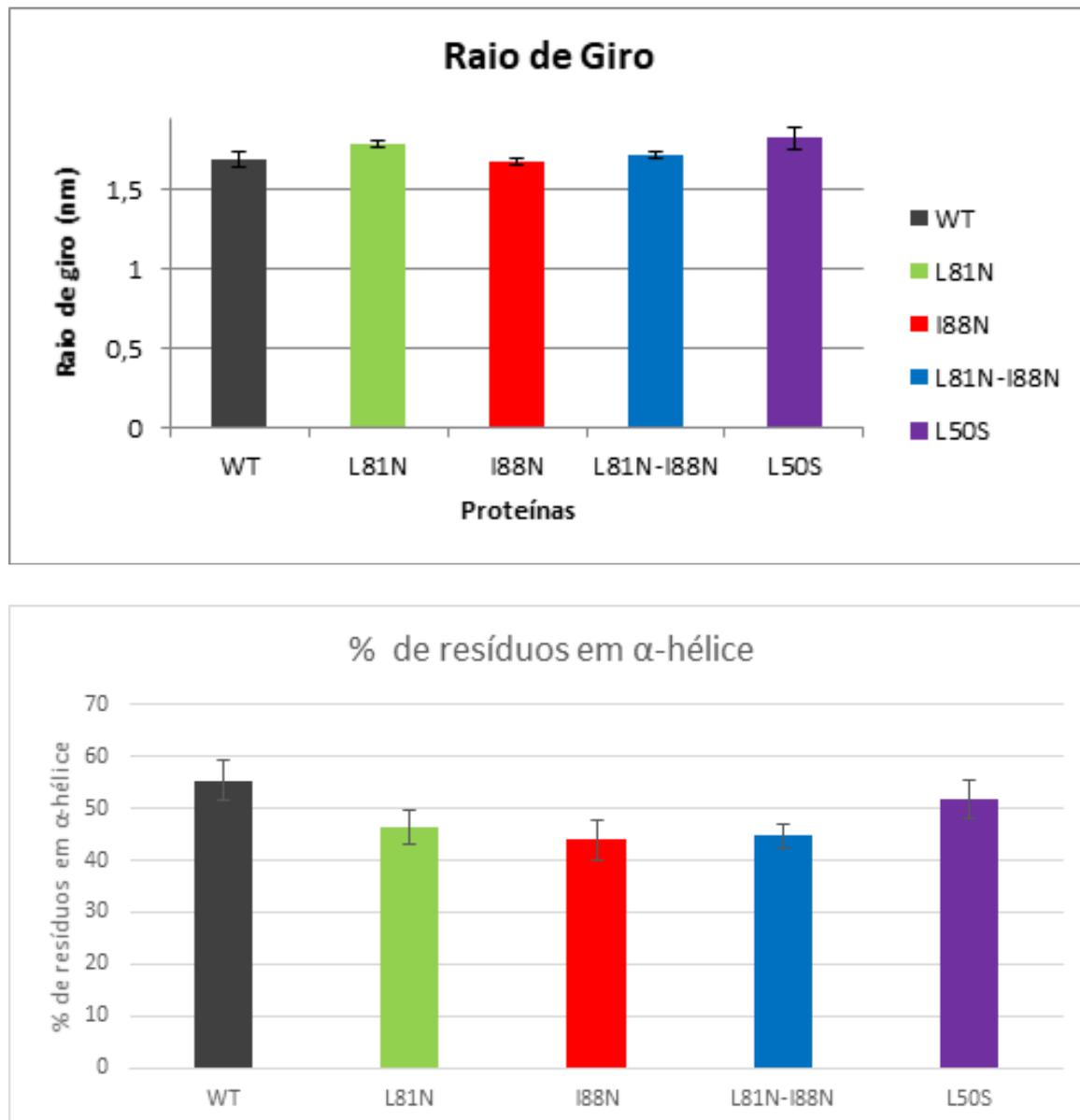
O cálculo de raio de giro é uma ferramenta usada para se inferir a quão compactada se encontra uma molécula, uma vez que moléculas mais compactas apresentam volume menor e conseqüentemente raio de giro menor em relação a uma conformação mais aberta da mesma molécula. Houve variação de raio de giro ao longo do tempo. Todas as proteínas, com exceção da L50S apresentaram estabilização de seu raio de giro. Já a proteína mutante L50S apresentou uma maior flutuação, o que foi consequência da maior mobilidade observada na hélice 1'. Houve variação no valor do raio de giro para a mutação L81N e L50S, que também demonstrou a maior flutuação no raio de giro, a mutação simples I88N e a dupla mutação L81N-I88N apresentaram raio de giro mais próximo daquele demonstrado pela proteína selvagem. Essa flutuação maior no raio de giro da L50S é dada pela maior mobilidade da α -hélice1 e do loop α -hélice1- α -hélice2 como observado no dado de RMSF, mais adiante. Na L81N o raio de giro maior é devido a uma pronta estabilização em uma estrutura com maior volume.

3.3 Estrutura Secundária

A Figura 7 mostra que cada mutante apresentou uma variação significativa em sua estrutura secundária quando comparado com a proteína selvagem. Foi observada variação no conteúdo de α -hélices onde se localizavam as mutações exceto para a proteína mutante L81N que apresentou perda de conteúdo de α -hélice próximo ao resíduo 81 na cadeia B e perda de

estrutura em hélice no C-terminal da hélice 4 da cadeia A. Nas outras proteínas houve mais variação nas hélices adjacentes com a proteína mutante I88N com estabilidade mais próxima à da proteína selvagem, a com a dupla mutação com estabilidade intermediária entre a proteína mutante L81N e I88N e a mutação L50S com perda de estrutura secundária concentrada nas hélices 1 e 3 em ambas as cadeias.

Figura 7 - Variação do conteúdo de α -hélice nas simulações.



a) selvagem, b) mutante L81N, c) I88N, d) L81N-I88N e e) L50S. A barra rosa representa a α -hélice 4, a amarela a α -hélice 3, a verde a α -hélice 2 e a azul a α -hélice 1. f) corresponde à associação entre cada cor e cada tipo de estrutura secundária.

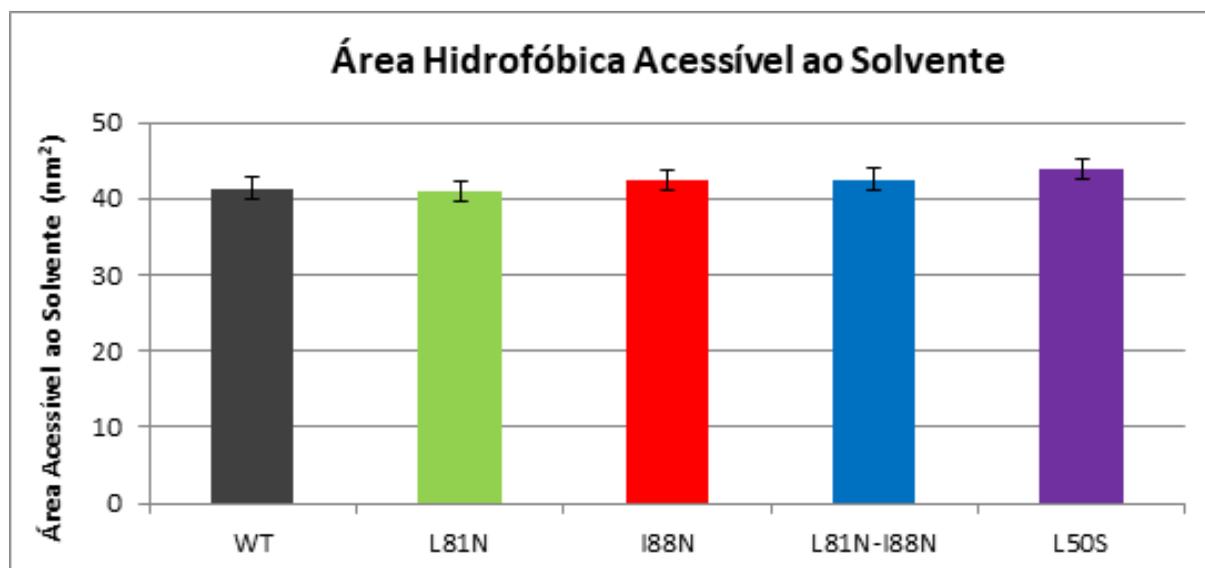
3.4 Superfície Acessível ao Solvente

O cálculo de área da superfície acessível ao solvente mostra na Figura 8 a média da área hidrofóbica, calculada em função apenas dos resíduos hidrofóbicos (Figura 8A) e, hidrofílica

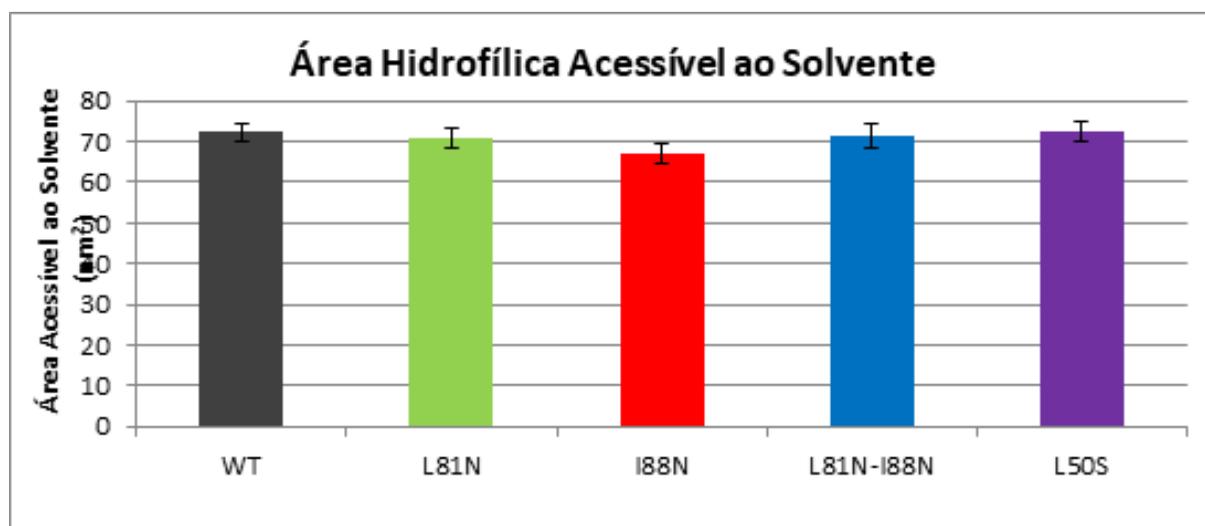
(Figura 8B), calculada em função dos resíduos hidrofílicos. Os dados são apresentados como a variação ao longo do tempo por um histograma com o desvio padrão. O cálculo demonstrou que as proteínas mutantes I88N, L81N-I88N e L50S apresentaram maior área acessível ao solvente hidrofóbica. A princípio não foi observada variação significativa, mas é importante considerar que esse cálculo considera todos os resíduos da proteína, inclusive aqueles que já estão naturalmente expostos ao solvente. Já que a variação da área acessível ao solvente costuma estar intimamente relacionada com a instabilidade da proteína (ONUCHIC; LEVY, 2006), foi realizado então o cálculo da área acessível ao solvente por resíduo, sendo considerados para análise o triptofano (resíduo 69), e os resíduos 50, 81 e 88 em todos os sistemas.

Figura 8 - Área acessível ao solvente das proteínas C selvagem e mutantes.

a)



b)



a) Área acessível ao solvente hidrofóbica, b) área acessível ao solvente hidrofílica e pelos resíduos 50 (roxo), 81 (verde) e 88 (vermelho).

Assim foi possível observar na Figura 8A e B, que houve variação significativa nas áreas acessíveis ao solvente dos resíduos: 50, cadeia A na proteína L81N, triptofano e resíduos 81 e 88 na cadeia A da proteína I88N, resíduos 81 e 88 da cadeia A na proteína L81N-I88N. Na cadeia B não foi observada variação significativa exceto nos resíduos 88 das proteínas I88N e L81N-I88N.

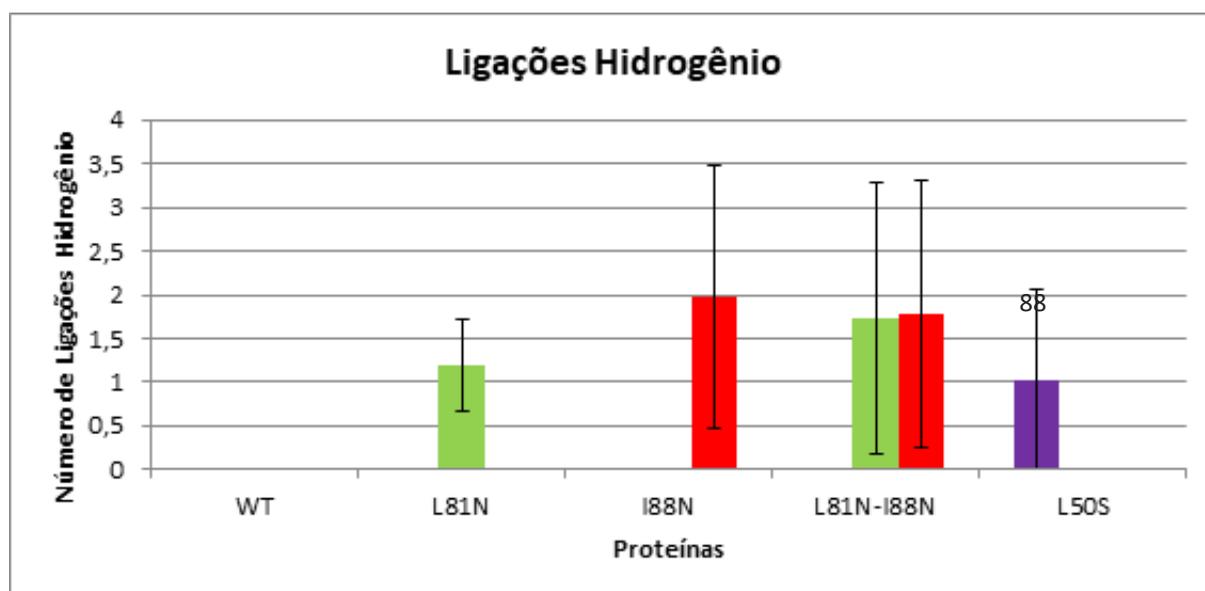
Esses dados concordam com os dados de fluorescência e sugerem uma explicação para a perda da estabilidade dos mutantes. Como a interface de dimerização é hidrofóbica, ao invés de se perder conteúdo de estrutura secundária, as proteínas mutantes conseguem se manter relativamente estáveis, lembrando que a variação do RMSD não é grande, contudo, a estrutura assumida permite maior exposição do sítio hidrofóbico à água.

3.5 Ligações hidrogênio

O cálculo de ligações hidrogênio mostra o quanto cada resíduo interagiu com a água circundante. O dado é apresentado na Figura 9 como gráficos de barras onde, no eixo X encontra-se cada proteína estudada e no eixo y, o número médio de ligações de hidrogênio feitas ao longo da simulação após a estabilização e a barra representa o desvio padrão para cada conjunto de dados. Cada proteína é dividida em três barras representando os três resíduos de interesse. Em roxo o resíduo 50, em verde o resíduo 81 e em vermelho o resíduo 88.

Esse cálculo confirmou que houve entrada de água no *core* hidrofóbico, e interação entre a água e os resíduos mutados. Essa interação é mais observada na mutação L81N-I88N, uma vez que ela possui asparaginas nas posições 81 e 88. A mutação I88N apresentou ligações hidrogênio apenas no resíduo 88, a mutação L81N apenas no resíduo 81 e com menor prevalência e a mutação L50S apenas no resíduo 50 com menor prevalência ainda.

Figura 9 - Média temporal e variação de ligações de hidrogênio para cada proteína.



Em roxo o resíduo 50, em verde o resíduo 81 e em vermelho o resíduo 88.

4. DISCUSSÕES E CONCLUSÃO

A análise de RMSD mostrou que a mutação L50S possui uma variação maior de RMSD, o que também foi observado na análise do raio de giro. As análises de RMSF e a visualização gráfica da trajetória deixam claro a variação conformacional ocorreu devido a uma elevada mobilidade dos resíduos presentes na hélice 1. Isso pode ser explicado pela serina na hélice 2 da proteína mutante L50S que por ser polar perturba a interação dos resíduos hidrofóbicos da fenda hidrofóbica com os resíduos hidrofóbicos da hélice 1, como não ocorre nas proteínas selvagem e mutante I88N. Nesta mutação a entrada de água foi mais acentuada e sua trajetória se mostrou menos estável.

Pode-se propor um mecanismo de interação entre os monômeros e de manutenção da estabilidade do dímero a partir dos resultados obtidos. Como o efeito das mutações simples foi o mesmo, pode se extrapolar-los para a dupla mutação L81N-I88N e sugerir que a perda de estabilidade do dímero pode ter sido influenciada pela entrada de água no cluster hidrofóbico. Essa entrada de água seria motivada pelos resíduos de serina e asparagina que estão localizados no *core* hidrofóbico da proteína. Como esses resíduos possuem afinidade por água, eles forçam um afastamento das hélices 2 e 4, permitindo a entrada de água no *core* hidrofóbico.

Essa entrada de água não desnatura a proteína por si, o tampão para armazenagem delas é inclusive o mesmo, e a estrutura secundária e terciária das proteínas e seus contatos intermoleculares se mantém praticamente inalteradas, mas desestabiliza o dímero alterando a estrutura quaternária mais comumente acessada pela proteína, e sua dinâmica no ambiente, além das conformações de menor energia, que como pode ser visto, são diferentes entre si, tornando-as mais suscetível a agentes caotrópicos como a ureia e a temperatura (FIGUEIRA-MANSUR, 2019).

Como Patkar havia descrito, as mutações L81N, I88N e L81N-I88N em 2007 são comprometedoras para a formação do capsídeo viral. A análise dos resultados aqui mostrados nos leva a concluir que as proteínas mutantes, principalmente as que possuem mutações L81N-I88N, I88N e L50S, perdem estabilidade devido à entrada de solvente em sua interface de dimerização que é hidrofóbica. A caracterização estrutural e dinâmica propiciada pelos nossos resultados ajuda a lançar luz sobre os efeitos da mutação desses resíduos na manutenção da estrutura do dímero. A investigação computacional desses efeitos permite sugerir que as estruturas acessadas pela proteína sob efeito dessas mutações, não permitem a formação de um capsídeo estável, comprometendo a replicação do vírus. Isso aponta para a possibilidade de mapear os grupos químicos envolvidos nesse processo e estabelecer este sítio como alvo potencial para desenho de novos fármacos que impeçam ou desestabilizem a dimerização.

REFERÊNCIAS

CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. (2006) Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis *J. Virol.* **80** 11418-11431.

CONOLLY, M. L. (1983). Solvent-accessible surfaces of proteins and nucleic acids. *Science*, **221**, 709-713.

COLPITS, T. M.; BARTHEL, S.; WANG, P.; FIKRIG, E. (2011) Dengue Virus Capsid Protein Binds Core Histones and

Inhibits Nucleosome Formation in Human Liver Cells. *PLoS ONE* 6(9).

FIBRIANSAH, G.; NG, T.S.; KOSTYUCHENKO, V. A.; LEE, J.; LEE, S.; WANG, J.; LOK, S. M. (2013) Structural Changes in Dengue Virus When Exposed to a Temperature of 37 °C. *J. Virology*. 87 (13) 7585-7592

FIGUEIRA-MANSUR, J.; AGUILERA, E. A.; STOQUE, R. M.; VENTURA, G. T.; MOHANA-BORGES, R. (2019) Mutations in the dimer interfaces of the dengue virus capsid protein affect structural stability and impair RNA-capsid interaction. *Sci Rep* 9, 2829

GUZMAN, M. G.; HALSTEAD, S. B.; ARSTOB, H.; BUCHY, P.; FARRAR, J.; GUBLER, D. J.; HUNSPERGER, E.; KROEGER, A.; MARGOLIS, H. S.; MARTÍNEZ, E.; NATHAN, M. B.; PELEGRINO, J. L.; SIMMONS, C.; YOKSAN, S.; PEELING, R. W. (2010) *Nature Reviews Microbiology* S7-S16

HESS, B.; KUTZNER, C.; VAN DER SPOEL, D.; LINDAHL, E. (2008) *J. Chem. Theory Comput.*, 2008, 4 (3), 435-447.

JESSIE, K.; FONG, M. Y.; DEVI, S.; LAM, S. K.; WONG, K. T. (2004) Localization of Dengue Virus in Naturally Infected Human Tissues, by Immunohistochemistry and *in situ* Hybridization. *J. Infect. Dis.* 8 1411-1418

JONES, C. T.; MA, L.; BURGNER, J. W.; GROESCH, T. D.; POST, C. B.; KUHN, R. J. (2003). Flavivirus Capsid Is a Dimeric Alpha-Helical Protein. *J. Virol.* 77, 7143-7149.

JOOSTEN, R. P.; TE BEEK, T. A. H.; KRIEGER, E.; HEKKELMAN, M. L.; HOOFT R. W. W.; SCHNEIDER, R.; SANDER, C.; VRIEND, G. (2010). A series of PDB related databases for everyday needs. *NAR* 1-9.

KABSCH, W.; SANDER, C. (1983) Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. *Biopolymers* 22 2577-2637.

KUHN, R. J.; ZHANG, W.; ROSSMAN, M. G.; PLETNEV, S. V.; CORVER, J.; LENCHES, E.; JONES, C. T.; MUKHOPADHYAY, S.; CHIPMAN, P. R.; STRAUSS, E. G.; BAKER, T. S.; STRAUSS, J. H. (2002) Structure of Dengue Virus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion. *Cell.* 108 717-725.

LEVY, Y.; ONUCHIC, J. N. (2006) Water mediation in protein folding and molecular recognition. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 35 389-415.

LIMJINAPORN, T.; NETSAWANG, J.; NOISAKRAN, S.; THIEMMECA, S.; WONGWIWAT, W.; SANGKAB, S.; AVIRUTNAN, P.; PUTTIKHUNT, C.; KASINRERK, W.; SRIBURI, R.; SITTISOMBUT, N.; YENCHITSOMANUS, PATTATHAI; MALASIT, P. (2007). Sensitization to Fas-mediated apoptosis by dengue virus capsid protein. *Biochemical and biophysical communications*, 362,334–339.

LINDORF-LARSEN, K.; PIANA, S.; PALMO, K.; MARAGAKIS, P.; KLEPEIS, J. L.; DROR, R. O.; SHAW, D. E. (2010) Improved side-chain torsion potentials for the amber ff99SB protein force field. *Proteins* 78, 1950-1958.

LÓPEZ, C.; GIL, L.; LAZO, L.; MENÉNDEZ, I.; MARCOS, E.; SÁNCHEZ, J.; VALDÉS, I.; FALCÓN, V.; DE LA ROSA, M. C.; MÁRQUEZ, G.; GUILLÉN, G.; HERMIDA, L. (2009) In vitro assembly of nucleocapsid-like particles from purified recombinant capsid protein of dengue-2 virus. 154, 695-698

MA, L.; JONES, C. T.; GROESCH, T. D.; KUHN, R. J.; POST, C. B. (2004). Solution structure of dengue virus capsid protein reveals another fold. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 3414-3419.

MAH-LEE, NG; BHUVANAKANTHAM, R. (2013) West Nile virus and dengue virus capsid proteins negates the antiviral activity of human Sec3 protein through the proteasome pathway *Cellular Microbiology* 1- 19.

MARKOFF, L.; FALGOUT, B.; CHANG, A. (1997). A conserved internal hydrophobic domain mediates the stable membrane integration of the dengue virus capsid protein. *Virology* 233, 105-117.

PERERA, R.; KHUN, R. (2008) Structural proteomics of dengue virus. *Current Opinion on Microbiology* 11 369-377.

PEREIRA, R.M. (2012) Estudo da estabilidade de mutantes da proteína capsídica do vírus da dengue. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ).

RAGHAVAN BHUVANAKANTHAM; MAH-LEE NG (2013). West Nile virus and dengue virus capsid protein negates the antiviral activity of human Sec3 protein through the proteasome pathway. *Cell microbiology*.

RODENHUIS-ZYBERT, I. A.; WILSCHUT, J.; SMIT, J. M. (2010) Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell. Mol. Life Sci.* **67** 2773-2786

SALI, A.; BLUNDELL, T. L. (1993) Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints *J Mol Biol* **234** 779-815

SAMSA, M. M.; MONDOTTE, J. A.; IGLESIAS, N. G.; ASSUNÇÃO-MIRANDA, I.; BARBOSA-LIMA, G.; DA POIAN, A. T.; BOZZA, P. T.; GAMARNIK, A.V. (2009). Dengue vírus capsid protein usurps lipid droplets for viral particle formation. *PLoS Pathogens* 5(10).

SANGIAMBUT, S.; KEELAPANG, P.; AASKOV, J.; PUTTIKHUNT, C.; KASINRERL, W.; MALASIT, P.; SITTISOMBUT, N. (2008). Multiple regions in dengue virus capsid protein contribute to nuclear localization during virus infection. *Journal of General Virology*. **89** 1254-1264.

STIASNY, K.; ALLISON, S. L.; SCHALICH, J.; HEINZ, F. X. (2002) Membrane Interactions of the Tick-Borne Encephalitis Virus Fusion Protein E at Low pH. *J. Virol* **8** 3784-3790

OMS, 2012. Fact sheet N°117. Fonte site da Organização mundial de Saúde obtido em 24/05/2012 (Fonte: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>).

WELSCH, S.; MILLER, S.; ROMERO-BREY, I.; MERZ, A.; BLECK, C. K. E.; WALTHER, P.; FULLER, S. D.; ANTONY, C.; KRJINSE-LOCKER, J.; BARTENSCHLAGER, R. (2009) Composition and the three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites. *Cell Host & Microbe* **5** 365-375

WU, S. J. L.; GROUARD-VOGEL, G.; SUN, W.; MASCOLA, J. R.; BRACHTTEL, E.; PUTVATANA, R.; LOUDER, M.; FILGUEIRA, L.; MAROVICH, M. A.; WONG, H. K.; BLAUVELT, A.; MURPHY, G. S.; ROBB, M. L.; INNES, B. L.; BIRX, D. L.; HAYES, C. G.; FRANKEL, S. S. (2000) *Nature Medicine* **7** 816-820

ZHANG, W.; CHIPMAN, P. R.; CORVER, J.; JOHNSON, P. R.; ZHANG, Y.; MUKHOPADHYAY, S.; BAKER, T. S.; STRAUSS, J. H.; ROSSMAN, M. G.; KUHN, R. J. (2003) Visualization of membrane protein domains by cryo-electron microscopy of dengue virus. *Nature Structural Biology* **10** 907-912.

ZHANG, X.; GE, P.; YU, X.; BRANNAM, J. M.; BI, G.; ZHANG, Q.; SCHEIN, S.; ZHOU, Z. H. Cryo-EM structure of the mature dengue virus at 3.5 Å resolution. (2013) *Nature Structural and Molecular Biology*. **20** 105-111.

STUDIES ON THE EFFECTS OF MUTATIONS L81N, I88N, L81N-I88N AND L50S ON THE CAPSID PROTEIN OF DENGUE VIRUS

ABSTRACT- In this work, molecular dynamics simulations were performed with the mutant proteins L81N, I88N, L81N-I88N, and L50S, in order to understand the effect of these mutations on the structure and stability of these proteins. The dimers formed by proteins containing simple mutations (L50S and I88N) showed less stability when compared to those formed by wild protein C, suggesting an important role of these hydrophobic residues for the stability of the dimer. The results also showed that the mutations allow water to enter the In this work, molecular dynamics simulations were then performed with the mutant proteins L81N, I88N, L81N-I88N, and L50S, in order to understand the effect of these mutations on the structure and stability of proteins. The dimers formed by

proteins containing simple mutations (L50S and I88N) showed less stability when compared to those formed by wild protein C, suggesting an important role of these hydrophobic residues for the stability of the dimer. The results also showed that the mutations allow water to enter the dimer's hydrophobic, but without significantly altering the secondary and tertiary structure of the monomers.

KEYWORDS: Dengue, Capsid protein, Structural stability, Molecular Dynamics

CAPÍTULO 3

TOXOPLASMOSE: OS RISCOS ADICIONAIS DA INFECÇÃO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Tayane dos Santos Silva

lattes.cnpq.br/8114416632070072

Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, Xinguara – PA

Daiane de Oliveira Grieser

lattes.cnpq.br/0564871311578389

Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, Xinguara – PA

Flávio Ferreira da Silva

lattes.cnpq.br/6542688936784008

Centro de Controle de Zoonoses da Município de Marabá- CCZ, Marabá-PA

Eveline Bezerra Souza

lattes.cnpq.br/3387101084207778

Universidade Estadual do Pará- UEPA, Marabá-PA

Priscila da Silva Castro

lattes.cnpq.br/5591239821993143

Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, Marabá – PA

Aline Corrêa de Carvalho

lattes.cnpq.br/4644523302319596

Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, Marabá – PA

Leticia Dias Lima Jedlicka

lattes.cnpq.br/4644523302319596

Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, Marabá – PA

Pedro de Souza Quevedo

lattes.cnpq.br/3580193432738817

Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, Xinguara – PA

RESUMO – Toxoplasmose é uma antroponose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, parasito intracelular obrigatório que tem por hospedeiros definitivos os membros da família *Felidae*. Todavia, também infecta diversos outros animais de sangue quente, correspondendo aos seus hospedeiros intermediários. A enfermidade apresenta caráter cosmopolita, em grande parte devido a capacidade de disseminação e baixa especificidade parasitária. Nesse sentido, estudos epidemiológicos estimam que até 90% da população humana já teve seu sistema imunológico desafiado pelo parasito. Cumpre salientar que, após a infecção o parasito pode se instalar nos tecidos e permanecer latente por toda a vida de seu hospedeiro, podendo ser reativado quando o sistema imunológico apresentar algum comprometimento. Entre os pacientes diagnosticados com Coronavírus-19, é observada uma alta resposta imunológica de linfócitos T, porém essa mesma resposta reflete uma acentuada linfopenia, com a elevação da produção de moléculas regulatórias PD-1 que atuam no apoptose dessas células, evento conhecido como “exaustão dos linfócitos”. Em paralelo, a infecção crônica de *T. gondii* também possui

a particularidade de estimular a expressão de PD-1 e com a exaustão dessas células imunes é possível a reativação da Toxoplasmose. O diagnóstico é feito, primordialmente, com a pesquisa de anticorpos IgM e IgG, que indicam infecção aguda e contato ou infecção crônica, respectivamente. Diante do exposto, é notória a necessidade de investigações sorológicas para busca de infecções ativas por *T. gondii* na população em geral, visto que, embora as campanhas de vacinação contra o Coronavírus-19 avancem ao redor do planeta, seus efeitos deletérios à saúde humana ainda não são totalmente compreendidos e, infecções mistas com o protozoário não devem ser descartadas ou negligenciadas.

PALAVRAS-CHAVE: Toxoplasmose, imunossupressão, *Toxoplasma gondii*.

1. INTRODUÇÃO

Toxoplasmose é uma antropozoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), parasito intracelular obrigatório e única espécie do gênero (Quadro 1). Tem por hospedeiros definitivos os felídeos, e por isso é muito conhecida como “doença de gato”. Todavia também infecta diversos outros animais de sangue quente, incluindo seres humanos, que atuam como hospedeiros intermediários, em razão dessa característica se constitui como uma zoonose de distribuição mundial (NEVES, 2005; TAYLOR, 2017).

Quadro 1 - Taxonomia do protozoário *Toxoplasma gondii*

Reino	Filo	Classe	Família	Gênero	Espécie
Protozoa	Apicomplexa	Conoidasida		<i>Toxoplasma</i>	<i>gondii</i>

Fonte: TAYLOR (2017)

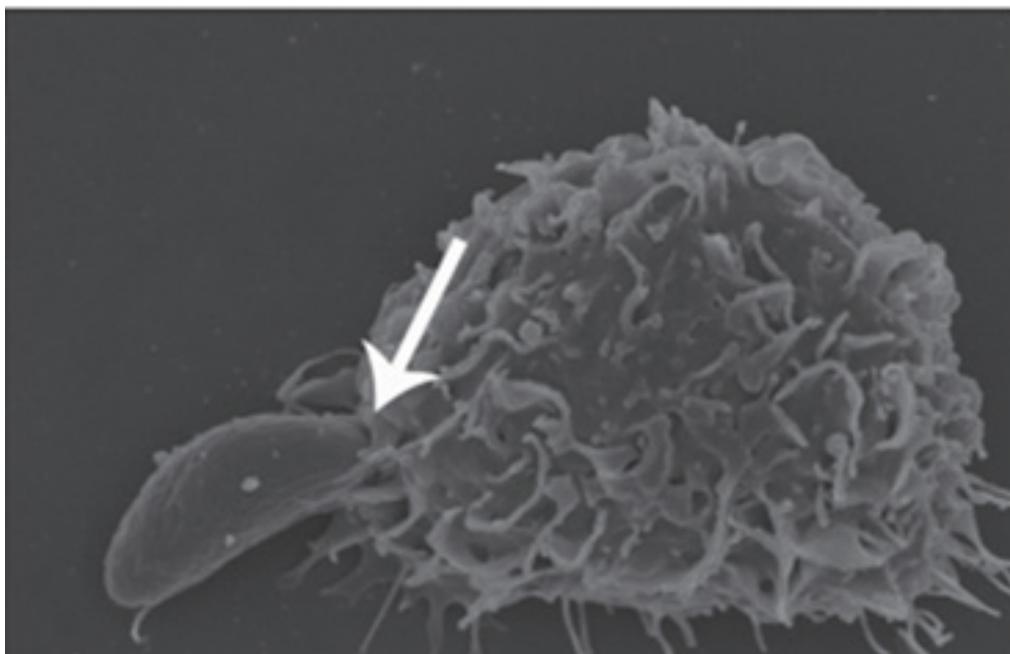
Toxoplasma, do grego *toxon* forma de arco e *plasma*, para corpo, foi a denominação proposta por Nicolle e Manceaux em 1909, ao se depararem com uma infecção fatal em roedores africanos *gundi*. A nomenclatura foi escolhida devido à morfologia do parasito ser semelhante a uma meia lua (BELFORT JUNIOR, 2014).

2. EPIDEMIOLOGIA

O protozoário *T. gondii* possui três apresentações morfológicas com capacidade infectante. A primeira é denominada esporozoíta, que são estruturas contidas no interior de oocistos esporulados no ambiente. A segunda forma de apresentação do protozoário é denominada taquizoíta, caracterizada pela rápida multiplicação, capacidade de invadir células nucleadas, principalmente macrófagos (Figura 1) do organismo do hospedeiro. Os taquizoítas se reproduzem no interior do vacúolo parasitóforo sendo liberados através do rompimento da célula. Após a ruptura da célula que o alberga, os taquizoítas invadem outras células e continuam sua multiplicação por endodiogenia. Os taquizoítas são responsáveis pelo desencadeamento da resposta inflamatória no organismo, indicando infecção em fase aguda. A última forma de apresentação de *T. gondii* é denominada bradizoíta. Esta forma é encontrada no interior dos cistos teciduais, se multiplica lentamente, podendo um cisto abrigar dezenas de bradizoítas.

Os cistos teciduais contendo bradizoítas podem estar presentes em diversos tecidos, porém são bastante observados em tecido neural, muscular esquelético e retina. Quando íntegro, o cisto não costuma apresentar maiores repercussões ao organismo do hospedeiro, porém ao ser rompido desencadeia reações inflamatórias com intensa mobilização do sistema imune (NARDI JUNIOR, 2012).

Figura 1 - Eletromicrografia de taquizoíta adentrando (seta) célula hospedeira.



Fonte: BELFORT JUNIOR (2014)

Apesar de taquizoítas e bradizoítas não serem liberados no ambiente, como os oocistos, estas são formas importantes na disseminação da infecção, quando outros animais, incluindo humanos, consomem carne contendo cistos teciduais. Dessa forma, a disseminação de *T. gondii* não está apenas relacionada aos felídeos jovens, mas também as demais espécies hospedeiras do protozoário. De modo que, no perímetro urbano, os gatos estão majoritariamente participativos no ciclo e disseminação, e os demais hospedeiros e felídeos silvestres, na propagação não urbana da infecção pelos protozoários do filo *Apicomplexa*.

Devido às diversas maneiras de disseminação do protozoário *T. gondii*, essa infecção se tornou cosmopolita, com um senso comum entre a comunidade científica de cerca de um terço da população global infectada. No entanto, em virtude das infecções majoritariamente assintomáticas, as estimativas referentes aos infectados em determinadas populações são imprecisas. Ainda assim, em algumas situações, é admitido que até 90% dos indivíduos da população esteja contaminado, com variações devido a particularidades regionais dos povos, como os hábitos alimentares, nível de saneamento básico e a parcela da população com acesso a esse saneamento (NARDI JUNIOR, 2012; LOPES, 2012).

No Brasil, já foram descritos diversos surtos de toxoplasmose, como o de Santa Izabel do Ivaí no Paraná em 2002, apontado pela literatura como o maior mundialmente conhecido até o seu relato. Na ocasião foram registrados 426 casos, cuja fonte de infecção foi a contaminação do reservatório de água da cidade por oocistos presentes em fezes de gatos (DIAS, 2005).

A marca de maior surto de toxoplasmose já registrado no mundo, de Santa Izabel do Ivaí permaneceu inatingível até o ano 2018. Neste ano, ocorreu um surto com 931 casos confirmados no município de Santa Maria, Rio Grande do Sul, dentre os infectados 143 eram gestantes, o que resultou em 20 recém-nascidos com toxoplasmose congênita e 10 abortos devido infecção toxoplásmica (PICCINI, 2021).

Um surto com grande número de casos de toxoplasmose fora da região sul do Brasil ocorreu em Anápolis-GO, onde se registrou 168 casos, a fonte identificada foi a ingestão de quibe cru, cuja carne estava contaminada com cistos de *T. gondii*. No sul do Brasil, no município de Erechim-RS, a manifestação da toxoplasmose ocular já é considerada endêmica, demonstrando uma diferente configuração de enfermidade em uma comunidade (LOPES, 2012).

Outro surto relatado com muitos infectados ocorreu em Greater Victoria, no Canadá, onde 100 pessoas das mais variadas faixas etárias demonstraram sintomas de toxoplasmose de fase aguda (linfadenopatia e retinite). A pesquisa da fonte de infecção revelou que o reservatório municipal de água havia sido contaminado, pois alguns felídeos conseguiam acessá-lo, aliado a um sistema de limpeza de tubulações insuficiente (DIAS, 2005).

Devido às diversas maneiras de veiculação de *T. gondii* como solo, água e alimentos, o protozoário afeta grande parte da população mundial, dentre humanos e animais. Porém, em decorrência da grande quantidade de indivíduos infectados assintomáticos, é difícil precisar a abrangência de contaminação desse parasita. Apesar de compreendermos que *T. gondii* se faz presente em todas as regiões do globo, os danos à saúde humana e animal possivelmente ainda são subnotificados.

3. CICLO BIOLÓGICO

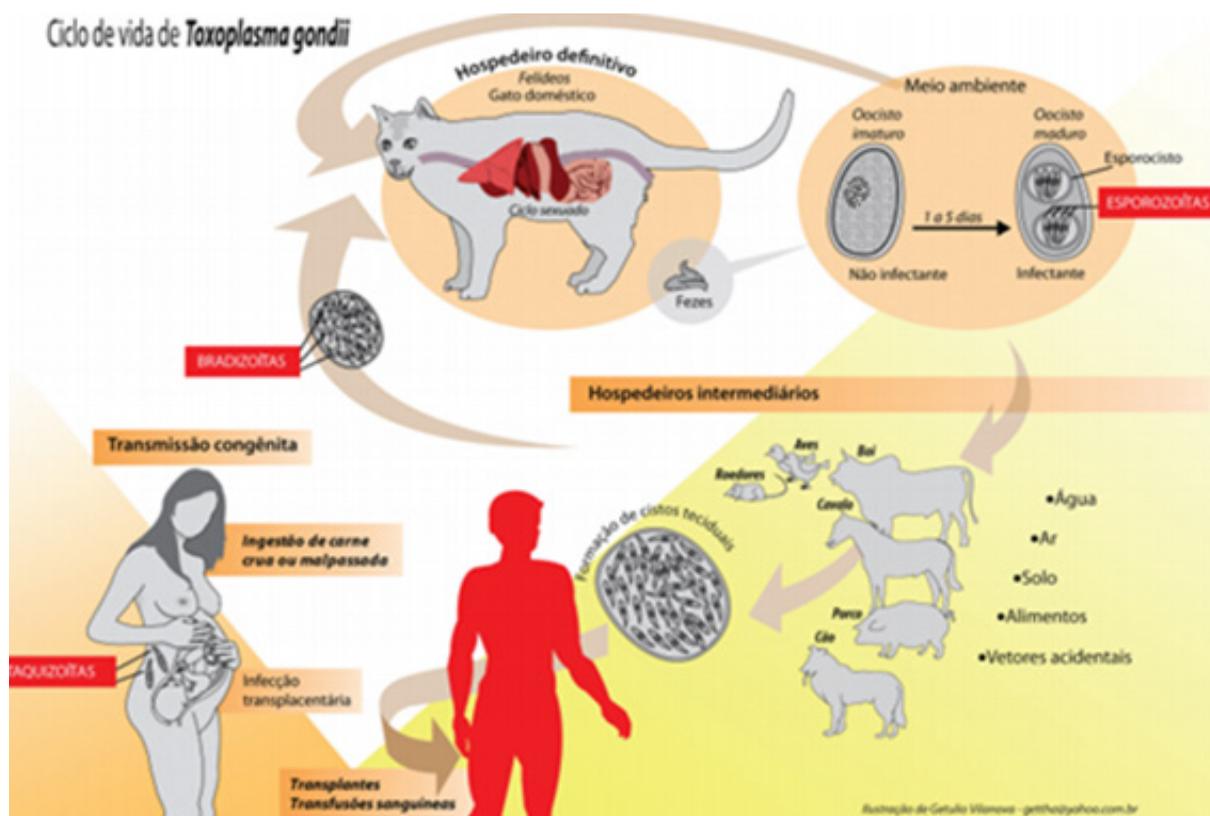
O ciclo deste parasito compreende as fases de reprodução assexuada, reprodução sexuada e esporulação. O ciclo sexuado ocorre somente no hospedeiro definitivo. A transmissão ocorre através da ingestão de oocistos presentes nas fezes dos gatos infectados, que podem contaminar água e alimentos, cistos na carne de animais contaminados (transmissão horizontal) ou por via transplacentária (transmissão vertical).

Na primeira situação, o hospedeiro é infectado ao ingerir de forma acidental o oocisto (quando esporulado, forma infectante), que no intestino delgado libera os esporocistos. Através da ação da bile e tripsina, esporozoítas são ativados e abandonam o esporocisto. Livres, os esporozoítas invadem as células do epitélio intestinal, e no interior dessa célula se desenvolvem como trofozoítas que se multiplica dando origem aos merontes (também chamado de esquizonte) constituído por merozoítas. Para que os merozoítos sejam liberados da célula hospedeira há a necessidade de ruptura tanto dela quando dos merontes. Soltos no lúmen os merozoítas partem para invadir outras células, podendo seguir para outras partes do organismo, como linfonodos e músculos e repetir sua proliferação e ruptura celular, esses eventos correspondem a reprodução assexuada do ciclo (NEVES, 2005).

Em felídeos (hospedeiros definitivos), o ciclo continua partindo para a fase sexuada. Nesta situação, a merogonia citada anteriormente, dá origem a microgametócitos (masculinos) e macrogametócitos (femininos), ambos adentram enterócitos, com o diferencial de os macrogametócitos se expandirem e permanecerem uninucleados no interior da célula e os microgametócitos se multiplicam e adquirem flagelos. Em um segundo momento os microgametócitos deixam a célula e partem em busca do macrogametócito. Fundidos, os núcleos dos microgametócitos e macrogametócitos dão origem ao zigoto, posteriormente se forma uma parede cística ao redor externa, o que muda sua denominação para oocisto (não esporulado), que é liberado junto com as fezes do hospedeiro definitivo. Os gatos podem permanecer por cerca de 1 mês liberando oocistos no ambiente (TAYLOR, 2017).

A esporulação acontece no ambiente, esse processo pode levar até 4 dias para ser concluído, onde o oocisto ao encontrar condições favoráveis como temperatura por volta de 27º C, local bem oxigenado e úmido, consegue realizar a divisão de seu núcleo e massa protoplasmática, que originam o esporoblasto, uma parede refringente se forma (esporocisto) e de origem protoplasmática surgem os esporozoítas com formato alongado, lembrando bananas, que se mantêm viáveis por até 18 meses (NEVES, 2005; REY, 2010; TAYLOR, 2017). O ciclo biológico de *T. gondii* pode ser melhor compreendido através da representação na figura 2.

Figura 2 - Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*



Fonte: BELFORT JUNIOR (2014)

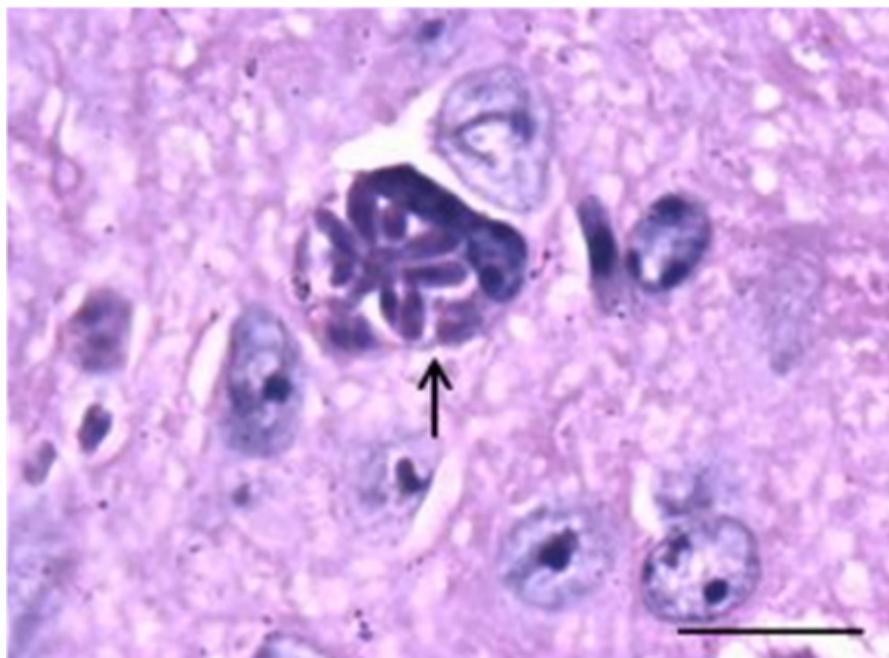
4. PATOGENIA

Seres humanos podem se contaminar por diversas maneiras, através do consumo de água ou alimentos contaminados com oocistos esporulados, consumo de carne malcozida contendo cistos teciduais de *T. gondii*, por via transplacentária e ainda, porém menos usual, por transfusão de sangue e transplante de órgãos.

No organismo, esse parasito pode se instalar em diferentes tecidos corporais, podendo se alojar em músculos, tanto esquelético quanto cardíaco, olhos e cérebro também são locais de sua predileção. Um ponto importante a se destacar é a capacidade dos cistos teciduais em permanecer durante a vida de seu hospedeiro. Em indivíduos hígidos a infecção segue o curso assintomático, em alguns casos pode se apresentar com sintomas similares a uma gripe (CDC, 2021).

Os indivíduos com algum grau de comprometimento do sistema imune costumam desenvolver complicações decorrentes da infecção como febre, náuseas, convulsões, danos oculares, retinocoroidite, podendo evoluir para perda da visão e encefalite toxoplasmática (Figura 3). Estas condições estão particularmente associadas aos soropositivos para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), devido a uma reativação da infecção crônica pelo protozoário.

Figura 3 - Lâmina histológica de tecido neural com presença de *T. gondii* (seta)



Fonte: PINHEIRO (2014)

Mulheres primoinfectadas (primeiro contato com o parasito) durante período gestacional, tem sérias chances de transmitir o protozoário ao bebê. A possibilidade de transmissão aumenta de acordo com o período gestacional, até a 13ª semana a taxa é de

6%, se acontecer por volta de até a 36ª semana sobe para até 72%, e sendo assim, o feto em desenvolvimento pode sofrer com as sequelas advindas da toxoplasmose congênita (NEVES, 2005)

As implicações dessa infecção no feto são dramáticas e a gama de manifestações inclui hidrocefalia, microcefalia ou até mesmo natimorte. Crianças congenitamente infectadas e assintomáticas podem desenvolver sinais tardiamente, principalmente a retinocoroidite que causa inflamação seguida de cicatrizes e, os sinais relacionados são visão embaçada, dores oculares e fotossensibilidade. Lesões progressivas ocasionam a perda da visão, em razão disso se faz de extrema importância o acompanhamento das gestantes e a realização de exames sorológicos para verificação de infecção aguda (AVELAR, 2013; CDC, 2021).

Cumprido salientar que os danos ao feto são inversamente proporcionais ao período gestacional em que a mulher se infecta, ou seja, infecções no primeiro terço gestacional tendem a ser mais devastadoras e infecções ocorridas no terço final da gestação são consideradas menos danosas à criança (AVELAR, 2013)

5. REATIVAÇÃO DA TOXOPLASMOSE

O tempo de incubação do parasito é bastante versátil, cerca de 10 a 23 dias em casos de ingestão de bradizoítas, e por volta de 5 a 20 dias quando a infecção ocorre por oocistos. Todavia após a infecção, o parasito pode se instalar nos tecidos muscular esquelético, cardíaco, ocular e/ou nervoso, e permanecer latente por toda a vida de seu hospedeiro, podendo ser reativado quando o sistema imunológico apresentar alguma baixa, como por exemplo devido ao sedentarismo e a exposição ao estresse crônico, onde o indivíduo sofre com a ação ou exposição ao agente estressor por semanas, meses ou mais. Nestes casos ocorre uma resposta do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) com liberação de glicocorticóides e esses podem provocar imunossupressão (PAGLIARONE, 2009; LOVISON, 2017).

Dentre as medidas de enfrentamento ao SARS-CoV-2, popularmente conhecido como Coronavírus-19 ou ainda Covid-19, foi recomendado o isolamento social em diversos países, o que levou a população a se manter dentro de casa, distante de familiares, amigos, sem interações presenciais. Em meio a pandemia causada por um vírus, cuja doença ainda não possui tratamento efetivo descrito, reconhecidamente ocorreram situações geradoras de estresse a seres humanos e até mesmo para outros animais. Como mencionado anteriormente, o estresse pode causar uma imunossupressão, totalmente indesejada no momento, e que pode ser a porta de entrada para infecções, ou ainda, promover a reativação de infecções incubadas, dentre elas a reativação de bradizoítas encistados de *T. gondii* (MIRANDA, 2021).

É notório entre indivíduos acometidos por Covid-19 a diversidade de sintomas, essa variedade em muito se relaciona ao estado em que se encontra o sistema imune dessas pessoas. De modo que, é possível que infectados não apresentem sintomas, enquanto outros manifestam febre, fadiga, perda total ou parcial de olfato e paladar, conhecidas por anosmia e disgeusia, respectivamente, além de dispnéia (dificuldade respiratória), dores corporais, como dor no peito e nas articulações, memória e atenção prejudicadas e, esses sintomas podem permanecer por um longo período, o que caracteriza o chamado Covid-19 longo. Uma observação pertinente entre a infecção por Covid-19 e a toxoplasmose é que a existência de um quadro pode agravar o outro, ou seja, pacientes com toxoplasmose podem ter manifestações mais graves quando infectados por Covid-19, sendo a situação contrária uma possibilidade

não menos preocupante, devido muitos indivíduos desconhecerem seu histórico de contato com *T. gondii* (ROE, 2021).

Entre os pacientes com Covid-19, é observado uma alta resposta imunológica advinda de linfócitos T, principalmente TCD8+, porém essa mesma resposta se transforma em uma acentuada linfopenia (característica comumente vista entre pacientes com infecção em curso) uma vez que a ativação intensa dessas células imunes gera uma resposta contrária do organismo, com a elevação da expressão de moléculas PD-1, que trabalham na apoptose dessas células, um mecanismo de morte celular programada, também conhecido como “exaustão dos linfócitos”. A infecção crônica de *T. gondii* também possui a particularidade de estimular a produção de PD-1, e com a exaustão dessas células imunes é possível a reativação da Toxoplasmose, e em casos de pacientes com Covid-19 há piora do quadro, devido a principal linha de defesa ser mediada pelos linfócitos T (SHARAF-EL-DENN, 2021).

Em pacientes com SIDA, a reativação da toxoplasmose geralmente ocorre quando o paciente apresenta contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/mm³, sendo a neurotoxoplasmose principal manifestação, possuindo sinais de aspecto focal e não focal, os primeiros estão associados a área cerebral lesada, já os aspectos não focais retratados são febre, cefaléia, letargia, confusão mental, alterações de consciência e por vezes coma, ocasionados pelos abscessos cerebrais contendo *T. gondii* (MARCHIOTTI, 2017).

Para atingir as estruturas oculares, o parasito segue por via hematogênica na forma livre de taquizoítos ou ocupando o interior de células imunitárias, como os macrófagos, temporariamente sequestrados para o interior dos capilares da retina, no caso da infecção adquirida. Na infecção congênita ou transmissão vertical, o protozoário, presente no organismo materno, por via transplacentária alcança o bebê. Nessas situações pode ser possível observar ao nascimento retinocoroidite cicatricial. Em infecções intrauterinas ocorridas no terço final da gestação, geralmente o bebê não apresenta sinais oculares, porém as desenvolve posteriormente, geralmente nas primeiras décadas de vida, devido infecção aguda ou mesmo uma reativação. A toxoplasmose ocular adquirida é a mais comum, seus sinais podem vir a surgir tempos após a infecção ou em conjunto com outras manifestações sistêmicas (GILBERT et al., 2008; TEDESCO et al., 2007; VALLOCHI et al., 2002).

No globo ocular a aparição de *T. gondii* desencadeia resposta imune tanto celular quanto humoral, que leva a formação de cistos do parasito e danos na retina, a retinocoroidite. Quando os cistos se rompem, ocorre um processo de necrose granulomatosa devido a resposta inflamatória que se instaura. A toxoplasmose ocular é bem conhecida por sua recidividade, que pode ser devido a diversos fatores, dentre eles a ruptura de cistos presentes na retina, hipersensibilidade do organismo ao antígeno toxoplásmico, e devido a reinfeção. Além do mais, danos oculares são maiores em indivíduos que se infectaram por via congênita, quando comparados aos que adquiriram toxoplasmose na vida pós-uterina (CARVALHO et al., 2010; TEODORO, 2020).

6. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da toxoplasmose é feito, primordialmente, com a pesquisa de anticorpos IgM e IgG, que indicam infecção aguda, e contato ou infecção crônica, respectivamente. Para gestantes os exames laboratoriais são solicitados logo após a primeira consulta do pré-natal, juntamente com hemograma, glicemia em jejum, tipagem sanguínea, as sorologias para HIV,

Hepatite B, Toxoplasmose, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) para pesquisa de Sífilis e exame de urina. Os exames pré-natais são guias cruciais para a equipe de saúde que acompanha a gestação pois direcionam e avaliam a saúde de ambos, mãe e filho (AVELAR, 2013).

O tratamento para pessoas anteriormente saudáveis, pode ser feito com uso de pirimetamina, ácido fólico e sulfadiazina. Gestantes e seus bebês podem receber o tratamento, contudo a eficácia não é garantida uma vez que o parasito pode não ser completamente eliminado, devido estar em locais inacessíveis à ação dos fármacos utilizados. No caso de pessoas imunocomprometidas, como pacientes com SIDA, é possível que precisem fazer uso contínuo da medicação para evitar as complicações da infecção, todavia os efeitos adversos dos medicamentos podem ser um fator dificultante da adesão levando os pacientes a desistir da continuidade do tratamento farmacológico (CDC, 2021).

7. MEDIDAS PROFILÁTICAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão das vias de transmissão de *T. gondii*, serem fecal-oral, incluindo nessa via veiculação por água e alimentos contaminados por oocistos e cistos teciduais, e congênita, passando da mãe para o filho, as medidas para se evitar a infecção são variadas.

A higiene constitui-se como a principal medida, higiene adequada das mãos, lavagem dos alimentos e limpeza diária da caixa de areia de gatos. É interessante pontuar que gestantes e indivíduos sabidamente imunossuprimidos devem evitar realizar a limpeza da caixa de areia dos gatos, delegando a outrem esse tipo de tarefa. Manter sempre o asseio do ambiente em que os animais vivem, também entra no combate a disseminação do parasito. No preparo dos alimentos, evitar o consumo de carne malpassada, o ideal é que durante o cozimento o interior da carne alcance temperatura de 66º C. No caso de armazenamento de carne utilizando baixas temperaturas, a faixa de -12ºC possui capacidade de inviabilizar cistos tissulares. Para animais em geral, é imprescindível que se conheça a procedência dos alimentos, bem como não fornecer carne ou outros alimentos crus ou malcozidos. Para gatos domésticos a ração deve ser a alimentação de primeira escolha, pois já é elaborada de maneira que os nutrientes necessários sejam equilibradamente recebidos pelo organismo do animal, isso vale também para os demais animais como cães (BELFORT JUNIOR, 2014).

Ponderando sobre o potencial de agravo que *T. gondii* possui no organismo de seus hospedeiros, e as dificuldades de permanecer com o tratamento farmacológico devido às reações adversas, é imprescindível que as medidas profiláticas sejam adotadas como parte do cotidiano de todos, a vigilância na limpeza do ambiente domiciliar e de alimentos, é uma ação simples e básica que pode ser o fator determinante na não infecção pelo parasito e na descontinuação do ciclo.

Ademais, em situações como a experimentada pela humanidade durante a pandemia de Covid-19, fatores psicológicos imunossupressores tendem a contribuir para a reativação de infecções latentes por *T. gondii*. Cumpre salientar a possibilidade de infecções simultâneas pelo protozoário e pelo vírus que possivelmente configurariam quadros clínicos preocupantes e potencialmente graves. Diante das peculiaridades do ciclo biológico do parasito, com elevada capacidade de dispersão entre os mais diversos ambientes, cabe a observação e alerta quanto a esta zoonose, principalmente em um ambiente global de crise sanitária como o protagonizado pelo Covid-19.

REFERÊNCIAS

- AVELAR, J. B. **Toxoplasmose crônica em gestantes: Avaliação da prevalência, fatores de risco e acompanhamento de um grupo de recém-nascidos em Goiânia - Goiás.** 2013. 105 p. Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.
- BELFORT JUNIOR, W. S. R. et al. (2014). **Toxoplasma & Toxoplasma gondii.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.
- CARVALHO, A. C. et al. (2009). Investigação eletrofisiológica multifocal de sujeitos com toxoplasmose ocular. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v.23, p.10 - 18, 2009.
- CENTERS for Disease Control and Prevention (CDC). **Toxoplasmose.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/>>. Acesso em: 25 ago. 2021.
- GILBERT, R. E. et al. (2008). Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 8, p. 277 – 284, 2008.
- LOVISON, R.; RODRIGUES, R. M. (2017). Incidência e Prevalência da Toxoplasmose na Região Sul do Brasil: Revisão Bibliográfica. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, Santa Catarina, v. 10, n. 3, p. 61-75, 2017.
- MARCHIOTTI, M. C. et al. (2017). Ativação de Neurotoxoplasmose com TCD4 Elevado. **Uningá Review**, v. 29, n. 3, p.78-80, 2017.
- MIRANDA, G. B. S. **Fatores associados ao estresse em Isolamento Social durante a Pandemia de Covid-19.** 2021. 74 p. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas) - Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.
- NARDI JUNIOR, G. de. et al. (2012). Toxoplasmose: aspectos de saúde pública e importância ao agronegócio. **Tékne e Lógos**, v, 3, n.1, p. 29-46, 2012.
- NEVES, D. P; MELO, A. L; LINARDI, P. M; VITOR, R. W. A. (2005). **Parasitologia Humana.** 11 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. 499p.
- PAGLIARONE, A. C.; SFORCIN, J. M. (2009). Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. **Biosaúde**, v. 11, n. 1, p. 57-90, 2009.
- PICCINI, J. D. **Toxoplasmose Congênita: Seguimento do Primeiro Ano de Vida de Lactentes Provenientes do Surto na Cidade de Santa Maria - RS em 2018.** 2021. 61 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2021.
- PINHEIRO, B. **Toxoplasmose Congênita Humana: Caracterização das Cepas de Toxoplasma gondii em Linhagens Isogênicas de camundongos.** 2014. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) - Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.
- REY, L. (2010). **Bases da Parasitologia Médica.** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010. 427 p.
- ROE, K. (2021). The Symptoms and Clinica Mnfifestations Observed in Covid-19 Patients/Long Covid-19 Symptons that Parallel *Toxoplasma gondii* Infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 16, p. 513-516, 2021.
- SHARAF-EL-DEEN, S. A. et al. (2021). *Toxoplasma gondii* as a possible risk factor for Covid-19 severity: a case control study. **Egyptian Journal of Medical Microbiology**, v. 30, n. 2, p. 125-132, 2021.
- TAYLOR, M. A; COOP, R. L; WALL, R. L. (2017). **Parasitologia veterinária.** 4. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 3789 p.
- TEDESCO, R. C. et al. (2007). Ocular toxoplasmosis signs in mice embryo. **Micron**, v. 38, n. 7, p. 729 – 733, 2007.
- TEODORO, L. **Análise da Expressão Gênica dos Receptores TLR2, TLR4 e TLR9 e da Produção de Citocinas Pró e Anti-inflamatórias em Pacientes com Toxoplasmose Ocular Cicatricial Reativada.** 2020. 71 p. Dissertação

(Mestrado em Cirurgia e Medicina Translacional) - Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

VALLOCHI, A. L. et al. (2002). Ocular toxoplasmosis: more than just what meets the eye. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 55, n. 4, p. 324 – 328, 2002.

TOXOPLASMOSIS: THE ADDITIONAL RISKS OF INFECTION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

ABSTRACT – Toxoplasmosis is an anthrozoosis caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, an obligatory intracellular parasite whose definitive hosts are members of the Felidae family. However, it also infects several other warm-blooded animals, corresponding to its intermediate hosts. The disease has a cosmopolitan character, largely due to its ability to spread and low parasite specificity. In this sense, epidemiological studies estimate that up to 90% of the human population has already had their immune system challenged by the parasite. It should be noted that, after infection, the parasite can install itself in tissues and remain latent throughout the life of its host, and it can be reactivated when the immune system presents some compromise. Among patients diagnosed with Coronavirus-19, a high immune response of T lymphocytes is observed, but this same response reflects a marked lymphopenia, with increased production of PD-1 regulatory molecules that act in the apoptosis of these cells, an event known as “ lymphocyte exhaustion”. In parallel, the chronic infection of *T. gondii* also has the particularity of stimulating the expression of PD-1 and with the exhaustion of these immune cells, the reactivation of Toxoplasmosis is possible. Diagnosis is primarily made by searching for IgM and IgG antibodies, which indicate acute infection and contact or chronic infection, respectively. Given the above, the need for serological investigations to search for active infections by *T. gondii* in the general population is evident, since, although vaccination campaigns against Coronavirus-19 are advancing around the planet, its harmful effects on human health are not yet fully understood and mixed infections with the protozoan should not be ruled out or neglected.

KEYWORDS: Toxoplasmosis, immunosuppression, *Toxoplasma gondii*.

CAPÍTULO 4

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE BDNF E COMPORTAMENTOS DE DOR EM PACIENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Débora Biffi

Univ. Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
lattes.cnpq.br/1629919380033026

Silvia Regina Rios Vieira

Univ. Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
lattes.cnpq.br/7663083959901309

Cristini Klein

Univ. Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS
lattes.cnpq.br/0182154829483384

RESUMO – O presente estudo visa verificar a relação entre níveis de BDNF (*brain-derived neurotrophic fator*) e dor em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). O estudo de corte prospectivo foi utilizado para aplicar as escalas CPOT e BPS em um grupo de 166 pacientes não verbais, adultos, médico-cirúrgicos, em uma UTI. Dois enfermeiros treinados utilizaram as versões em português do Brasil do CPOT e do BPS nas seguintes avaliações: a) repouso no início; b) após SNSPA com pressão de 14 kgf / cm²; c) durante o giro; e d) 15 minutos após o giro. A coleta de material sanguíneo para mensuração de níveis de BDNF foi realizada após algometria. Dentre os 166 participantes, as mulheres obtiveram resultados inferiores no CPOT ($p=0,033$) e no BPS ($p=0,033$), e superiores no limiar da dor ($p=0,010$), se comparadas aos homens. Houve relações positivas do Tolerância CPOT

Total e CPOT Expressão Facial com a idade, além de correlações do Tolerância CPOT Total e BPS Total com a Escala de Glasgow (EC). A EC e o sexo foram associados ($R^2=19,2-54,5\%$) com o escore de *Standart Pain Stimulus* (SPS) CPOT, do SPS BPS e do limiar da dor. Apesar de todos os esforços os níveis de BDNF não apresentaram relações de significância neste estudo. A utilização das escalas CPOT e BPS é satisfatória para a avaliação de pacientes em UTI. Os níveis de BDNF, no entanto, não foram relacionados a estímulos dolorosos e, por isso, são necessários mais estudos sobre o tema.

PALAVRAS-CHAVE: Unidade de terapia intensiva, Mensuração da dor, Fator neurotrófico derivado do cérebro.

1 INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, que se encontra relacionada a lesões potenciais ou reais. Tais experiências existem desde os primórdios da humanidade, no entanto sua definição sofre alterações significativas até os dias de hoje. Na atualidade, a dor tende a ser compreendida como um fenômeno multidimensional que engloba aspectos fisiológicos, sensoriais, afetivos e cognitivos.⁽¹⁾

Ao considerarmos a dor uma

experiência única e multifacetada de cada indivíduo, a assistência à saúde torna-se complexa e indispensável. Portanto, as Unidades de Terapia Intensiva (UTI), que recebem pacientes críticos com necessidade de assistência especializada e de acompanhamento constante, são alvos de estudos sobre a dor.⁽²⁾ Nas UTIs, o aparecimento da dor provoca aumento significativo do desconforto e, sucessivamente, o paciente acometido por um estado crítico passa a apresentar dificuldade ou impossibilidade de manter comunicação sobre seu estado ou, ainda, sofrimento pelo uso repetido e imperativo dos artefatos impostos pelos métodos terapêuticos.^(3,4)

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma neurotrofina de suma importância para o sistema nervoso central (SNC), pois é essencial para o neurodesenvolvimento, para a constituição das redes neurais e para a plasticidade neural.⁽⁵⁾ Por este motivo, o BDNF tem sido considerado crucial para a regulação de atividades sinápticas e de plasticidade, tanto por meio de mudanças na funcionalidade quanto nas estruturas nos neurônios.⁽⁶⁾ Neuromoduladores como o BDNF estão sendo amplamente estudados na busca pela compreensão de sua versatilidade no papel na regulação, no crescimento e na diferenciação neuronal.^(7,8)

Desta forma, a mensuração é, provavelmente, uma das tarefas mais importantes no complexo domínio dos estudos da dor. Por isso, analisar seus compostos sensoriais e cognitivos tem se tornado objeto de estudo com vistas ao aperfeiçoamento da avaliação dos fenômenos dolorosos, principalmente no sentido de proporcionar métodos capazes de avaliar variadas dimensões psicológicas da experiência e da percepção da dor.^(9,10)

Assim, este estudo traz como objetivo principal verificar a relação entre os níveis de BDNF (do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) e de dor em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva. Como objetivo secundário, pretende-se analisar as escalas de comportamento da dor utilizadas em UTI.

2 MÉTODOS

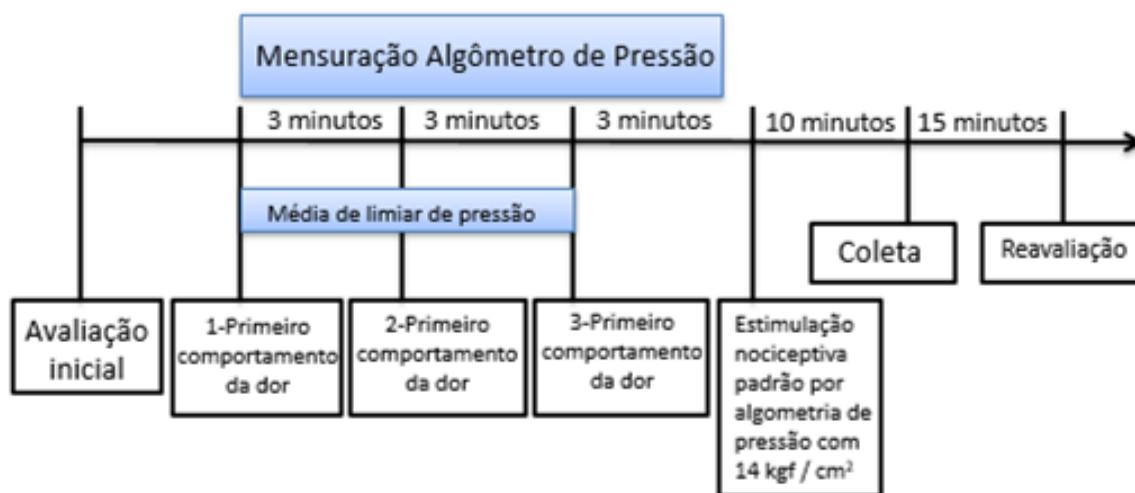
O Comitê de Pesquisa em Humanos do Centro de Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, aprovou este estudo por meio dos protocolos de números 12-0395 e 12-0443, segundo a Declaração de Helsinki (Resolução da Saúde 466/12, do Conselho Nacional de Saúde). O consentimento informado por escrito foi assinado pelo representante legal de cada paciente que participou deste estudo.

2.1 Desenho do estudo e amostra

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado em uma UTI médico-cirúrgica de um hospital universitário, localizado no sul do Brasil. De abril a dezembro de 2014, a equipe de pesquisa realizou a triagem de todos os pacientes para elegibilidade durante os dias úteis da semana, das 8h às 14h. Foram incluídos na amostra pacientes com idade superior a 18 anos, impossibilitados de se referirem verbalmente, conscientes ou inconscientes. Foram excluídos deste estudo os pacientes sem resposta física a estímulo doloroso, ou seja, tetraplégicos, os que receberam agentes bloqueadores neuromusculares ou, ainda, que tiveram escore de Glasgow menor que quatro no item resposta motora. Além disso, também não compõem a amostra os pacientes com infusão contínua intravenosa de agentes analgésicos ou sedativos, com lesão na face ou nos dois membros superiores.

As fases do estudo, que incluíram sete avaliações, são apresentadas na Figura 1.

Figura 1. Fluxo de avaliações de dor



2.2 Observação da dor e escala de dor comportamental

O Instrumento de Observação da Dor Crítico-assistencial (CPOT) e a Escala de Comportamento de Dor (BPS) foram desenvolvidos para avaliar a dor em pacientes não verbais na UTI. O CPOT é composto por quatro itens comportamentais: a) expressões faciais; b) movimentos corporais; c) adesão ao ventilador (pacientes intubados) ou vocalização (pacientes não intubados); e d) tensão muscular. Após observar o paciente por um minuto, deve-se atribuir a pontuação mais alta possível de cada item comportamental; a tensão muscular deve ser avaliada por último, durante a realização de flexão passiva e extensão do braço do paciente. Cada item comportamental é pontuado em uma escala de 0 a 2, e a pontuação total varia de 0 a 8. A BPS é composta por três itens comportamentais: a) expressão facial; b) movimentos dos membros superiores; e c) conformidade com o ventilador. A BPS foi adaptada por Chanques et al.⁽¹¹⁾ para avaliar a dor em pacientes não intubados (BPS-NI), e o terceiro item foi substituído por vocalização. Cada item comportamental é pontuado em uma escala de 1 a 4, e a pontuação total varia de 3 a 12.

2.3 Aplicação das escalas de comportamento de dor e seleção dos pacientes

Para esta etapa do processo de aplicação das escalas, foi criado, por meio de entrevistas, um comitê de especialistas formado por membros (n=11) do Laboratório de Dor e Neuromodulação (três médicos e um enfermeiro com experiência no campo da dor) e da UTI do hospital em que a pesquisa foi realizada (três intensivistas e dois enfermeiros especialistas em UTI), além dos tradutores. As funções principais do comitê foram, por meio de sua análise, coletar dados qualitativos sobre a compreensão dos itens de ambas as escalas, seleção dos pacientes e aplicação das escalas aos pacientes selecionados.

Para aplicação das escalas nos pacientes selecionados internados na UTI em questão,

os enfermeiros especialistas em UTI realizavam os levantamentos e triagens necessários a cada paciente. Posteriormente, colocavam-se de modo cego um para o outro, impedindo a interferência na avaliação dos itens das escalas CPOT e BPS. Foram avaliados neste momento, comportamentos de dor, limiar de dor e tolerância, avaliação conforme item 6.2.3.6. Posteriormente 15 minutos após a finalização da coleta sanguínea, item 6.2.3.5, nova avaliação foi realizado com o intuito confirmatório dos dados levantados inicialmente.

2.4 Medição de BDNF

As amostras sanguíneas foram coletadas 10 minutos após a aplicação do algômetro de pressão, com intuito de captar alterações dos níveis de BDNF no momento algíco. As amostras de sangue foram centrifugadas em tubos de plástico, por 10 minutos, a 4500rpm em 4°C e armazenadas em -80°C. O BDNF sérico foi analisado por Ensaio Imunossorvente Ligado a Enzimas (ELISA) usando anticorpos monoclonais específicos para BDNF (R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos # DY248, limite de detecção mais baixo do BDNF = 11,7 pg / mL).

2.5 Procedimentos de coletas de informação

A coleta de informações foi realizada em pacientes de UTI por meio de exposição a dois procedimentos: a) estimulação nociceptiva padronizada por algometria de pressão (SNSPA); e b) atendimento padrão (torneamento).

Testes de pressão de algometria (limiar e tolerância) são um método quantitativo validado usado no campo de estudos da dor. Este teste é usado para avaliar a dor: sua base fisiológica prevê a pressão ativa os nociceptores mecanossensíveis da pele. O algômetro portátil de pressão (Somedic AB, Estocolmo, Suécia), com sonda de borracha com área superficial de 1cm², foi aplicado, pelo pesquisador principal, perpendicularmente à pele da face lateral da tíbia proximal, um local dominante do corpo. O algômetro foi utilizado para medir o “limiar de dor à pressão” (PPT) e a “estimulação nociceptiva padrão por algometria de pressão” (SNSPA).

Nos casos de PPT 1 a 3, foi considerada a pressão mínima necessária para desencadear um dos comportamentos de dor, conforme sugerido pelo CPOT ou pelo BPS. O PPT mediano foi estabelecido por três sequências do teste (limite de 1 a 3). Considerando a segurança do paciente, e com base em estudos anteriores, padronizamos um estímulo máximo de dor de 14 kgf/cm² para todos os pacientes e nos referimos a ele como SNSPA.

A equipe de pesquisa avaliou os dados demográficos com o responsável legal do paciente ou usando o prontuário eletrônico do paciente. Opioides (metadona, codeína, fentanil) utilizados nas últimas 24 horas antes da coleta de dados foram convertidos em uma dose equivalente de morfina em microgramas, dividida pelo peso em quilogramas.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão, enquanto os dados assimétricos foram indicados em mediana e intervalo interquartil. As informações qualitativas, em contrapartida, foram apresentadas em frequência absoluta

(n) e relativa (%).

A comparação dos dados e a correlação das variáveis quantitativas foram realizadas pelo teste t de *Student* para amostras independentes e pelo teste de correlação de *Spearman*, respectivamente. Além disso, a associação dos instrumentos do comportamento da dor (SPS CPOT, SPS BPS, Total CPOT Expressão Facial e limiar da dor) com as potenciais variáveis preditoras (idade, escala de Glasgow, sexo e BDNF) foram analisadas pelo modelo de regressão linear múltiplo (*Enter*). As análises e processamento dos dados foram realizados no programa SPSS 18,0. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

De um total de 1019 (100,0%) pacientes admitidos na UTI, 844 (82,8%) foram excluídos por inúmeros motivos, restando 175 (17,2%) sujeitos. Destes, sete (0,7%) foram excluídos por nova sedação e dois (0,2%) por problemas nas amostras sanguíneas. A amostra final do estudo foi composta por 166 (16,3%) indivíduos. A Figura 2 apresenta os motivos de exclusão do presente estudo.

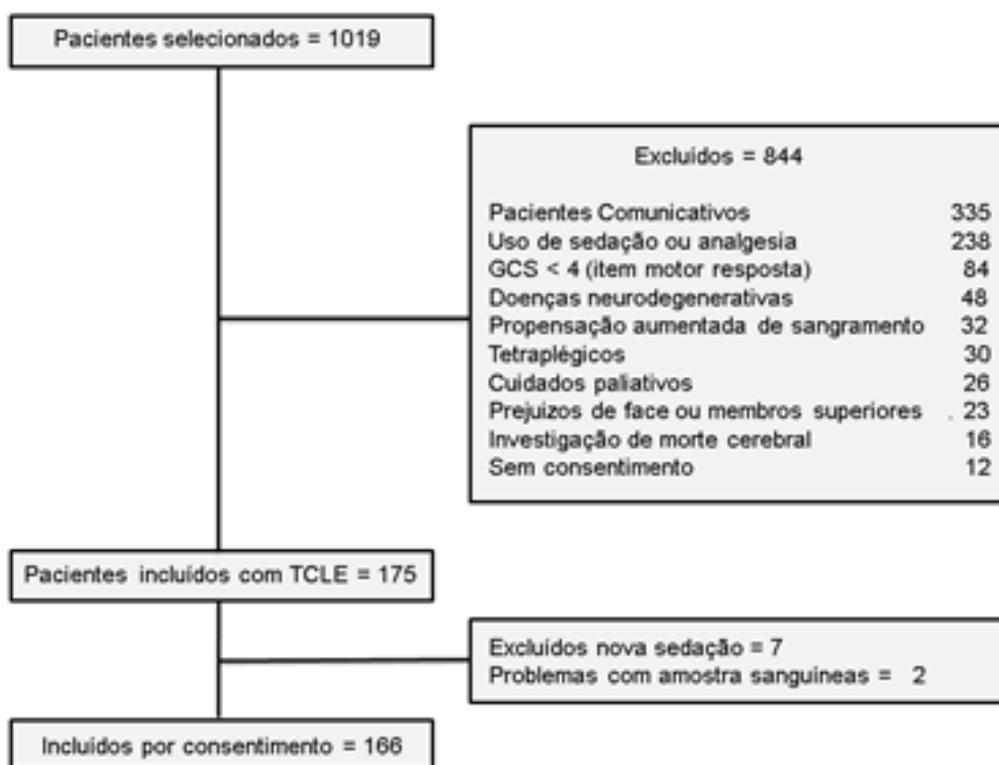


Figura 2. Fluxograma da seleção dos pacientes no estudo

A média de idade foi de 65 anos, e houve leve predomínio do sexo masculino. A falha respiratória e os distúrbios gastrointestinais foram os principais motivos de admissão na UTI, sendo que a grande maioria estava em uso de ventilação mecânica. A pontuação média

da Escala de Glasgow foi de 9,8 pontos e da Escala de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) foi próxima de 24 pontos. Maior parte da amostra fez o uso de analgésicos, seguido de sedativos, com a mediana de 0 para a dose recebida (mg/24h/Kg) tanto de morfina quanto de midazolam, no período de 24 horas que antecederam a coleta de dados. Ainda, a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes *mellitus* foram as comorbidades mais frequentes (Tabela 1).

Tabela 1. Características amostrais dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis avaliadas	N=166
Idade, anos	65,0±14,8
Sexo masculino, n (%)	87 (52,4)
IMC (Kg/m ²)	28,5±7,0
Altura (cm)	
Peso (Kg)	
Motivo de admissão na UTI, n (%)	
Falha respiratória	45(26,8)
Distúrbios gastrointestinais	38(22,6)
Doença cardiovascular	33(19,6)
Lesão cerebral	32(19)
Outras	20(11,9)
Algum tipo de cirurgia, n(%)	35(20,8)
Uso de ventilação mecânica, n (%)	140 (84,5)
Admissão na UTI antes da coleta de dados, dias	4,0 (1,7 – 8,0)
Escala de Glasgow, pontos	9,8±1,6
APACHE II	23,9±8,3
Medicação em uso, n (%)	
Sedação*	44 (25,9)
Analgésico**	138 (81,2)
Número de analgésicos‡, n (%)	
Nenhum	29 (17,5)
1 analgésico	77 (46,4)
2 analgésicos	45 (27,1)
≥ 3 analgésicos	15 (9,0)
Dose recebida dentro de 24h prévias (mg/24h/Kg)†	
Morfina	0,0 (0,0 – 0,94)
Midazolam	0,0 (0,0 – 0,12)
Comorbidades, n (%) ^A	
Hipertensão arterial sistêmica	101 (60,8)
Diabete <i>mellitus</i>	49 (29,5)
Doença renal crônica	37 (22,3)
Acidente vascular encefálico	35 (21,1)
Câncer	31 (18,7)

Dados quantitativos apresentados em média e desvio-padrão, exceto as variáveis: admissão

na UTI antes da coleta de dados e dose recebida dentro de 24h prévias (mediana e intervalo interquartil). Variáveis qualitativas expressas em frequência absoluta (n) e relativa (%). Considerou-se sedação* ou analgésico** as doses intermitentes administradas dentro das 24 horas prévias, independentemente da rota de administração. ‡: número de doses de qualquer analgésico, independente da via de administração. †: quando o paciente utilizou fentanil, a dose foi convertida para o valor equivalente em morfina. Δ: o mesmo paciente poderia apresentar mais do que uma comorbidade, por isso “N” difere do total de 166.
APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.

Em relação aos marcadores comportamentais da dor, os resultados da escala SPS CPOT oscilaram de 1,0 e 5,4, enquanto a média da escala SPS BPS foi de 8,2. O limiar da dor obteve média de 5,5 pontos. A Tabela 2 apresenta os dados quanto à dor e às informações do BDNF.

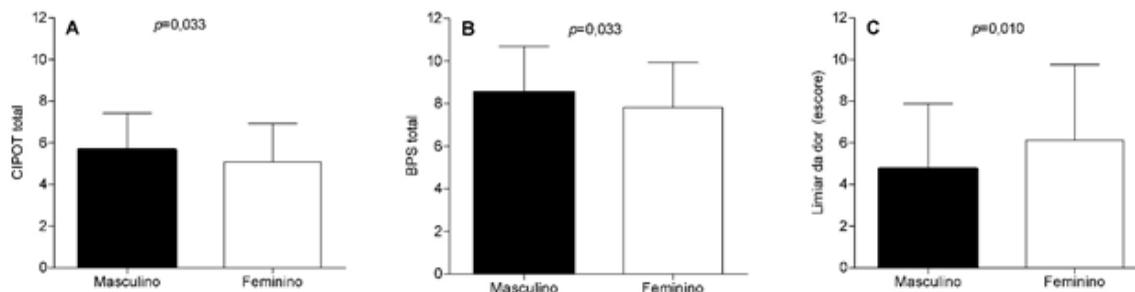
Tabela 2. Características comportamentais da dor e BDNF

Variáveis avaliadas	N=166
<i>SPS CPOT, score</i>	
Tolerância CPOT Total	5,4±1,8
Tolerância CPOT Expressão Facial	1,6±0,5
Tolerância CPOT Movimentos Corporais	1,4±0,6
Tolerância CPOT Interação com Respirador	1,0±0,5
Tolerância CPOT Ventilação Mecânica	1,6±0,7
Tolerância CPOT Tensão Muscular	1,3±0,7
<i>SPS BPS, score</i>	
Tolerância BPS	8,2±2,2
Quadro algico, pontuação	
Limiar da dor	5,5±3,5
Dados laboratoriais BDNF, pg/ml	5,4 (1,5 – 13,9)

Dados quantitativos apresentados em média e desvio-padrão, exceto as variáveis de dados laboratoriais (mediana e intervalo interquartil). BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*.

As mulheres da amostra obtiveram resultados estatisticamente menores nas escalas de comportamento de avaliação de dor, tanto no CPOT (feminino: 5,1±1,8 vs. masculino: 5,7±1,7; diferença entre os valores médios: -0,602; $p=0,033$) quanto no BPS (feminino: 7,8±2,1 vs. masculino: 8,5±2,1; diferença entre as médias: -0,716; $p=0,033$), quando comparadas aos homens. Por outro lado, o limiar da dor foi significativamente maior no sexo feminino (feminino: 6,1±3,6 vs. masculino: 4,7±3,1; diferença entre as médias: 1,380; $p=0,010$) (Figura 3).

Figura 3. Comparação dos resultados de Tolerância CPOT Total (A), Tolerância BPS Total (B) e limiar da dor (C) entre os homens e as mulheres



Não houve relação das escalas de comportamento da dor com o IMC, com o APACHE II ou com os resultados do BDNF. No entanto, foram encontradas relações fracas e positivas entre os resultados do Tolerância CPOT Total e do Tolerância CPOT Expressão Facial com a idade, bem como correlações moderadas e positivas do Tolerância CPOT Total e do Tolerância BPS Total com a escala de Glasgow. Além disso, houve relação fraca e negativa da escala de Glasgow com o limiar da dor (Tabela 3).

Tabela 3. Correlações das escalas de comportamento da dor e BDNF com as variáveis avaliadas

Variáveis avaliadas	Tolerância CPOT							
	CPOT Total		BPS Total		Limiar da dor		Expressão Facial	
	r	p	R	p	r	p	r	p
Idade, anos	0,186	0,017	0,139	0,073	-0,125	0,110	0,155	0,046
IMC, Kg/m ²	-0,100	0,199	-0,065	0,407	-0,036	0,642	-0,078	0,315
APACHE II, pontos	-0,073	0,384	-0,104	0,212	0,039	0,641	0,064	0,443
Escala de Glasgow, pontos	0,475	<0,001	0,539		-0,388	<0,001	0,339	<0,001
BDNF, pg/ml	-0,023	0,783	0,097	0,239	-0,014	0,863	-0,021	0,799

r: correlação; valor do r obtido através da correlação de Spearman. BDNF: brain-derived neurothophic factor. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Por fim, realizou-se a análise de regressão linear com as variáveis independentes (idade, sexo, escala de Glasgow e BDNF) para associação das escalas de comportamento da dor e do limiar do quadro algico. A escala de Glasgow (51,7%, 54,5%, 37,1%) e o sexo (22,7%, 19,2%,

20,5%) foram as únicas variáveis associadas à variação do escore de *Standart Pain Stimulus* (SPS) CPOT, do SPS BPS e do limiar da dor, respectivamente. Ainda, apenas a escala de Glasgow associou 34,8% do escore Tolerância CPOT Expressão Facial. Todos os modelos de regressão apresentaram significância estatística (SPS CPOT: $F=13,15$, $p<0,001$; SPS BPS: $F=11,96$, $p<0,001$; Tolerância CPOT Expressão Facial: $F=4,62$, $p=0,001$; Limiar da dor: $F=9,46$, $p<0,001$). A Tabela A4 apresenta as informações acima.

Tabela 4. Modelo de regressão linear para prever o SPS CPOT, o SPS BPS, o Tolerância CPOT Expressão Facial e o limiar da dor

Variáveis avaliadas	Beta padronizado	t	Valor do p
<i>Standart Pain Stimulus</i> CPOT			
Idade, anos	0,090	1,207	0,230
Escala de Glasgow, pontos	0,517	6,825	<0,001
Sexo, masculino	0,227	3,040	0,003
BDNF, pg/ml	-0,097	-1,268	0,207
<i>Standart Pain Stimulus</i> BPS			
Idade, anos	0,019	0,255	0,799
Escala de <i>Glasgow</i> , pontos	0,545	7,081	<0,001
Sexo, masculina	0,192	2,524	0,013
BDNF, pg/ml	0,037	0,478	0,633
Tolerância CPOT Expressão Facial			
Idade, anos	0,097	1,14	0,256
Escala de Glasgow, pontos	0,348	4,04	<0,001
Sexo, masculina	0,116	1,36	0,945
BDNF, pg/ml	-0,034	-0,394	0,694
Limiar da dor			
Idade, anos	-0,091	-1,20	0,232
Escala de <i>Glasgow</i> , pontos	-0,371	-4,89	<0,001
Sexo, feminina	-0,205	-2,762	0,006
BDNF, pg/ml	0,104	1,402	0,163

BDNF: brain-derived neurotrophic factor.

5 DISCUSSÃO

Durante o desenvolvimento do estudo, foi possível analisar as correlações existentes entre o BDNF, a tolerância, o limiar e o comportamento de dor. Não foram descobertos achados significativos referentes a estas correlações.

As UTIs são setores hospitalares destinados a cuidados complexos e são responsáveis pela assistência de pacientes em estado grave, que demandam espaço físico específico, recursos humanos especializados, e instrumental tecnológico avançado.⁽¹²⁾ A utilização destas tecnologias está relacionada a variáveis como a equipe multidisciplinar, os equipamentos e as alterações fisiológicas inerentes a cada paciente.⁽¹³⁾ Os pacientes internados na UTI em estudo fazem uso de dispositivos tecnológicos para manutenção e auxílio às suas condições preditoras. Inúmeras são as causas que levam os pacientes a necessitarem de cuidados intensivos, dentre os quais podemos citar as falhas respiratórias, os distúrbios gastrointestinais, as condições cardiovasculares e as lesões cerebrais.⁽¹⁴⁾ Muitas vezes, estas condições encontram-se relacionadas ao aparecimento de comorbidades como diabetes e hipertensão arterial sistêmica. Dependendo da complexidade do estado de saúde do paciente, ainda são associadas uma ou mais classes medicamentosas.

Para avaliação de comportamento de dor de pacientes críticos, utilizamos as escalas CPOT e BPS.⁽¹⁵⁾ A escala BPS foi a primeira a ser utilizada para avaliação de pacientes sedados e em ventilação mecânica.⁽¹⁶⁾ A escala CPOT, por sua vez, é o instrumento de maior estudo quanto à confiabilidade e à validade.⁽¹⁷⁾ Apesar da validade das escalas utilizadas, ao avaliarmos as informações fornecidas relacionadas aos comportamentos de dor, percebemos que os instrumentos não apresentam indicadores numéricos significativos. Deste modo, poderíamos pressupor que, quanto maior o indicador, maior será o estímulo algíco ou desconforto do paciente.

O BDNF, uma das categorias analisadas neste estudo, é uma neurotrofina expressa a partir de uma variedade de regiões do cérebro, incluindo o córtex e o hipocampo. Ele apresenta efeitos benéficos no desenvolvimento, na sobrevivência e na manutenção de neurônios no SNC.⁽¹⁸⁾ O estudo realizado por Richner et al.⁽¹⁹⁾ apontam relações do BDNF com processos algícos em doenças neuropáticas. Ao avaliarmos os níveis de BDNF e o comportamento de dor, não podemos afirmar que esta relação realmente exista. Os níveis de BDNF apresentam variação incongruente, impossibilitando a comparação afirmativa.

Ao falarmos de dor entre os sexos – com relação a homens e mulheres –, existem diferenças quanto a sua percepção, as quais estão visivelmente descritas em achados científicos. É observado que o sexo feminino possui um limiar maior da dor se comparado ao sexo masculino, fato este que é descrito em relação a dores clínicas, experimentais em humanos e em modelos animais.^(20,21) Ao mensurarmos o limiar de dor entre os sexos, verificamos, com frequência, uma amplitude substancialmente maior no sexo feminino, considerando que seus efeitos vão de diferenças moderadas a grandes. Cabe ressaltar que há justificativa para este limiar de dor aumentado no sexo feminino: o fator biológico referente aos hormônios sexuais.^(21,22) Avaliamos, neste estudo, o limiar e o comportamento de dor pelas escalas CPOT e BPS, e, em ambas, o sexo feminino apresentou resultados estatisticamente menores que o sexo masculino. Desta forma, o limiar do sexo feminino mostrou-se consideravelmente superior ao sexo masculino, corroborando com os estudos científicos supracitados. A relação de comportamento e de limiar de dor é proporcional: quanto mais tempo os indivíduos demoram

a apresentar o comportamento de dor (menores valores nas escalas), maior será seu limiar.

Durante o desenvolvimento do estudo foram realizadas associações e comparações de diversos dados aos níveis de BDNF, dentre eles o Índice de Massa Corporal (IMC) e o escore de APACHE II. No que tange o IMC, temos a dor relacionada à obesidade como uma problemática cada vez mais comum à saúde, fato este que pode ser associado, principalmente, às comorbidades originadas por excesso de peso ou por problemas cardiovasculares e osteomusculares, que são condições que frequentemente levam os pacientes a necessitarem de cuidados intensivos, ou seja, a serem encaminhados para a UTI.⁽²³⁾

O APACHE é o escore que avalia a gravidade da doença com maior incidência nas UTIs adulto. Os escores APACHE são calculados a partir de dados clínicos, fisiológicos e laboratoriais, que devem ser avaliados da admissão e até primeiras 24 horas de internação na UTI.^(24,25) No entanto, mesmo sendo indicadores amplamente utilizados para pacientes de UTI, o IMC e o APACHE II não apresentaram, neste estudo, relação de qualquer natureza com as escalas de comportamento de dor, CPOT ou BPS, e tampouco com os níveis de BDNF.

Encontram-se relacionados à dor fatores como a idade e a escala de Glasgow. Segundo alguns estudos^(26,27), experiências dolorosas sofrem alterações por fatores como ansiedade e idade, aumentando ou diminuindo a sua intensidade. Constatamos, por meio dos nossos dados, a presença de relações estatísticas fracas e positivas ao avaliarmos a variável idade: quanto menor a idade do paciente, maior sua tolerância à dor. Na avaliação da tolerância à dor em idosos, não podemos desconsiderar a presença de complicações do estado de saúde devido a comorbidades. Estes casos interferem diretamente no estado de consciência e de padrões de resposta a estímulos.

Para a certificação do estado de consciência, foi utilizada a escala de Glasgow. Esta escala considera o nível de consciência como o grau de alerta comportamental que o indivíduo apresenta.^(28,29) Durante o estudo, constatamos que, quanto maior a pontuação da escala de Glasgow, maior é a tolerância à dor demonstrada pelos pacientes. Isso está diretamente ligado à capacidade de enviar e receber estímulos do SNC. A escala representa o grau de alerta comportamental, por isso, quando ela diminui, é sinal de que menor será a resposta aos estímulos, corroborando com estudos anteriores.

Perante a realização deste estudo, somos capazes de afirmar a relação da utilização das escalas CPOT e BPS para avaliação dos comportamentos de dor. Elas estão associadas à idade e à Escala de Glasgow, conforme estudo anteriormente citados. Apesar dos esforços, não pudemos relacionar os níveis de BDNF com o comportamento, o limiar e a tolerância à dor dos pacientes em questão. Observamos, por fim, a escassez de trabalhos que relacionem o BDNF com a dor, dificultando, deste modo, comparações entre os estudos.

6 CONCLUSÃO

A partir deste estudo, fomos capazes de comprovar a eficácia da utilização de escalas como o CPOT, o BPS e a Glasgow em pacientes incapazes de verbalização de Unidades de Terapia Intensiva, para mensuração de dor e consciência. Segundo nossos achados, o sexo feminino possui limiar de dor maior se comparado ao sexo masculino, e a idade está intimamente associada à tolerância e ao limiar de dor, dados estes já haviam sido comprovados anteriormente por outros pesquisadores. O BDNF, durante este estudo, não apresentou

variações capazes de comprovar sua relação com a dor. Acreditamos que esta neurotrofina ainda necessite de estudo mais aprofundados e relacionados à dor para que suas reais funções sejam estabelecidas. Sugere-se, por fim, a realização de novos estudos para uma maior compreensão deste processo, pois eles qualificarão as equipes de saúde e proporcionarão a melhoria da qualidade de vida ou de morte destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. SANTOS, D. R.; FORNEL, A. C. G.; BEZERRA, A. F.; DUARTE, J.; GERVÁSIO, S. M. D. Análise clínico-topográfica da dor neuropática de pacientes admitidos em um centro de tratamento multidisciplinar. **Rev Dor**. 2014;15(4):267-70.
2. SANTOS, L. M.; RIBEIRO, I. S.; SANTANA, R. C. B. Identificação e tratamento da dor no recém-nascido prematuro na Unidade de Terapia Intensiva. **Rev Bras Enferm**. 2012;65(2):269-75.
3. MOERKE, M. J.; NEGUS, S. S. Interactions between pain states and opioid reward assessed with intracranial self-stimulation in rats. **Neuropharmacology**. 2019.
4. BARBOSA, T. P.; BECCARIA, L. M.; PEREIRA, R. A. M. Avaliação da experiência de dor pós-operatória em pacientes de unidade de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2016;23(4):470-7.
5. MARTINHO JR, E.; MICHELON, L.; AYRES, A. M.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R.; SCHAUFELBERGER, M. S. *et al*. Polimorfismo do gene do BDNF, cognição e gravidade dos sintomas em uma amostra de base populacional brasileira de indivíduos apresentando o primeiro episódio psicótico. **Rev Bras Psiquiatr** 2012;34 (supl. 2):s219-25.
6. DIATCHENKO, L.; NACKLEY, A. G.; SLADE, G. D.; FILLINGIM, R. B.; MAIXNER, W. Idiopathic pain disorders—pathways of vulnerability. **Pain**. 2006;123(3):226-30.
7. HERMANN, H.; HOLLMANN, M. W.; STEVENS, M. F.; LIRK, P.; BRANDENBURGER, T.; PIEGELER, T. *et al*. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. **Br J Anaesth**. 2019;123(3):335-349.
8. FILLINGIM, R.B.; KING, C. D.; RIBEIRO-DA SILVA, M. C.; RAHIM-WILLIAMS, B.; RILEY, J. L. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. **J Pain**. 2009;10(5):447-85.
9. DA SILVA, J.A.; RIBEIRO-FILHO, N. P. A dor como um problema psicofísico. **Rev Dor**. 2015;12(2):138-51.
10. DOSENOVIC, S.; NIKOLIC, Z.; IVANCEV, B.; KADIC, A.J.; PULJAK, L. Awareness and acceptability of Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials core outcome set for chronic pain among surveyed neuropathic pain authors. **J Comp Eff Res**. 2019;8(9):671-83.
11. CHANQUES, G.; PAYEN J. F.; MERCIER, G.; DE LATTRE, S.; VIEL, E.; JUNG, B. *et al*. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self-report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. **Intensive Care Med**. 2009;35(12):2060-7.
12. DE ALMEIDA, A. C. G.; NEVES, A. L. D.; DE SOUZA, C. L. B.; GARCIA, J. H.; LOPES, J. L.; DE BARROS, A. L. B. L. Transporte intra-hospitalar de pacientes adultos em estado crítico: complicações relacionadas à equipe, equipamentos e fatores fisiológicos. **Acta Paul Enfermagem**. 2012;25(3):471-6.
13. PEREIRA, C. D. F. D.; PINTO, D. P. S. R.; TOURINHO, F. S. V.; SANTOS, V. E. P. Tecnologias em enfermagem e o impacto na prática assistencial. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde**. 2012;2(3):29-37.
14. ZAMPIERI, F. G.; SOARES, M. Epimed Monitor ICU Database®: um registro nacional baseado na nuvem, para pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva do Brasil. **Rev Bras Ter Intensiva**.

2017;29(4):418-26.

15. KAWAGOE, C.K.; MATUOKA, J.Y.; SALVETTI, M.G. Instrumentos de avaliação da dor em pacientes críticos com dificuldade de comunicação verbal: revisão de escopo. **Rev Dor.** 2017;18(2):161-5.
16. AHLERS, S. J.; VAN DER VEEN, A. M.; VAN DIJK, M.; TIBBOEL, D.; KNIBBE, C. A. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. **Anesth Analg.** 2010;110(1):127-33.
17. ASADI-NOGHABI, A. A.; GHOLIZADEH, M.; ZOLFAGHARI, M.; MEHRAN, A.; SOHRABI, M. Nurses use of Critical Care Pain Observational Tool in patients with low consciousness. **Oman Med J.** 2015;30(4):276-82.
18. NUMAKAWA, T.; ODAKA, H.; ADACHI, N. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function and its involvement in the pathophysiology of brain diseases. **Int J Mol Sci.** 2018;19(11). pii: E3650.
19. RICHNER, M.; PALLESEN, L. T.; ULRICHSEN, M.; POULSEN, E. T.; HOLM, T. H.; LOGIN, H. *et al.* Sortilin gates neurotensin and BDNF signaling to control peripheral neuropathic pain. **Sci Adv.** 2019;5(6):eaav9946.
20. PALMEIRA, C. C. A.; ASHMAWI, H. A.; POSSO, I. P. Sexo e percepção da dor e analgesia. **Rev Bras Anesthesiol.** 2011;61(6):820-8.
21. LIRA, M. O. S. C., CARVALHO, M. F. A. A. Dor aguda e relação de gênero: diferentes percepções em homens e mulheres. **Rev Rene.** 2013;14(1):71-81.
22. GRUNDSTRÖM, H.; LARSSON, B.; ARENDT-NIELSEN, L.; GERDLE, B.; KJØLHEDE, P. Associations between pain thresholds for heat, cold and pressure, and Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ) scores in healthy women and in women with persistent pelvic pain. **Eur J Pain.** 2019 Jun 13. doi: 10.1002/ejp.1439. [Epub ahead of print]
23. MARQUES, A. B. Associação entre excesso de peso, obesidade, dor musculoesquelética e osteoartrose em cuidados de saúde primários: estudo transversal. **Rev Port Med Geral Fam.** 2017;19(33):222-8.
24. MORENO, R.P.; NASSAR JR, A.P. Is APACHE II a useful tool for clinical research?. **Rev Bras Ter Intensiva.** 2017;29(3):264-7.
25. CARDOSO, F.S.; GERMANO, N.; BENTO, L.; FORTUNA, P. Time of admission to intensive care unit, strained capacity, and mortality: A retrospective cohort study. **J Crit Care.** 2019;54:1-6.
26. ARAUJO, L.C.; ROMERO, B. Dor: avaliação do 5º sinal vital: uma reflexão teórica. **Rev Dor.** 2015;16(4):291-6.
27. DAS, S.K.; DHAR, S.S.; PANIGRAHI, A. Prevalence of Pain and Its Characteristics in Hospitalized Patients in an Indian Teaching Hospital. **Pain Manag Nurs.** 2019 Jul 11. pii: S1524-9042(18)30409-0. [Epub ahead of print].
28. DIAS, M. J. M. C.; MARTINS, T.; ARAUJO, F. Estudo do ponto de corte da Escala de Quedas de Morse (MFS). **Rev Enf Ref.** 2014;4(1):65-74.
29. MOHAMED, A.S.; SAWE, H.R.; MUHANUZI, B.; MAROMBWA, N.R.; MJEMA, K.; WEBER, E.J. **Non-traumatic chest pain in patients presenting to an urban emergency Department in sub Saharan Africa: a prospective cohort study in Tanzania.** **BMC Cardiovasc Disord.** 2019;19(1):158.

RELATIONSHIP BETWEEN BDNF LEVELS AND PAIN BEHAVIORS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN AN INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT - This study aims to verify the relationship between BDNF levels (brain-derived neurotrophic factor) and pain in patients admitted to Intensive Care Units (ICUs). The prospective sectional study was used to apply the CPOT and BPS scales to a group of 166 non-verbal, adult, medical-surgical patients in an ICU. Two trained nurses

used the Brazilian Portuguese versions of CPOT and BPS in the following assessments: a) rest at the beginning; b) after SNSPA with a pressure of 14 kgf / cm²; c) during the rotation; and d) 15 minutes after the turn. The collection of blood material to measure BDNF levels was performed after algometry. Among the 166 participants, women obtained lower results on CPOT ($p = 0.033$) and BPS ($p = 0.033$), and higher on the pain threshold ($p = 0.010$), when compared to men. There were positive relationships between Total CPOT Tolerance and Facial Expression CPOT with age, as well as correlations between Total CPOT Tolerance and Total BPS with the Glasgow Scale (EC). CS and gender were associated ($R^2 = 19.2-54.5\%$) with the Standard Pain Stimulus (SPS) CPOT score, SPS BPS and pain threshold. Despite all efforts, BDNF levels did not show significant relationships in this study. The use of the CPOT and BPS scales is satisfactory for the evaluation of patients in the ICU. BDNF levels, however, were not related to painful stimuli and, therefore, further studies on the topic are needed.

KEYWORDS: Intensive care unit, Pain measurement, Neurotrophic factor derived from the brain

CAPÍTULO 5

EXPERIÊNCIA DE ADAPTAÇÃO DOS CALOUROS E A SAÚDE MENTAL DOS ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS: UM PARÂMETRO PRÉ-PANDÊMICO

Vanessa dos Santos Sousa

lattes.cnpq.br/2849131216269921

Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará, Marabá, Pará

Vanessa Ruana Amorim Farias

lattes.cnpq.br/8846505653120322

Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará, Marabá, Pará

Roberson Geovani Casarin

lattes.cnpq.br/8968175876881983

Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará, Marabá, Pará

RESUMO- o presente estudo buscou investigar a experiência de adaptação dos calouros e a situação da saúde mental dos estudantes da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará (Unifesspa). Para o levantamento sobre adaptação, participaram 91 estudantes de sete cursos, que estivessem cursando até o segundo período. Os resultados indicaram que possuir uma rede de apoio, manter boa relação com os pares e professores, além de uma significativa relação e cooperação com a turma contribuem para a adaptação. Dentre os fatores que dificultam o processo de adaptação estão sair da “residência mãe” e não se inserir no curso de primeira opção do vestibular. No que tange à situação da saúde mental de estudantes universitários,

participaram 75 discentes distribuídos por sete cursos, que cursavam entre o quarto e o sétimo períodos. De acordo com os resultados, a maioria considera prioridade cuidar da saúde mental, no entanto foi possível notar que dificuldades relevantes impactam o desempenho acadêmico, assim como a vivência externa a universidade.

PALAVRAS-CHAVE: adaptação, calouros, saúde mental, universitários.

1. INTRODUÇÃO

A entrada na universidade proporciona alívio das tensões envolvidas no processo seletivo pré-vestibular, sendo esta identificada como um evento que divide a vida em dois momentos: antes e depois do resultado do vestibular (TEIXEIRA, CASTRO & PICCOLO, 2007). Diante disso, a vivência acadêmica não tem como característica exclusiva a formação profissional, visto que ao ingressar no ensino superior os estudantes são inseridos em uma nova realidade, onde encontram desafios para os quais podem ainda não estar preparados, tais como relacionar-se com pessoas diferentes, ajustar-se a novas regras, assumir novas responsabilidades e lidar com atividades

acadêmicas mais exigentes (OLIVEIRA & DIAS, 2014; TEIXEIRA ET AL., 2008).

Por esta razão, a adaptação acadêmica relaciona-se a uma série de fatores que fazem com que os discentes se sintam integrados ao curso e à universidade. Entretanto, esses aspectos nem sempre possuem relação direta com o contexto acadêmico, pois o ajustamento ao ensino superior envolve desde o sentimento de pertencer à turma e o conhecimento sobre as oportunidades oferecidas pela universidade, até a própria rede de apoio, a qual o calouro pode recorrer em casos de dificuldade (TEIXEIRA ET AL., 2008). Para Seco et al. (2005) o suporte social parece constituir-se como uma condição importante para o bem-estar físico, psicológico e social do estudante, no seu processo de adaptação e integração no novo enquadramento, pois:

“... quanto mais elevada for a percepção do suporte social disponível, mais positivas e satisfatórias tendem a ser as vivências acadêmicas dos estudantes, traduzidas numa boa adaptação às exigências do curso e da instituição, em expectativas positivas e projetos vocacionais bem definidos, em relacionamentos interpessoais gratificantes e, ainda, na percepção do seu próprio bem-estar em geral” (p. 12).

Em conformidade com Dessen e Braz (2008), a adaptação a um novo meio é “multideterminado tanto por fatores próprios dos indivíduos (traços de personalidade, características físicas) quanto por aspectos mais amplos do contexto social no qual eles estão inseridos” (p. 111). Significa dizer que o indivíduo é atravessado por diversas influências que constituirão a sua conduta frente a este cenário de mudança, tanto num âmbito mais pessoal, como as concepções de mundo construídas, quanto por fatores externos, tais como políticas sociais que o afetam em algum grau. Oliveira et al. (2014) destacam também que a relação aluno-professor, sendo o relacionamento estabelecido por eles frequentemente crucial ao ditar a qualidade da adaptação. Todas essas variáveis exercem influência significativa no decorrer da trajetória a ser percorrida durante alguns anos, e são passíveis de constante transformação.

Quando a inserção no meio acadêmico é efetivada, o indivíduo se movimenta no sentido de acompanhar as proposições do ambiente, tendo que desempenhar novos papéis e se adequar a um ritmo de estudo e prazos que demandam proatividade e disciplina, requerem autonomia de pensamentos, de ações e, conforme as exigências se avolumam, é provável o surgimento de momentos de instabilidades e inseguranças. Desta maneira, Seco et al. (2005) enfatizam que o “grau de ajustamento e correspondência entre as necessidades, interesses e valores dos alunos e os recursos, funcionamento, clima organizacional, tipo de propostas formativas e oportunidades oferecidas pela instituição” (p. 11) inferem uma boa qualidade de

adaptação ao ensino superior.

Paralelo às especificidades do processo de adaptação, dada a estreita relação que mantêm, a saúde mental dos estudantes universitários é um tema que tem sido cada vez mais discutido dentro do ambiente acadêmico e fora dele. Conforme Penha, Oliveira e Mendes (2020), houve aumento considerável da produção científica desde 2010, o que, segundo os autores, pode relacionar-se com a maior ênfase atribuída pelos órgãos nacionais e sociedade científica às questões de cuidado e atenção à saúde mental do estudante universitário, posto que esse tópico levanta questões inquietantes sobre a hipótese de a dinâmica acadêmica influenciar no adoecimento mental dos estudantes, sobretudo, segundo Seco et al. (2005), pelo fato de o discente se confrontar com um espaço diferente do qual estava habituado, com uma série de exigências de novas competências a níveis cada vez mais elevados no âmbito da organização e autonomia, que marca um processo de transição por vezes tumultuoso.

Tais demandas acadêmicas são características da vida universitária, conforme registrado por Ariño e Bargadi (2018), como as extensas cargas horárias de estudo, o nível elevado de exigências presentes no processo de formação, a adaptação ao novo contexto, novidades nas rotinas de sono, necessidades de organização de tempo e estratégias de estudo que, entre outros, são elementos potencialmente estressores, pois requerem do estudante um repertório comportamental para lidar com essas determinações, e quando há uma insuficiência neste conjunto de habilidades e competências, presume-se que estes estressores podem ser vivenciados com mais intensidade pelo discente.

Para Neto, Estácio e Silveira (2019) tais cobranças como as de familiares, sociais e acadêmicas, além das responsabilidades financeiras, estresse e ansiedade podem ser gatilhos nesta fase de vulnerabilidade para alguns jovens, o que pode culminar em evasão, considerando que esta é muitas vezes a consequência de um estado de sofrimento psíquico vivenciado pelo estudante.

Entre os fatores determinantes para uma vivência acadêmica profícua está o social, tido como elementar para a adaptação e integração do indivíduo a esse novo espaço, pois conforme constatado por Feitosa (2013) “pessoas com déficits de habilidades sociais tendem a perceber maior sofrimento psicológico quando comparadas a pessoas com repertório social mais elaborado”. O que denota que por meio de bons relacionamentos interpessoais com os colegas, professores e servidores, munidos de habilidades de comunicação mais elaboradas e flexíveis, é possível estabelecer relações sociais mais propícias à diminuição do sofrimento psicológico do sujeito. O autor ainda sustenta em seu estudo uma hipótese que diz respeito as habilidades sociais desempenharem a função de fatores de proteção e promoção da saúde mental.

Nogueira-Martins e Nogueira-Martins (2018) ressaltam que as experiências são

vivenciadas e elaboradas de formas diferentes durante o curso universitário, dependendo de uma diversidade de fatores, tais como as características individuais do discente, que pode apresentar maior ou menor grau de vulnerabilidade psicológica, dificuldade de interação com os pares e professores, instrumentos adaptativos e uso de estratégias de enfrentamento.

Diante desses elementos, os autores destacam três circunstâncias de possível ocorrência: adaptação – processo em que ocorre algum sofrimento psíquico passageiro que não causa efeitos importantes na vida pessoal e acadêmica; crises adaptativas – provocadas por conflitos emocionais ligados ao desenvolvimento pessoal e a eventos estressantes, sendo relacionadas tanto a conflitos próprios da idade e da vida pessoal como de gerenciamento do tempo, início/consolidação/ruptura de relações afetivas, conflitos interpessoais com docentes e colegas, bem como problemas socioeconômicos; e crises psicopatológicas – situações em que os impasses pessoais e acadêmicos ocorrem em alunos mais vulneráveis, que enfrentam transtornos mentais.

Alguns levantamentos como o de Cerchiari, Caetano e Faccenda (2005) registram uma prevalência considerável de Transtornos Mentais Menores (TMM) entre acadêmicos, um índice de 25%, com proeminência dos distúrbios psicossomáticos, estresse psíquico e desconfiança do desempenho e, embora tal porcentagem esteja abaixo das encontradas em outros estudos, ainda é maior do que a de estudos da população brasileira, que alterna entre 8% e 23%.

Diante das particularidades acerca das facetas do processo de adaptação e as problemáticas envoltas na saúde mental dos universitários, Penha, Oliveira e Mendes (2020) salientam que, por se considerar esse grupo como de relevante investimento social em função das atribuições que irão realizar para o desenvolvimento do país, efetuar estudos e produzir conhecimento nesse campo significa investir na qualidade da formação dos futuros profissionais, já que ponderar sobre estratégias de promoção de bem-estar e qualidade de vida do acadêmico, evidenciando as vulnerabilidades e potencialidades, pode cooperar para o alcance de metas pessoais, profissionais e institucionais. Assim, ações que fortaleçam os recursos de manejo dos conflitos emocionais e que possam promover saúde e bem-estar à comunidade acadêmica estabelecem uma via importante para trabalhar a assistência à saúde mental.

2. MÉTODO

2.1. Participantes

Para o levantamento sobre a experiência de adaptação dos calouros, participaram 91 estudantes de sete cursos, que estivessem cursando até o segundo período. No que tange à saúde mental, participaram 75 discentes de sete cursos distintos, que estavam cursando entre o quarto e o sétimo períodos. Todos os participantes são maiores de 18 anos, devidamente

matriculados e frequentando as aulas.

2.2. Material e Instrumentos

Questionário baseado no roteiro de entrevista elaborado por Teixeira et al. (2007), no qual foram efetuadas alterações para se adaptar a esta pesquisa e questionário online da plataforma Google Formulários e questionário impresso, contendo 14 perguntas, abordando aspectos socioeconômicos e relacionados à saúde mental no contexto universitário.

2.3. Procedimentos

Os projetos de pesquisas foram apresentados para os coordenadores dos cursos, solicitando a autorização para a coleta de dados. Posteriormente, os discentes foram contatados por meio eletrônico para o envio do questionário online, cuja aplicação também se deu presencialmente em algumas turmas, mediante solicitação.

Cuidados éticos foram observados na execução do estudo, como explicação prévia do que se tratava a pesquisa e uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da aplicação do instrumento.

2.4. Análise de dados

Os dados coletados foram transferidos para uma planilha no Excel, da Microsoft, submetidos a análise estatística quantitativa e qualitativa, com distribuição de frequências e percentagens, considerando-se o caráter descritivo da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa mostraram uma grande diversidade de experiências relacionadas ao ingresso na universidade. Embora tenham sido apresentados sentimentos de insatisfação com o curso, em virtude de mais da metade dos calouros não terem conseguido ingressar em sua primeira opção, insatisfação com os professores, colegas e o funcionamento da universidade, não foram observadas, na maioria dos participantes deste estudo, dificuldades extremas de adaptação à universidade que mostrasse algum sofrimento psicológico demasiado ou um fracasso frente às exigências acadêmicas, dados que convergem com os dos registros de Cerchiari, Caetano e Faccenda (2005), de que apesar de se hipotetizar que nos períodos iniciais os estudantes estariam mais suscetíveis a perturbações emocionais em virtude da adaptação ao novo modelo de vida instituído pelo ambiente acadêmico, os resultados contestaram essa conjectura, visto que as dificuldades emocionais, ainda que elevadas, foram consideravelmente menores no primeiro ano se comparado aos posteriores.

Após o ingresso no ensino superior, 94,5% residiam na cidade que se encontra a instituição, e 5,5% em outro município. Observou-se que 38,5% dos estudantes mudaram de cidade após o ingresso ou precisavam fazer viagens para assistir as aulas e participarem das atividades acadêmicas. A este respeito, Teixeira et al. (2008) mencionam que essa experiência é percebida essencialmente de duas formas: como algo difícil, pelo fato do aluno se sentir sozinho, e algo importante em virtude da independência conquistada. Dessa forma, a entrada no ensino superior trouxe muitas mudanças de caráter mais pessoal para esse grupo.

Ainda de acordo com os autores, a saída da “residência mãe” traz novas responsabilidades ligadas a tarefas cotidianas que precisam ser realizadas, contribuindo para o desenvolvimento da autonomia. Nesta situação, esses jovens são impactados pela experiência de se encontrarem em um novo ambiente acadêmico com demandas diferentes do ensino médio, como também grandes mudanças no contexto de vida que exige adaptação diante de um conjunto de situações desafiadoras como tarefas domésticas, administração do tempo para estudo, lazer e até mesmo trabalho, além da organização das finanças para as despesas e outras atividades.

Em relação ao curso, a pesquisa mostrou que 51,6% dos acadêmicos não estão inseridos no curso de primeira opção. Desse modo, presume-se que mais da metade dos universitários não conseguiram realizar o desejo de passar no tão sonhado curso e tiveram que optar por uma segunda opção com maior facilidade de ingresso, fator que pode estar implicado em tantos casos de evasão na universidade. Ainda sobre este aspecto, os cursos das licenciaturas apresentam maior dificuldade no processo de ajustamento, em que a maioria não se encontra no curso desejado, cerca de 92,3%, dados que apoiam a suposição relacionada a evasão, na qual as licenciaturas apresentarem índices elevados de desistência e abandono quando comparadas aos bacharelados. Ariño e Bargadi (2018) evidenciam que aspectos relacionados ao Estudo e Curso/Carreira também estão relacionados à saúde desta população, em que as informações obtidas evidenciam que as percepções negativas sobre a escolha do curso e a percepção da competência pessoal para a carreira de escolha são agentes que podem desencadear prejuízos para a saúde mental do estudante.

Quanto à relação do discente com os colegas de turma, 14,3% descreveram como excelente, 33% muito bom, 36,6% bom e 16,5% mais ou menos. A alternativa ruim não apresentou respostas. A interação e cooperação da turma foi descrita como excelente por 6,6% dos participantes, 37,4% muito bom, 40,7% bom, 9,9% mais ou menos, e 5,5% ruim, evidenciando que os estudantes mostraram possuir uma boa relação com os colegas, fator muito positivo, pois como mencionam Ariño e Bargadi (2018), o ingresso no ensino superior pressupõe a experimentação de um novo conjunto de deveres e demandas complexas, entre as quais estão as relacionadas ao domínio social, que envolve novos padrões de relacionamento

com familiares, bem como com os docentes e colegas, o que pode ser gerador de dificuldade de adaptação a nova conjuntura, de modo a impactar na percepção da própria capacidade de se relacionar com os outros, diminuindo sua autoeficácia.

Ainda de acordo com os autores, se as crenças sobre a aptidão para se socializar dentro da universidade são negativas, pode complexificar o estabelecimento de tais relações e como consequência prejudicar a saúde dos estudantes, dado que o discente não consegue firmar uma rede de apoio dentro da universidade, ou experimentar um sentimento de não pertencimento, potenciais geradores de sofrimento e dificuldade de adaptação ao novo cenário.

No que concerne ao relacionamento alunos-professores, os resultados descrevem como excelente, muito bom ou bom por 88%, enquanto 12% declararam mais ou menos, ou ruim. A didática foi descrita como excelente, muito boa ou boa por 85,8%. Em contrapartida, 14,2% consideravam mais ou menos ou ruim.

Percebe-se que essa relação é considerada com grande frequência muito boa ou boa, além de satisfação quanto à didática. Nessa perspectiva, Oliveira et al. (2014) ao tratarem da temática relação aluno-professor, destacaram a didática como atributo relevante no processo de adaptação, bem como a receptividade e incentivo que são positivos quando existem; e a inflexibilidade e autoritarismo pesam na tentativa de fazer da universidade um espaço de trocas propositivas. Teixeira et al. (2008) também ressaltam a importância dos professores para a adaptação à vida acadêmica dos calouros, em que essa relação é percebida em dois planos: o acadêmico e o pessoal. Além disso, os autores mostram que a competência e a capacidade de ensinar do professor são aspectos que contribuem para gostar do curso e envolver-se nas atividades. Quando isso não acontece, o sentimento é de frustração. Por outro lado, o aspecto pessoal, embora não pareça central, é percebido como uma demonstração de interesse que vai além do aprendizado formal.

Com vistas ao aperfeiçoamento da qualidade do ensino, uma atuação tanto no nível teórico-didático, (por meio da disseminação do conhecimento, da troca de experiências e da motivação de discussões), quanto no nível interpessoal, apresentando-se abertos ao diálogo e preocupados com a adaptação acadêmica e com a formação dos discentes, ao auxiliá-los na orientação quanto à carreira, são de grande importância para o processo de adaptação dos alunos (OLIVEIRA ET AL., 2014).

No tocante à saúde mental, os levantamentos visaram investigar se a dinâmica acadêmica impacta a saúde mental dos estudantes e se reflete no desempenho acadêmico.

A amostra foi composta por 75 participantes, distribuídos entre os cursos de Ciências Biológicas, Ciências Naturais, Direito, Engenharia Elétrica, Letras – Português, Matemática e Psicologia, sendo 55% do sexo feminino e 45% do sexo masculino, em que 77% tinham de 19 a 24 anos. Dos 91% residentes em Marabá, 44% afirmaram estar na cidade apenas para

estudar, dividindo moradia com amigos (20%), cônjuge (16%), familiares (52%) ou morando sozinho (12%). No que se refere à classe social, 42% declararam pertencer a classe E e 49% compartilham a renda mensal com 4 a 5 pessoas.

Entre os participantes, 75% manifestaram estarem adaptados à universidade e 87% consideram prioridade cuidar da saúde mental, o que é uma informação importante, pois sugere que os discentes se dão conta da relevância de manter-se alinhados ao que é considerado saúde mental, do que isso significa enquanto fator de proteção para as suas subjetividades e êxito nos mais variados aspectos da vida.

Cerchiari (2004) afirma que problemas psicossociais como depressão, ansiedade, dificuldades de relacionamentos e preocupação com os estudos são recorrentes entre universitários, mas quando não recebem atenção necessária e adequada, podem ocasionar evasões que são dispendiosas para o ensino público, assim como para a sociedade e, sobretudo, para o estudante. A autora completa dizendo que embora a atenção à saúde mental e assistência formal ao estudante brasileiro tenha surgido no final da década de 50, ainda é exíguo o número de estudos epidemiológicos sobre a morbidade psiquiátrica em universitários e uma parte considerável dos estudos referentes aos problemas de saúde mental dessa população carecem de rigor metodológico e estatístico.

Sabe-se que a rotina em uma universidade consiste em muitas exigências e volume intenso de atividades, conteúdos, pesquisa, eventos, estágio etc., e isso pode afetar a performance de alguns indivíduos, como constatado na dimensão que indaga se o discente consegue dar atenção às atividades e cumprir os prazos estabelecidos, em que 49% responderam que sim e 51% que não. Ou seja, mais da metade da amostra admite que não consegue dar atenção suficiente aos pré-requisitos solicitados pelo ensino superior.

Nogueira-Martins e Nogueira Martins (2018) entendem que o estresse experimentado pelo estudante e seus problemas agregados são resultantes tanto do ambiente de aprendizagem como da vulnerabilidade psicológica do estudante e podem ser reunidos em três categorias: 1) estresse relacionado ao processo de profissionalização, pertinente aos embaraços relativos à construção de carreira/identidade nesse âmbito e à realidade do mercado de trabalho de alta competitividade; 2) estresse situacional, atrelado às pressões e exigências próprias do treinamento na graduação e dificuldades nos relacionamentos interpessoais e 3) estresse pessoal, associado às características individuais e traços de personalidade, vulnerabilidades psicológicas, situação socioeconômica, dificuldades familiares e acontecimentos estressantes da vida.

A dimensão que se refere a manter a frequência e desempenho que julgam satisfatório parece complementar a anterior, até nos resultados, que são idênticos: 49% para sim e 51% para não. Da mesma forma a amostra aparece dividida, em que mais da metade não

consegue dar atenção às atividades e cumprir os prazos estabelecidos e, conseqüentemente, não conseguem manter a frequência e desempenho considerados por eles satisfatórios.

Nesse sentido, Cerchiari, Caetano e Faccenda (2005) assinalam que os distúrbios psicossomáticos foram os principais problemas de saúde mental entre os universitários, com 29% de prevalência, acompanhado por tensão e estresse psíquico (28%) e falta de confiança na capacidade de desempenho/autoeficácia (26%), hipotetizando, assim, que a ausência de confiança na capacidade de desempenho/autoeficácia desperta tensão ou estresse psíquico, que, por sua vez, se manifesta no corpo através de distúrbios psicossomáticos, corroborando dessa forma que a dificuldade dos discentes em gerir as emoções em uma situação de conflito ocasiona a somatização, em virtude da incapacidade de elaboração ou representação das emoções por atos ou palavras.

Diante desse cenário, Seco et al. (2005) preconizam que pode ser de grande serventia a realização de ações e formações com o intuito de promover estratégias de sucesso na perspectiva do desempenho acadêmico, tais como métodos de estudo e gestão de tempo, desenvolvimento de habilidades de comunicação e de motivação, além de uma maior sensibilidade por parte dos professores voltadas a métodos de ensino e avaliação alternativa.

O enfoque que se refere aos universitários conseguirem organizar a rotina geral, dar atenção a si e às pessoas importantes em sua vida, 87% declararam que não dão conta de administrar esses aspectos, de modo que possam coexistir harmonicamente. Este dado é bastante sensível, pois expressa um descompasso entre as responsabilidades acadêmicas e o autocuidado, além do convívio social, lazer e relações interpessoais de forma geral.

Nesse prisma, Ariño e Bargadi (2018) expõem que dentre os pontos pertinentes à universidade, carreira e estudo são capazes de influenciar o aumento do índice de adoecimento deste grupo. Há a percepção negativa das vivências acadêmicas experienciadas, de forma que maneira como os alunos percebem suas experiências dentro da universidade pode representar tanto como fator de risco, quando percebidas como negativas, quanto protetivas, quando mais positivas.

Um dado importante de se destacar é em relação ao fator econômico dos estudantes, pois conforme o levantamento, 74,7% afirmaram pertencer às classes D e E (de dois a quatro salários-mínimos e até dois salários-mínimos, respectivamente). Consoante a Cerchiari (2004), a qualidade de vida de estudantes universitários está diretamente relacionada às questões socioeconômicas, interferindo inclusive no seu funcionamento social. Na Unifesspa, mais de 60% dos discentes disponibilizavam de renda familiar de até 2 salários-mínimos, segundo informações do Perfil Socioeconômico e Comportamento Discente (Unifesspa – 2018) em que 42,7% da presente amostra está inclusa.

Cerchiari (2004) em sua análise sobre qualidade de vida de estudantes universitários

verificou que quanto mais baixa é a renda mensal, mais afetada é a qualidade de vida, sobretudo no que se refere aos âmbitos de relações sociais, ambiente e no parâmetro geral dessa dimensão. Isto explicita o quanto a questão econômica interfere consideravelmente, sendo decisivo para o bem-estar, visto que o pouco poder aquisitivo pode privar o sujeito de uma alimentação de qualidade, moradia digna, de transitar pelos espaços de acesso à cultura e lazer, restringe a possibilidade de locomoção, entre muitas outras coisas.

Por considerar esses aspectos e tendo consciência da realidade da região, uma política essencial para a permanência de muitos discentes é a disponibilização de auxílios por meio das instituições federais, tais como o emergencial, moradia e creche; oferta de bolsas de pesquisa, extensão e monitoria, iniciativas que são de grande valia na vida dos estudantes.

Dentre os fatores que contribuem para o êxito acadêmico, aqueles ditos internos, que são oriundos da postura do acadêmico, estão motivação, organização, esforço, persistência, saúde mental, gostar do curso, paciência, espiritualidade, perspectiva de futuro e bons relacionamentos dentro e fora da universidade. Já os externos, proporcionados pelo ambiente, foram destacados ajuda de custo, transporte, apoio familiar, ambiente colaborativo, bons professores, estágio, acesso à internet, disponibilidade de tempo e dinheiro, estrutura do campus e atenção das faculdades para com os discentes.

Os fatores internos que prejudicam o êxito acadêmico descritos foram desorganização, estresse, problemas psicológicos, cansaço físico e emocional, procrastinação, dificuldades de aprendizagem, desmotivação, dificuldades de relacionamento interpessoal, apreensão em relação ao futuro; entre os externos foi citado a imposição de ideologias, distância, excesso de conteúdo, dificuldade de conciliar trabalho e estudo, problemas financeiros, prazos apertados, falta de estrutura, ambiente hostil, distância da família, festas, falta de lazer, emenda pesada e desorganizada, falta de atividades práticas e dificuldades com os docentes.

A esse respeito, Ariño e Bargadi (2018) frisam a necessidade da promoção de ações institucionais que objetivem instrumentalizar os alunos, sobretudo no início do curso, a gerenciar a vida acadêmica, de forma seja possível empregar estratégias de estudo eficientes, no sentido de organização e manejo do tempo para determinar uma rotina de estudo, executar prazos, atribuir a devida importância às horas de sono e lazer com intuito de suprir as demandas universitárias, entre outras ações que devem ser pensadas para aperfeiçoar o processo de formação superior para que seja experienciado de modo positivo, sem ocasionar sofrimento ou adoecimento em seu público.

Os fatores destacados pelos discentes como positivos para o êxito acadêmico incluem principalmente aqueles referentes à disciplina e dedicação relacionada às tarefas do curso e estabelecer bons relacionamentos dentro e fora da comunidade universitária. Fatores opostos a estes são apontados como prejudiciais, somando-se a isto problemas psicológicos.

Externamente influenciam positivamente atributos relacionados a estrutura da universidade, o relacionamento positivo com os professores, boa condição financeira e apoio familiar, evidenciando a importância socioeconômica e da rede de apoio para o bom desempenho na universidade.

Penha, Oliveira e Mendes (2020) sustentam que a universidade carrega consigo a responsabilidade do acolhimento dos alunos e a gestão e demais agentes precisam considerar as variáveis e determinantes presentes nesse ambiente e o impacto na saúde mental da comunidade acadêmica de forma crítica.

Ao considerar que as condições psicológicas são decisivas para o processo de aprendizagem, Nogueira-Martins e Nogueira Martins (2018) enfatizam que as universidades não devem medir esforços em prol da concepção de uma atmosfera aberta e facilitadora que atenuo o estresse ligado ao modo de profissionalização dos discentes e que os agentes envolvidos nesse percurso podem criar esse ambiente de aprendizagem continente e facilitador. Ainda de acordo com os autores, fazem-se necessárias intervenções preventivas visando a melhoria das condições de saúde mental e qualidade de vida do universitário, abrangendo desde o nível de promoção de saúde até a reabilitação e readequação ocupacional.

Podem se destacar, segundo Nogueira-Martins e Nogueira Martins (2018), os serviços de assistência psicológica e psiquiátrica, rastreamento e identificação precoce de transtornos mentais entre os alunos, serviço de apoio social, utilização de recursos pedagógicos como Grupos de Reflexão, oferta e incentivo a atividades culturais, esportivas e lazer, utilização de métodos ativos de ensino, entre outros, pois, como bem manifestam Penha, Oliveira e Mendes (2020), a universidade também pode ser um espaço de encontros, trocas, lazer, descanso, desenvolvimento pessoal e profissional, tal qual um espaço que propicia o fortalecimento do rendimento acadêmico por oportunizar a recuperação do bem-estar psicológico do estudante.

4. CONCLUSÕES

Este estudo buscou identificar dados importantes relativos à situação da saúde mental dos estudantes e avaliar a experiência de adaptação dos calouros universitários, representados pela amostra da análise, em que uma contradição se apresenta: apesar de considerarem prioridade cuidar da saúde mental, um número muito reduzido consegue criar e pôr em prática estratégias para alcançar tal objetivo aliado ao bom desempenho acadêmico.

A pesquisa permitiu identificar os fatores que contribuem de maneira positiva o processo de adaptação a universidade como possuir uma rede de apoio, manter boa relação com os pares e professores, além de uma significativa relação e cooperação com a turma. A partir disso, nota-se a importância das relações na vida do estudante e como os docentes nos planos acadêmico e pessoal auxiliam diretamente na adaptação e formação dos discente, o

que pode levar à uma saúde mental mais equilibrada, com menos desordens.

Ainda sobre a inserção no ensino superior, ter que sair da residência mãe pode dificultar o primeiro momento na universidade, porém, pode ser visto como desafio a ser vencido e auxiliar na autonomia do aluno, o que é um ponto positivo, tendo em vista que uma porcentagem significativa dos estudantes são provenientes de outras cidades. Além disso, mais da metade dos acadêmicos não conseguiram ingressar no curso de primeira opção, e as licenciaturas apresentam maior índice de estudantes insatisfeitos, por esta razão, estudos com o objetivo de compreender com mais profundidade esse fenômeno e como buscar alternativas para auxiliar esse público precisam ser realizados. Destaca-se que um dos fatores fundamentais para a saúde mental é realizar o que se deseja, o que não acontece com boa parte dos alunos que entram em cursos que não eram suas primeiras opções.

Também foi possível observar no período da coleta de dados uma dificuldade de acesso e participação dos discentes de algumas turmas, estas que contavam com número bem reduzido de componentes, demonstrando as dificuldades da permanência na universidade, o que reitera a urgência de se investigar os pormenores envolvidos nesse fenômeno.

Destarte, se debruçar sobre esse tema é de fundamental importância, uma vez que o ambiente acadêmico está muito além de um espaço meramente de formação para atuação no mercado de trabalho, é um ambiente de troca de experiências, interação constante, desenvolvimento de projetos extremamente significativos e que tem potencial de transformar vidas, por isso é impreterível dedicar atenção às subjetividades daqueles que o compõem. Entretanto, entre as limitações presentes neste trabalho está o fato de ter abrangido apenas alguns cursos, portanto se faz necessária uma investigação que contemple o maior número possível, a fim de se verificar com mais afinco os aspectos que influenciam de forma positiva ou negativa esse primeiro contato com o ambiente universitário e as influências que exercem sobre a saúde mental dos estudantes.

Por fim, destaca-se que estas explorações foram feitas no ano de 2019, pré-pandemia da COVID-19. Sendo assim, faz-se necessário dados atuais e específicos para compreender melhor como está a adaptação dos estudantes e efeitos na saúde mental mediante ao novo contexto. Embora de antemão, diante do que já foi exposto e apontado pelos dados, possa inferir que serão necessárias políticas de atenção aos estudantes, uma vez que as repercussões que a pandemia trouxe agravaram substancialmente a estrutura psíquica dos acadêmicos por diversas razões a serem apuradas.

ARIÑO, D. O., & BARGADI, M. P. Relação entre Fatores Acadêmicos e a Saúde Mental de Estudantes Universitários. *Psicol. Pesqui.*, Juiz de Fora, v. 12, n. 3, p. 44-52, set./dez., 2018.

CERCHIARI, Ednéia Albino Nunes. Saúde mental e qualidade de vida em estudantes universitários. Tese de doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

CERCHIARI, E. A. N.; CAETANO, D.; FACENDA, O. Prevalência de transtornos mentais menores em estudantes universitários. *Estudos de Psicologia*, v. 10, n.3, p. 413-420, 2005.

DESSEN, M. A.; BRAZ, M. P. **A ciência do desenvolvimento humano: tendências atuais e perspectivas futuras**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

FEITOSA, F. B. Habilidades sociais e sofrimento psicológico. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*; Rio de Janeiro, 65 (1): 38-50, 2013

NETO, Francisco Estácio; ESTACIO, G. D. A. G; SILVEIRA, J. D. S. B. O DESLOCAMENTO DE UNIVERSITÁRIOS E SUA RELAÇÃO COM O DESAMPARO. *Interdisciplinary Scientific Journal*, Campos dos Goytacazes - RJ, v. 6, n. 5, p. 167-187, mai./2019.

NOGUEIRA-MARTINS, L. A., & NOGUEIRA-MARTINS, M. C. F. Saúde Mental e Qualidade de Vida de estudantes universitários. *Revista Psicologia, Diversidade e Saúde*, Salvador, v. 7, n. 3, p. 334-337, 2018.

OLIVEIRA, C. T. D. WILES, J. M, FIORIN, P. C, DIAS, A. C. G. Percepções de estudantes universitários sobre a relação professor-aluno. *Revista Quadrimestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional*, SP, v. 18, n. 2, p. 239-246, 2014.

PENHA, J. R. L., OLIVEIRA, C. C., & MENDES, A. V. S. Saúde mental do estudante universitário: revisão integrativa. *Journal Health NPEPS*, Ceará, v. 5, n. 1, p. 369-395, 2020.

SECO, G. M. S. B.; CASIMIRO, M. C. S. M.; PEREIRA, M. I. A. R.; DIAS, I. P. S.; CUSTÓDIO, S. M. R. **Para uma abordagem psicológica da transição do Ensino Secundário para o Ensino Superior: pontes e alçapões**. Leiria, 2005.

TEIXEIRA, M. A.P., CASTRO, G., PICCOLO, L. R. Adaptação à universidade em estudantes universitários: um estudo correlacional. *Interação em Psicologia*, Curitiba, dez. 2007.

TEIXEIRA, M. A. P., DIAS, A. C. G., WOTTRICH, S. H., & OLIVEIRA, A. M. Adaptação à universidade em jovens calouros. *Revista Semestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional*. V.12, n.1, p.185-202, 2008.

ABSTRACT - this study aimed to investigate the adaptation experience of freshmen and the mental health situation of students at the Federal University of South and Southeast of Pará (Unifesspa). For the survey on adaptation, 91 students participated in seven courses, who were taking up to the second period. The results indicated that having a support network, maintaining a good relationship with peers and teachers, in addition to a significant relationship and cooperation with the class contribute to adaptation. Among the factors that make the adaptation process difficult are leaving the “mother’s residence” and not entering the first choice course of the entrance exam. With regard to the mental health situation of university students, 75 students participated, distributed across seven courses, who attended between the fourth and seventh periods. According to the results, most consider mental health care as a priority, however it was possible to notice that relevant difficulties impact

academic performance, as well as the experience outside the university.

KEYWORDS : adaptation, freshmen, mental health, college students.

CAPÍTULO 6

ALTERAÇÕES LINFOCINTIGRÁFICAS NOS MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES PORTADORES DE FEBRE CHIKUNGUNYA

Catarina Coelho Almeida

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE
lattes.cnpq.br/3482312554765429

Esdras Marques Lins

Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE
lattes.cnpq.br/0319456991779817

Fernanda Appolonio Rocha

Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE
lattes.cnpq.br/7307005728684913

Simone Cristina Soares Brandão

Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE

Flavia Cristina Morone Pinto

Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão – PE

José Lamartine de Andrade Aguiar

Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE

José Luiz de Lima Filho

Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE

uma arbovirose caracterizada por febre, mialgia e poliartralgia. Linfedema em membros inferiores foi observado em vários pacientes durante um surto de FC no estado de Pernambuco (Brasil) em 2016. Não há relatos de doença dos vasos linfáticos devido à febre de Chikungunya. O objetivo do estudo foi acompanhar as alterações linfáticas nos membros inferiores de 16 pacientes com FC, por meio da linfocintilografia. Métodos: Estudo prospectivo observacional com pacientes em fase aguda de FC (diagnóstico sorológico confirmado) com edema de MI submetidos a avaliação clínica e linfocintilografia em fase inicial e após 90 dias. Resultados: Dezesesseis pacientes (81% mulheres) participaram deste estudo. Todos os pacientes apresentavam linfedema de membros inferiores, sendo 15 (94%) bilaterais. Dos 31 membros acometidos pelo linfedema, 24 (77%) apresentavam anormalidades na drenagem linfática na linfocintilografia. O atraso na visualização dos linfonodos pélvicos foi a alteração linfocintilográfica mais frequente, observada em 16 (51,6%) membros inferiores. Nove (56%) pacientes foram reavaliados clinicamente após 90 dias, e todos os 18 membros inferiores permaneceram com linfedema. Uma segunda linfocintilografia mostrou alterações persistentes em 13 (72%) dos 18 membros. Conclusão: A FC pode levar ao linfedema, e o linfedema pode persistir ou progredir após três meses da fase aguda da doença.

RESUMO – A Febre Chikungunya (FC) é

Palavras-chave: Febre Chikungunya, Linfedema de membros inferiores, Linfocintilografia, Vasos linfáticos, Anormalidades linfáticas.

1. INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya é um alfavírus transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, amplamente disseminados pelo Brasil. Este vírus demonstrou uma grande capacidade de disseminar e infectar grande parcela da população, como foi observado em surtos recorrentes de Febre Chikungunya (FC). Esta arbovirose tem caráter epidêmico, com altas taxas de ataque que variam de 38 a 63%. Em 2016, foram confirmados 146.914 casos de FC no Brasil, com maior taxa de incidência no Nordeste. O estado de Pernambuco, localizado na costa leste do Brasil, foi responsável por 25.692 casos de FC e pelo maior número de mortes em 2016. (BORGHERINI G. et al, 2007), (WEAVER SC, et al, 2015), (BRASIL,2014), (BRASIL 2017), (PERNAMBUCO, 20016),

A FC é uma doença aguda, geralmente manifestada por artralgia, astenia intensa, mialgia, cefaléia e rash cutâneo. A doença tem início súbito após 3 dias de incubação e pode evoluir para três fases: aguda - após o período de incubação até o 10º dia; subaguda - se a dor nas articulações persistir após a fase aguda, durando até 3 meses; e crônica - a persistência dos sintomas após 3 meses e com duração de até 3 anos (BORGHERINI G. et al, 2007), (MOHAN A, et al, 2010)

O diagnóstico de FC é clínico, pois a associação entre febre aguda e artralgia é altamente preditiva em áreas onde a doença é endêmica ou onde ocorreram epidemias, como em Pernambuco. O principal achado laboratorial é leucopenia com linfopenia. O diagnóstico definitivo pode ser feito pela detecção do vírus por reação em cadeia de polimerase (PCR) na primeira semana de doença. O diagnóstico sorológico é feito pela detecção de imunoglobulina M (IgM) do 2º ao 3º dia de doença, permanecendo positiva por 1 a 3 meses, e imunoglobulina G (IgG) a partir do 5º ao 10º dia de doença, que pode permanecer positiva por anos (BORGHERINI G. et al, 2007).

Manifestações atípicas envolvendo diferentes sistemas, incluindo o sistema vascular arterial, têm sido descritas na literatura envolvendo a FC. As manifestações vasculares mais comuns são distúrbios arteriais periféricos e o fenômeno de Raynaud (BORGHERINI G. et al, 2007).

O linfedema nos membros inferiores (LMI) foi observado em vários pacientes durante um surto de FC no estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil) em 2016. Em relação às manifestações linfáticas, pelo nosso conhecimento, há apenas um estudo na literatura

descrevendo casos isolados de linfedema em pacientes com FC, porém sem confirmação linfocintilográfica.

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações linfáticas dos membros inferiores de pacientes com FC e edema de membros inferiores por meio da linfocintilografia.

2. MÉTODOS

A população do estudo foi constituída por pacientes atendidos no Ambulatório de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), encaminhados para avaliação de edema de membros inferiores com diagnóstico clínico epidemiológico e sorológico de FC. Dezesesseis pacientes com diagnóstico sorológico positivo (detecção de anticorpos IgM para FC) foram incluídos. Todas as etapas do estudo foram realizadas de março de 2016 a novembro de 2016, e o modelo empregado foi o observacional prospectivo. No mesmo período, no HC-UFPE, foram notificados 248 casos de FC.

Os pacientes selecionados foram submetidos a ultrassonografia doppler dos membros inferiores para excluir trombose venosa profunda e duas linfocintilografias; uma na inclusão do paciente no estudo e outra 90 dias após.

Crianças, mulheres grávidas, pacientes com índice de massa corporal acima de 40, pacientes com úlceras de membros inferiores de qualquer etiologia ou doença venosa crônica avançada (C3 a C6 de acordo com a Classificação clínica, etiológica, anatômica e fisiopatológica das Doenças Venosas Crônicas - Classificação CEAP), pacientes com insuficiência renal, hepática e/ou cardíaca, pacientes com história prévia de edema de membros inferiores de qualquer etiologia, trombose venosa profunda, linfangite de membros inferiores, cirurgia ortopédica, vascular e/ou oncológica de membros inferiores, pacientes em radioterapia e pacientes com linfedema clinicamente evidente antes da FC foram todos excluídos do estudo.

A linfocintilografia dos membros inferiores foi realizada no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UFPE após administração subcutânea no primeiro espaço interdigital de cada pé de cerca de 37 MBq (1mCi) com volume de 0,1mL de solução de dextran-70 marcado com ^{99m}Tc. O radionuclídeo ^{99m}Tc foi obtido de um gerador de molibdênio-tecnécio, fabricado pelo IPEN-CNEN-São Paulo.

Cada paciente caminhou por 10 minutos e em seguida foi realizada a injeção do radiofármaco em bolus com agulha 13x3 29G ½ com o paciente em decúbito dorsal horizontal. Massagem no local foi realizada e os pacientes realizaram flexão e extensão do tornozelo durante o exame.

Foram adquiridas imagens dinâmicas da região pélvica anterior por 30 minutos (1 quadro/minuto) imediatamente após a injeção do radiofármaco, e imagens de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior (taxa de captura de 7,5 cm/min) cerca de 1 hora depois. Imagens de corpo inteiro também foram adquiridas 4 horas após a injeção, caso não fosse observada ascensão do radiofármaco até a altura do ducto torácico nas imagens de 1 hora. As imagens foram adquiridas por uma câmera gama multifuncional STARCAM 3200 (General Electric, Califórnia, EUA) de um detector, com colimador de baixa energia, fotópico de 140 kiloeletrons (keV) e janela de 20%. As seguintes alterações linfocintilográficas foram analisadas para a interpretação das imagens: assimetria e chegada precoce ou tardia do radiomarcador na topografia dos linfonodos inguinais e pélvicos nas imagens dinâmicas de 30 minutos, má visualização dos vasos linfáticos (tronco superficial medial do membro inferior), refluxo dérmico do radiofármaco, presença de circulação colateral, dilatação e tortuosidade dos vasos linfáticos e visualização de linfonodos profundos.

Os dados obtidos foram organizados em planilhas (Microsoft® Office Excel® 2003). Utilizou-se estatística descritiva para análise do perfil social, clínico e epidemiológico e dos resultados obtidos nas linfocintigrafias, sendo os dados apresentados em n (número absoluto) e % (número relativo).

Todos os pacientes foram informados sobre a natureza da pesquisa e os benefícios da investigação diagnóstica, e aqueles que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (Parecer nº: 1.710.092).

3. RESULTADOS

No período do estudo foram notificados 248 casos de FC no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), destes 31 foram encaminhados ao ambulatório com suspeita de linfedema, dos quais 16 tiveram diagnóstico confirmado através de linfocintilografia de membros inferiores (prevalência de linfedema confirmado: 6,4%)

Os 16 pacientes selecionados com edema mole e depressível de membros inferiores e sorologia IgM positiva para FC nas fases aguda ou subaguda, todos de Pernambuco, tinham idade média de 59 anos, e 13 (81%) eram do sexo feminino (Figura 1).

Figura 1. Paciente deste estudo com linfedema de membros inferiores (formato cilíndrico) e edema em dorso do pé incluído no estudo.



Em relação ao membro inferior acometido pelo linfedema, 15 (93,7%) pacientes apresentaram edema bilateral e 1 (6,2%) edema unilateral.

Dentre os 31 membros inferiores dos 16 pacientes avaliados na primeira linfocintilografia, observou-se a presença de linfopatia em 24 (77,4%) membros. Retardo na visualização dos linfonodos pélvicos foi a alteração mais frequente, presente em 16 (51,6%) membros, visualização acelerada dos linfonodos pélvicos em 5 (16%) membros, presença de refluxo dérmico em 2 (6,4%) membros, visualização de linfonodos profundos (poplíteos, femorais e / ou tibiais) em 1 (3,2%) membro. (Tabela 1, Figs 2 e 3).

Tab. 1 - Resultados da linfocintilografia inicial (Linfo. 1).

Parâmetros Linfocintigráficos	
Resultados Linfocintigráficos	Amostragem (membros inferiores)
n	31
Linfocintigrafia normal	7 (22.6%)
Linfocintilografia alterada	24 (77.4%)
Visualização de linfonodos pélvico em menos de 5 minutos	5 (16.1%)
Visualização de linfonodos pélvico após 30 minutos (< 60 minutos)	12 (38.7%)
Visualização de linfonodos pélvico após 60 minutos	4 (12.9%)
Refluxo dérmico	2 (6.4%)
Linfonodos profundos	1 (3.2%)

Fig. 2 - A: Imagens de corpo inteiro da linfocintilografia demonstrando vasos linfáticos mal definidos, linfonodos esquerdos e pélvicos visualizados apenas na imagem de 1 hora após a injeção de 99m Tc-Dextran-70. B: Imagens de corpo inteiro de linfocintilografia demonstrando vasos linfáticos mal definidos e linfonodos pélvicos mal visualizados à esquerda.

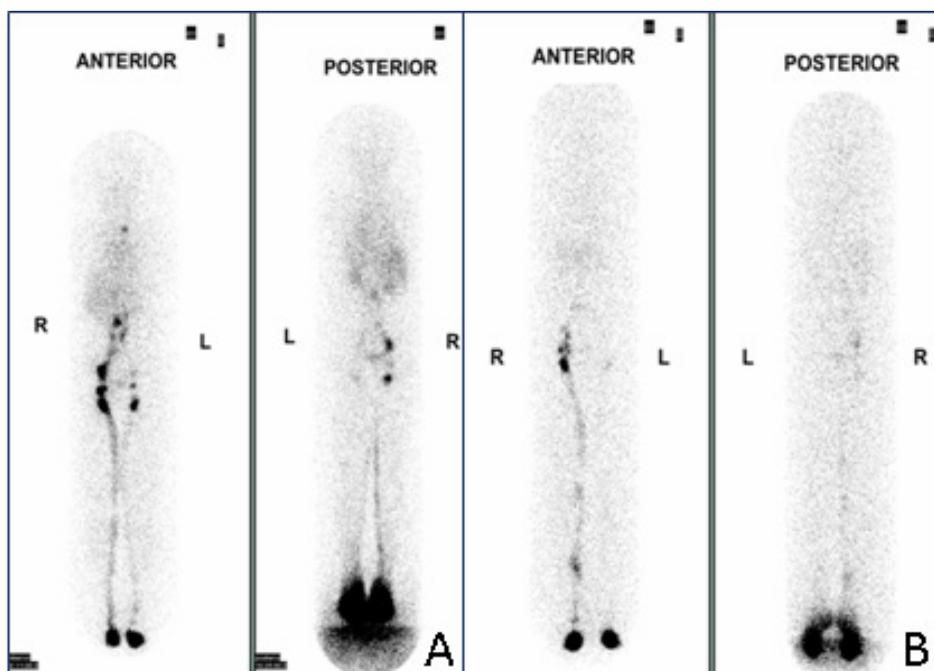
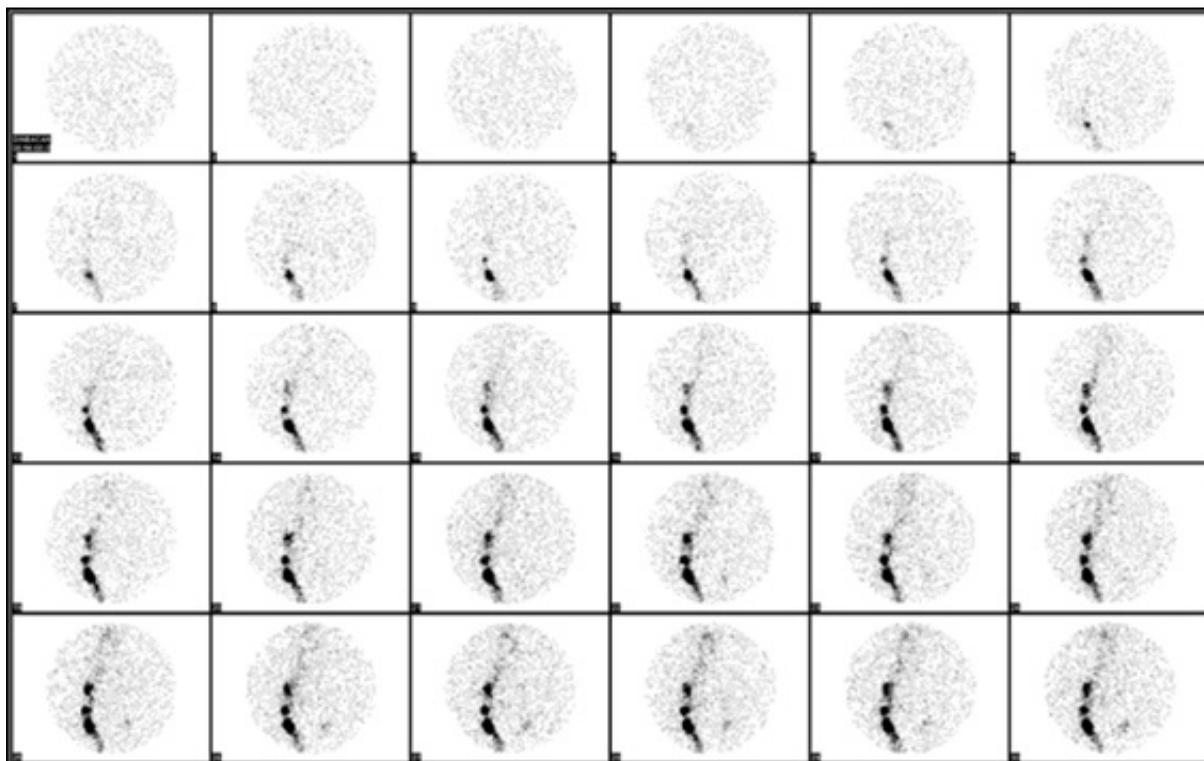


Fig. 3 - Imagens de linfocintilografia da pelve anterior adquiridas em intervalos de 1 minuto durante 30 minutos com ausência de visualização dos linfonodos pélvicos à esquerda após 30 minutos da injeção do radiotraçador.



Após a primeira avaliação, foram prescritas meias de compressão (20-30mmHg) para todos os pacientes e os pacientes foram orientados repousar com membros inferiores elevados quando possível.

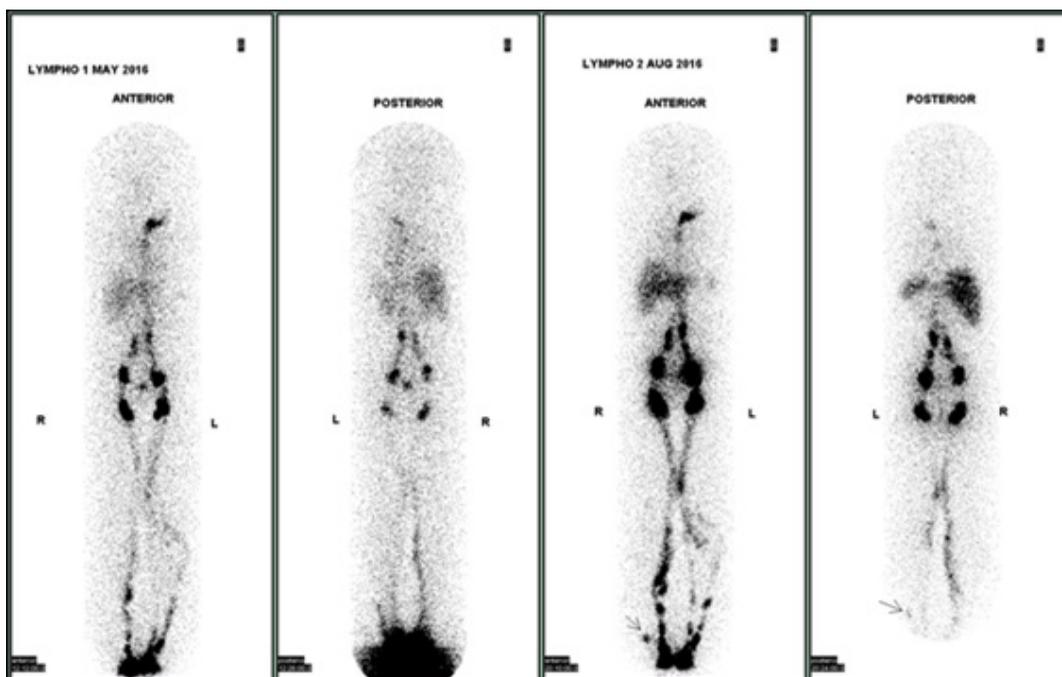
Dos 16 pacientes do estudo, 9 (56,2%) retornaram para reavaliação clínica 90 dias após o primeiro atendimento e todos permaneciam com edema bilateral de membros inferiores.

Todos esses nove pacientes foram submetidos a uma segunda linfocintilografia. O retardo no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos foi a anormalidade mais frequente, presente em 13 (72,2%) membros, seguido pela presença de refluxo dérmico em um (5,5%) membro e visualização de linfonodos profundos (poplíteos, femorais e/ou tibial) em um (5,5%) membro. Dos 18 membros inferiores submetidos a uma segunda linfocintilografia, 13 (72,2%) apresentaram alterações linfocintilográficas. (Figura 4, Tabela 2).

Tab. 2 - Resultados da segunda linfocintilografia (90 dias após o primeiro exame) (Linfo. 2).

Resultados na Linfocintilografia	Amostragem (membros inferiores)
n	18 (100%)
Linfocintilografia normal	5 (27.8%)
Linfocintilografia alterada	13 (72.2%)
Visualização de linfonodos pélvico após 30 minutos (< 60 minutos)	13 (72.2%)
Refluxo dérmico	1 (5.5%)
Linfonodos profundos	1 (5.5%)

Fig. 4 - Linfocintilografia de membros inferiores demonstrando aumento dos vasos linfáticos colaterais e aumento do número de nódulos linfáticos profundos no segundo exame.



4. DISCUSSÃO

Este estudo foi o primeiro a investigar a disfunção da circulação linfática em pacientes com CHIKF e LMI. Os resultados encontrados mostraram que a CHIKF pode causar linfedema agudo e que a disfunção linfática nos membros inferiores (MMII) pode progredir ou persistir por período maior que três meses causando linfedema crônico.

A fisiopatologia do linfedema é complexa e o mecanismo de formação do edema na CHIKF permanece desconhecido. Estudos recentes em animais e em seres humanos sugerem que a inflamação, causando alterações no transporte da linfa no intersticial, é o fator mais importante na formação e progressão do edema nestes casos. O envolvimento inflamatório articular nesses pacientes, caracterizado pelo edema periarticular, tenossinovite e artrite, é característico da CHIKF, sendo a principal manifestação das fases aguda e crônica dessa enfermidade, e frequentemente está associado ao LMI (GODOY JRP, et al, 2004), (ADAMCZYK L.A. et al, 2013)

Outra possibilidade é que a CHIKF produza o aumento de alguns tipos de crioglobulinas (tipos II e III). Em 2009, Oliver et al. demonstraram a presença de cryoglobulinemia persistente em 51 pacientes com CHIKF, sendo que, cerca de 20% destes apresentaram vários tipos de manifestações vasculares (OLIVER M. et al., 2009)

A resposta imunológica à infecção aguda pelo vírus da Febre Chikungunya tem recebido grande atenção em pesquisas recentes. Apesar disto a fisiopatologia de vários tipos de manifestações clínicas, que ocorrem nos pacientes com CHIKF, permanece desconhecida, particularmente aquelas relacionadas aos vasos linfáticos. Novos estudos deverão ser realizados com o objetivo de entender a fisiopatologia das manifestações atípicas desta doença e provavelmente investigarão, além da presença de biomarcadores, as alterações genômicas, que podem estar relacionados a severidade e a cronicidade da CHIKF. (INAMADAR A.C. et al., 2008), (FURUYA-KANAMORI L. et al., 2016), (ROSSO F. et al, 2016), (SIMON F. et al, 2007), (STAPLES J.E, et al, 2009), (TAUBITZ W. et al, 2007), (TORRES J.R. et al, 2014)

O presente estudo considerou como normal os seguintes achados linfocintigráficos: Ascensão gradual e simétrica do radioisótopo na região anterior e medial dos membros inferiores; visualização bilateral de linfonodos pélvicos, entre 10 a 15 minutos após a injeção do radioisótopo; ausência de acúmulo do radioisótopo na derme e subcutâneo nas imagens tardias (1 a 4 horas após a injeção). Critérios semelhantes foram adotados por outros autores. (ALMEIDA CA, et al, 2017), (BARRAL CM, et al, 2013), (DABROWSKI J, et al., 2008), (DIXON B, et al, 2015), (LAM MC, et al, 2014), (MARQUES SRB, et al, 2005)

O retardo na ascensão do radioisótopo foi a principal alteração linfocintigráfica encontrada nos MMII avaliados. Este tipo de alteração tem sido associada ao LMI secundário às linfangites infecciosas, por exemplo, esta foi a principal alteração encontrada por Soo et al, em 2007 quando investigou a presença de linfopatia em pacientes com linfangite infecciosa. (SOO JK et al, 2008)

Cerca de 60% dos pacientes avaliados no presente estudo retornaram três meses após a primeira avaliação para a realização de nova linfocintigrafia. A persistência do LMI foi observada na maioria destes. O retardo na visualização dos linfonodos pélvicos foi também a alteração mais frequentemente encontrada na segunda linfocintigrafia. No entanto, alguns pacientes reavaliados apresentaram piora das alterações linfocintigráficas. Esses achados parecem indicar que há progressão da disfunção da circulação linfática nos MMII, demonstrando assim, pela primeira vez, a presença de alterações crônicas dos vasos linfáticos causadas pela CHIKF.

De forma diferente ao atual estudo, vários trabalhos têm descrito alterações linfocintigráficas apenas dos pacientes com linfedema crônico dos MMII. Nesses casos, é mais comum encontrar alterações dos vasos linfáticos, tais como, dilatação, presença de colaterais, retardo acentuado na ascensão do radioisótopo e refluxo dérmico. No presente estudo foram avaliadas as alterações dos vasos linfáticos em pacientes que apresentavam duração do edema menor que seis meses. Pesquisas com o linfedema agudo são escassas e os relatos na literatura descrevendo as alterações linfocintigráficas nestes casos são insuficientes. (PECKING P, et al, 2008), (SADEGHI R, et al, 2013)

Uma outra alteração evidenciada no presente estudo foi a ascensão acelerada do radioisótopo, com visualização dos linfonodos pélvicos em um tempo que variou de 1 a 9 minutos, após a sua injeção, em cerca de 16% dos MMII avaliados. O fluxo de linfa pode ser normal, acelerado ou lentificado. O fluxo acelerado é caracterizado pela visualização dos linfonodos pélvicos em tempo inferior a 10 minutos e tem sido associado à presença de insuficiência venosa crônica e LMI. É possível que este hiperfluxo seja uma compensação, que ocorre na presença da linfoangiogênese ou da hiperplasia dos vasos linfáticos, alterações comuns nos processos inflamatórios. Mais estudos envolvendo o vírus da Chikungunya virus são necessários para melhor esclarecer sua atuação sobre os vasos linfáticos. (VARRICHI G. et al., 2015)

5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar de ser considerada o padrão ouro, a linfocintigrafia carece de um protocolo único e todos os aspectos técnicos do exame são variáveis. Para este estudo, foi adotado o protocolo desenvolvido por nossa instituição, o qual já foi utilizado na elaboração de outros estudos. A falta de conhecimento atual sobre a incidência de anormalidades linfocintigráficas em indivíduos assintomáticos e a ausência de um grupo controle de pacientes com FC e sem edema de membros inferiores (por razões éticas) também limita nossos achados. No entanto, todos os pacientes tinham diagnóstico clínico de linfedema e uma segunda linfocintigrafia foi realizada após 90 dias, comprovando a persistência ou progressão das alterações linfocintigráficas em mais da metade deles, servindo de controle para o primeiro exame.

6. CONCLUSÃO

As anormalidades linfocintilográficas em pacientes com FC foram recorrentes no presente estudo. A FC pode causar linfedema, e o linfedema pode persistir ou progredir após três meses das fases aguda ou subaguda da doença.

REFERÊNCIAS

- BORGERINI G. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clin Infect Dis**, v.44, n.11, p.1401-1407, 2007, doi: 10.1086/517537.
- WEAVER S.C, LECUIT M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito – Borne Disease. **N Eng J Med**. v.372, n.13, p.1231-1239, 2015. doi: 10.1056/NEJMra1406035.
- MOHAN A. et al. Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis of Chikungunya Fever: Lessons Learned From the Re-Emerging Epidemic. **Indian J Dermatol**. v.55, n.1, p.54-63, 2010. doi: 10.4103/0019-5154.60355.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência Nacional para a Febre Chikungunya / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica. **Chikungunya: Manejo Clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- PERNAMBUCO (Estado). Secretaria de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. Gerência de Vigilância às arboviroses. **Informe Epidemiológico** n.47/SE 49, 2016.
- GODOY J.R.P., SILVA V.Z.M., SOUZA H.A. Lymphedema: A literature review. **Univ Ciênc Saúde**, v.2, n.2, p.267-280, 2004.
- ADAMCZYK L.A. et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health disease. **Virchows Arch**, v. 469; n.1, p.3-17, 2016. doi: 10.1007/s00428-016-1945-6.
- OLIVER M. et al. Persisting Mixed Cryoglobulinemia in Chikungunya Infection. **PLoS Negl Trop Dis**. v.3, n.2, e374, 2009. doi: 10.1371/journal.pntd.0000374.
- INAMADAR A.C. et al. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in South India. **Int J Dermatol**. v.47, n.2, p.154-159, 2008. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03478.x.
- FURUYA-KANAMORI L. et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and Dengue viruses. **BMC Infect Dis**, v.16, p.84, 2016. doi: 10.1186/s12879-016-1417-2.
- ROSSO F. et al. Co-infection by Chikungunya virus (CHIK-V) and dengue virus (DEN-V) during a recent outbreak in Cali, Colombia: Report of a fatal case. **Rev Chilena Infectol**. v.33, n.4, p.464-467, 2016. doi: 10.4067/S0716-10182016000400013
- SIMON F. et al. Chikungunya infection An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned from Indian Ocean Island. Report of 47 cases. **Medicine**. Baltimore, v.86, n.3, p.123-137, 2007. doi: 10.1097/MD/0b013e31806010a5.
- STAPLES J.E., BREIMAN R.F., POWERS A.M. Chikungunya Fever: an Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. **Clin Infect Dis**. v.49, n.6, p.942-948, 2009. doi: 10.1086/605496.
- TAUBITZ W. et al. Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. **Clin Infect Dis**. v.45, n.1, p.e1-4, 2007. doi: 10.1086/518701.

- TORRES J.R. et al. Chikungunya Fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere A venezuelan experience. **IDCases**. v.2, n.1, p.6-10, 2014. doi: 10.1016/j.idcr.2014.12.002.
- ALMEIDA CA, et al. Lymphoscintigraphic abnormalities in the contralateral lower limbs of patients with unilateral lymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2017; 5(3): 363-69.
- BARRAL CM, et al. Lymphoscintigraphy of the lower limbs: a retrospective study of 154 cases from March 2009 to June 2010. **Rev Med Minas Gerais**, v.23, n.2, p.185-95, 2013.
- DABROWSKI J., MERKERT R., KUŚMIEREK J. Optimized lymphoscintigraphy and diagnostics of lymphatic o edema of the lower extremities. **Nucl Med Rev**, v.11, n.1, p.26-29, 2008. PMID: 19173185.
- DIXON B., WEILER M. Bridging the divide between pathogenesis and detection in lymphedema. **Semin Cell Dev Biol**. v.38, p.75-82, 2015. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.12.003.
- LAM M.C., LUK W.H., TSE K.H. Lymphoscintigraphy in the evaluation of lower extremity lymphedema: local experience. **Hong Kong Med J**. v.20, n.2, p.121-125, 2014. doi: 10.12809/hkmj133988.
- MARQUES S.R.B. et al. Lymphoscintigraphic visualization of the thoracic duct confluence. **J Vasc Bras**, v.4, n.4, p.349-352, 2005.
- SOO JK. Et al. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. **Br J Dermatol**. v.158, n.6, p.1350-1353, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08423.x.
- PECKING P. et al. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO): toward a comprehensive staging. **Lymphology**. v.41, p.1, p.1-10, 2008.
- SADEGHI R., KAZEMZADEH G., KESHTGAR M. Diagnostic application of lymphoscintigraphy in the management of lymphedema. **Hell J Nucl Med**. v.13, n.1, p.6-10, 2013.
- VARRICHI G. et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. **J Am Acad Dermatol**. v.73, n.1, p.144-153, 2015. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.041.

SOBRE OS AUTORES

Priscila da Silva Castro

Possui graduação (2007) e especialização em Nutrição (2008) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestre em Nutrição Humana (2010) pelo Programa de Pós Graduação (PPGN) do Instituto de Nutrição Josué de Castro/UFRJ. Especialista em Gênero e Sexualidade (2014) pelo CLAM/IMS/UERJ. Doutora em Saúde Coletiva (2015) pelo Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC/ UFRJ). Atualmente professora adjunto C do curso de Saúde Coletiva e Chefe do Setor de Apoio à Integração Acadêmica e Científica da Pró-reitoria de extensão e assuntos estudantis (PROEX) da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará (Unifesspa).

Ana Cristina Viana Campos: mãe do Oliver Henrique. Doutora em Odontologia - Saúde Coletiva. Professora Adjunta da Faculdade de Saúde Coletiva na Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará. Embaixadora da Região Norte do Movimento *Parent in Science*. Poeta e cronista; chef amadora, artesã e salmista.

Pedro de Souza Quevedo

Graduado em Medicina Veterinária (2009) pela Universidade Federal de Pelotas, mestre em ciência animal e doutor em ciências biológicas pelo programa de pós-graduação em parasitologia pela mesma instituição. Atualmente é coordenador do Centro de Estudos e Diagnóstico em Doenças infecciosas e Parasitárias dos Animais (CEDIPA), da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará (Unifesspa).

Sergio Ricardo Siani

Pós Doutorando em Administração na UFMS (2021-2022). Pós Doutor em Sustentabilidade pela PUC Campinas (2020-2021). Pós Doutor em Ciências Ambientais pela Unifal -MG (2020-2021). Professor colaborador do Mestrado - Programa de Pós Graduação em Sustentabilidade na Gestão Ambiental da UFSCar (2021). Professor Adjunto, Coordenador e Diretor da Faculdade de Administração (2020-2022) da UNIFESSPA-Universidade do Sul e Sudeste do Pará. Doutorado em Administração pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Mestrado em Administração pela Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP). Graduação em Administração de Empresas e em Teologia. Especialista em Gestão e Estratégia de Empresas, e em Economia Financeira pela UNICAMP e MBA em Economia de Empresas pela USP.

Luciana Pereira Colares Leitão

Doutorado em andamento no Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas, Mestre em Oncologia e Ciências Médicas (2018), Especialista em Hematologia e Imunologia (2017) e Bacharel em Biomedicina (2016) pela Universidade Federal do Pará. Realizou graduação sanduíche pelo programa Ciências se Fronteiras, na *The University of Western Australia* - Austrália (2014), sendo bolsista CAPES. Atualmente é professora universitária na Faculdade de Ciências Médicas do Pará, no curso de graduação em Medicina, onde atua como Coordenadora de Pesquisa, Extensão, Inovação e Internacionalização (COPPEXII). Possui experiência em Genética e Biologia Molecular e nas áreas de Saúde Coletiva.

Letícia Dias Lima Jedlicka

Professora Adjunta do Curso de Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde e Biológicas da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará (UNIFESSPA). Possui graduação em Farmácia Bioquímica & Industrial (1997-2000) pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), especialização em Análises Clínicas (2001) pela UMC, mestrado em Engenharia Biomédica (2002-2004) pela Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP) e doutorado em Medicina Translacional (2013-2016) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Tem experiência nas áreas de atenção farmacêutica, educação em saúde e em análise de biomoléculas.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adaptação 9, 64-70, 74-76
Aedes aegypti 11, 17, 18, 21, 79
Aedes albopictus 17, 79
Agente 17, 20, 24, 35, 45, 51, 69, 74
Alfavírus 18, 79
Algometria 50, 53
Ambiente 14, 17, 23, 35, 40, 41, 43, 47, 65, 66, 68, 69, 71, 73-75
Ansiedade 66, 71
Antivirais 23
Aprendizagem 73, 74
Arboviroses 9, 11-13, 15, 20, 88
Artralgia 16-18, 79

B

BDNF 50, 51, 53, 56, 57, 59, 60, 62, 63

C

Calouros 9, 64, 67, 68, 70, 74, 76
Cansaço 73
Cefaleia 16, 17, 19, 46, 79
Cérebro 44, 50, 51, 59
Chikungunya 10-12, 17, 18, 20-22, 78, 79, 86-88
Combate 12, 13, 15, 19, 20, 47
Covid-19 9, 11, 13, 15, 20, 22, 39, 45-49, 75
CPOT 50, 52-54, 56-60, 62, 63

D

Dengue 9, 11-15, 18, 20-24, 26, 28, 29, 35-38, 88
Desempenho 67, 70-72, 74
Dinâmica molecular 9, 23, 29
Discente 64-75
Doenças 8, 11-13, 17, 20, 21, 59, 80, 88, 90
Dor 9, 14, 16, 17, 45, 50-54, 56-62, 79

E

Edema 78, 80-82, 84, 86, 87, 89
Educação em saúde 11-13, 91
Emocional 50, 73
Ensino superior 65, 69
Estabilidade estrutural 23
Estresse 45, 48, 66, 67, 71-74

F

Febre 11, 12, 14, 16-19, 21, 22, 28, 44-46, 78, 79, 86, 88

Febre amarela 18, 19, 28

Felídeos 40-43

Flavivírus 14, 16, 21, 24, 28, 36

H

Higiene 47

HIV 46

I

IgG 40, 46, 49, 79

IgM 40, 46, 49, 79-81

Imunossupressão 40, 45

Incubação 19, 45, 79

Infecção 14, 15, 17-21, 23, 24, 39-42, 44-47, 86

Integração 65, 66, 90

Isolamento 13, 45, 48

L

Larvas 12

Linfedema 78-82, 86-88

Linfocintilografia 78-85, 87

Linfócitos 39, 46

Linfonodos 78, 81-87

Linfopatia 82, 86

M

Membros inferiores 78-82, 84-87

Mialgia 17-19, 78, 79

Mutação 28-31, 34, 35

N

Neurotrófico 50, 51

O

Oocistos 40-45, 47

P

Pandemia 9, 11, 13, 15, 20, 39, 45, 47, 48, 75

Prevenção 12, 13, 15, 18-22

Proliferação 12, 16, 42

Proteína capsídica 23, 27, 28, 37

Protozoário 39-42, 44, 46, 47

Pupas 12

R

RMSD 29, 30, 31, 34, 35
RNA viral 24-26

S

Saneamento 11, 16, 20, 41
Saúde mental 9, 64, 66-72, 74-76
SIDA 46, 47
Sintoma 11, 13, 14, 16-19, 21, 42, 44, 45, 61, 79

T

Toxoplasma gondii 40, 43, 48
Toxoplasmose 9, 39, 40, 42, 45, 46, 48, 49
Transmissão 14, 16-21, 24, 42, 44, 46, 47
Transplacentária 20, 42, 44, 46

U

Universidade 11, 12, 23, 39, 48, 49, 64, 65, 68-76, 78, 80, 81, 90, 91
Universitários 64, 66, 67, 69, 71, 72, 74, 76
UTI 51-53, 55, 59

V

Vacina 19, 20, 23, 40
Vacinação 18, 19, 20, 40
Vasos linfáticos 78, 81, 83, 85, 87
Vetor 11, 12, 16-18, 21, 23
Vírion 25, 26
Vulnerabilidade 67, 71

Z

Zika 11, 12, 15, 16, 18, 20-22
Zoonose 18, 19, 39, 40, 47



Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde

www.bookerfield.com 

contato@bookerfield.com 

[@bookerfield](https://www.instagram.com/bookerfield) 

Bookerfield Editora 



Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde

www.bookerfield.com 

contato@bookerfield.com 

[@bookerfield](#) 

Bookerfield Editora 

ISBN 978-658992947-5

