

ARBOVIROSES: PREVALÊNCIA E DIAGNÓSTICO

Nicole Anita Brito Madurro¹.

Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG.

<http://lattes.cnpq.br/3958847254720891>

RESUMO: As arboviroses (dengue, zika e Chikungunya) são um problema de saúde pública, sendo que, são endêmicas nas américas e sazonais. Atualmente há um aumento alarmante e crescente da dengue. A região das Américas é a mais afetada com um número crescente dessas arboviroses, sendo que as três doenças são causadas pelo mesmo vetor, o mosquito *Aedes*. A grande preocupação dessas infecções virais por parte dos profissionais da saúde são os problemas neurológicos e alto potencial para sequelas, podendo até mesmo ser letal. Condições precárias de saneamento, aumento da temperatura, umidade, dentre outras, favorecem a proliferação dos arbovírus. O diagnóstico convencional baseia-se na RT-PCR, feito por biologia molecular e que detecta a presença do material genético do vírus (RNA). Também os testes sorológicos são utilizados para a detecção em fase mais tardia, esses testes apresentam desvantagens porque pode ocorrer reatividade cruzada entre os tipos específicos de soros e outros anticorpos flavivírus. Esta revisão aborda a atualização da epidemiologia, manifestações neurológicas e outras doenças associadas à infecção pelos vírus da dengue, zika e Chikungunya, regiões de maior risco e os diagnósticos utilizados e perspectivas futuras de um diagnóstico mais sensível, de fácil uso e mais próximo ao paciente e profissionais de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças virais. Epidemiologia. Diagnóstico.

ARBOVIROSES: PREVALENCE AND DIAGNOSIS

ABSTRACT: Arboviruses (dengue, Zika and Chikungunya) are a public health problem, being endemic in the Americas and seasonal. There is currently an alarming and growing increase in dengue fever. The Americas region is the most affected with an increasing number of these arboviruses, with all three diseases being caused by the same vector, the *Aedes* mosquito. The major concern of these viral infections for health professionals is the neurological problems and high potential for sequelae, which can even be lethal. Precarious sanitation conditions, increased temperature, humidity, among others, favor the proliferation of arboviruses. Conventional diagnosis is based on RT-PCR, carried out using molecular biology and which detects the presence of the virus's genetic material (RNA). Serological

tests are also used for detection at a later stage, these tests have disadvantages because cross-reactivity can occur between specific types of sera and other flavivirus antibodies. This review addresses the update of epidemiology, neurological manifestations and other diseases associated with infection by the dengue, zika and Chikungunya viruses, regions at highest risk and the diagnoses used and future perspectives of a more sensitive, easy-to-use diagnosis that is closer to the patient and health professionals.

KEY-WORDS: Viral diseases. Epidemiology. Diagnosis.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Arboviroses são um grande desafio mundial à saúde humana. Entre estas, as doenças zoonóticas representam bilhões de casos de doenças humanas e milhões de mortes a cada ano, sendo um crescente problema de saúde pública. Dengue, a Febre Chikungunya e o vírus Zika são arboviroses transmitidas pela picada de mosquitos, principalmente da espécie *Aedes aegypti* e, em menor proporção, da espécie *Aedes albopictus* (Venâncio *et al.*, 2024).

Dengue (DENV) é uma doença transmitida pela picada da fêmea do mosquito infectada com o vírus cujo genoma é constituído de um RNA de cadeia simples. É causada por 4 sorotipos antigenicamente diferentes (DENV1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), que provocam a mesma doença no ser humano. A doença pode se manifestar de forma mais simples conhecida como dengue clássica e de formas mais graves, como a dengue hemorrágica, sendo que a síndrome do choque por dengue pode levar o paciente a óbito (Ashley, 2011). A prevalência mundial da dengue tem crescido dramaticamente nas últimas décadas. Cerca de 3,9 bilhões de pessoas em 128 países (56% da população mundial) vivem em área de risco da dengue (WHO, 2021).

Relatos da literatura apontam que o mosquito tenha vindo nos navios que partiam da África com escravos. O primeiro caso de dengue no Brasil foi originário da cidade de Recife em 1865 e primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista (RR), causada pelos sorotipos 1 e 4. Após quatro anos, em 1986, ocorreram epidemias atingindo o estado do Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste (Ministério da Saúde, 2024).

Em 2020 foram registrados 987.173 casos prováveis de dengue no Brasil, sendo notificados 609 casos prováveis de dengue em gestantes e confirmados 554 óbitos originários desta doença. O DENV-2 foi o sorotipo predominante em 79,7% das amostras testadas no país no período analisado (Ministério da Saúde, 2021).

O paciente pode apresentar sintomas mais graves característicos da dengue hemorrágica, como por exemplo, hepatomegalia, febre muito alta, colapso circulatório e manifestações hemorrágicas (Srikiatkachorn, 2009). O quadro do paciente pode se agravar para um estado de choque, queda ou ausência de pressão arterial, perda de

consciência e em casos graves o paciente pode vir a óbito (Gulati *et al.*, 2016). A dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra que o Brasil ultrapassou a marca de 5 milhões de casos de dengue em 2024, considerado recorde histórico absoluto tendo registrado mais de 2,8 mil óbitos somente este ano.

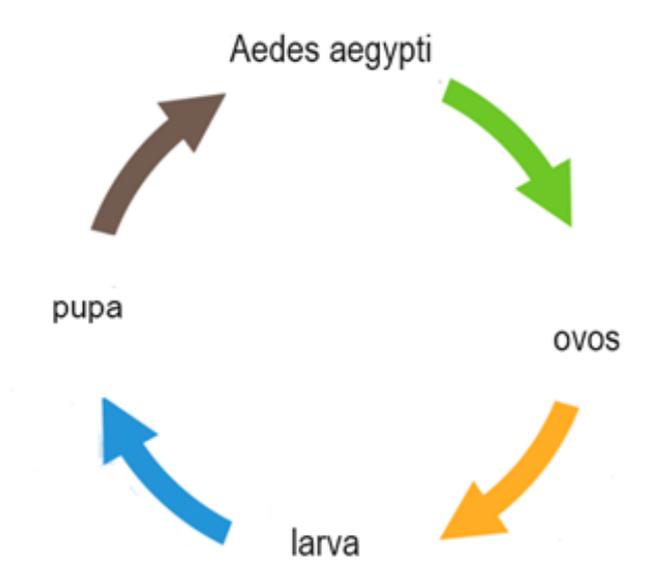
A dengue é uma doença sazonal em áreas tropicais e sub-tropicais e causada por um arbovírus chamado *Flaviviridae*, transmitida para o ser humano através do mosquito hospedeiro. Atualmente pode ser constatada uma epidemia em no Brasil (Rothman 2004, Wang *et al.*, 2006).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS, 2024) os vírus dengue (DENV) até o momento são conhecidos quatro sorotipos – DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, ainda o crescente aumento no número de casos e está diretamente voltado para a urbanização, o crescimento desordenado da população, o saneamento básico deficitário e os fatores climáticos mantêm as condições favoráveis para a presença do vetor, com reflexos na dinâmica de transmissão desses arbovírus (Ministério da Saúde, 2024).

É relevante esclarecer que o macho se alimenta de seivas de plantas, no entanto, a fêmea necessita de uma substância da proteína albumina do sangue humano para completar o processo de amadurecimento de seus ovos (Teles *et al.*, 2005).

Condições favoráveis como locais onde há acúmulo de água, como vasos de plantas, telhados, cisternas, pneus, e outros são condições ótimas para sua proliferação e sua reprodução. As condições favoráveis são ideais para sua reprodução. O ciclo de vida do *Aedes aegypti* está descrito na Figura 1.

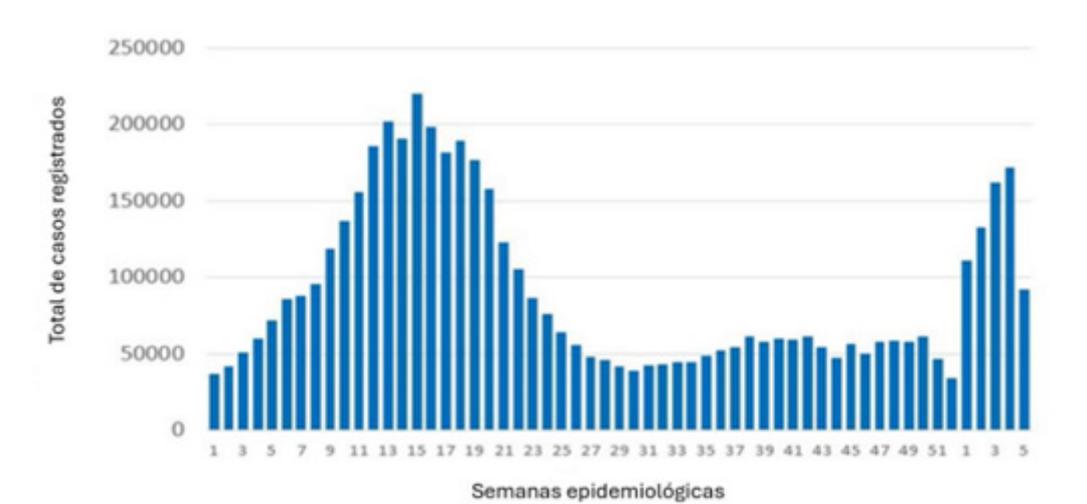
Figura 1 – Fases do ciclo evolutivo do *Aedes aegypti*.



Fonte: próprio autor.

As fêmeas apresentam hábitos diurnos e para maturação dos ovos, praticam hematofagia, apresentando de dois a três ciclos gonotróficos durante a vida e podem ovipor de 100 a 200 ovos por vez e após a eclosão dos ovos, passam por quatro estágios larvais, sendo a fase final de desenvolvimento aquático representada pelas pupas, podendo completar o seu ciclo em semanas ou em condições adequadas em 5 dias (Stephenson *et al.*, 2005, Barros *et al.*, 2021).

Figura 2 - Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Alerta Epidemiológico: Dengue na Região das Américas. 16 de fevereiro de 2024. Washington, D.C. OPAS/OMS. 2024.



Fonte: alerta epidemiológico na região das américas (OPAS, 2024).

Em consonância com as diretrizes clínicas da OPAS (OPAS, 2024), o manejo clínico e adequado dos casos suspeitos de dengue devem ser uma prioridade para evitar a progressão para formas graves e óbitos por dengue. Para isso, é necessário que os profissionais de saúde realizem um diagnóstico clínico oportuno e reconheçam os sinais de alarme da dengue (como dor abdominal intensa e contínua ou dor à palpação do abdômen, vômito persistente, acúmulo clínico de fluidos, sangramento de mucosa, letargia, inquietação, aumento do fígado > 2 cm abaixo da caixa torácica e aumento progressivo de hematócrito) para, assim, iniciar o tratamento adequado.

O diagnóstico rápido da dengue e diferenciação de outras arboviroses é essencial para o sucesso do tratamento, visto que o vírus assintomático, possui um período de incubação de 4-5 dias, sendo que os sintomas só aparecem após esse tempo, sendo fundamental um diagnóstico rápido (Kanessa-thasan *et al.*, 2001).

O diagnóstico atual é baseado na RT-PCR durante a manifestação dos sintomas e pela sorologia pós-infecção. No entanto, os testes sorológicos apresentam desvantagens, primeiro porque ela não permite o diagnóstico precoce em infecções primárias, sendo

necessário de 4 a 5 dias para o sistema imunológico produzir anticorpos em quantidades suficientes para serem detectados e pode ocorrer reatividade cruzada entre os tipos específicos de soros e outros anticorpos flavivírus. As técnicas baseadas em RT-PCR e PCR são rápidas, sensíveis, mas demandam pessoal treinado e mão de obra especializada e ficam confinados em ambiente laboratorial (Mulchandani *et al.*, 1995; Riccardi *et al.*, 2002; Ferreira *et al.*, 2006).

Globalmente, 87 países e territórios registaram transmissão autóctone do ZIKV transmitida por mosquitos em Julho de 2019 e distribuídos por quatro das seis regiões da OMS. Os surtos de infecção por ZIKV atingiram o pico em 2016 e diminuíram substancialmente ao longo de 2017 e 2018 na região das Américas.

O vírus Zika é envelopado e eicosaédrico, não segmentado, apresenta um genoma de RNA no sentido positivo e de cadeia simples (Hafiz *et al.*, 2016, Sharp *et al.*, 2016). Um aumento anormal do número de crianças nascidas com microcefalia em áreas afetadas pelo ZIKV foi observado no terceiro trimestre de 2015 (Ribeiro *et al.* 2016). Defeitos de nascimento ligados ao ZIKV também foram relatados em outros lugares na América do Sul (Butler 2016) e entre as viajantes grávidas para áreas afetadas (Meaney-Delman *et al.* 2016). Infecções com o ZIKV permanecem assintomáticas em aproximadamente 80% dos indivíduos e não há tratamentos específicos recomendados pelo Ministério da Saúde. Em 2020 foram registrados 7.387 casos prováveis de febre pelo ZIKV no país, sendo notificados 609 casos prováveis de zika em gestantes (Ministério da Saúde 2021). Portanto o vírus continua sendo disseminado no país, sendo também encontrados casos em várias partes do mundo, incluindo América do Norte e Central, África, Europa e Ásia.

A epidemia de vírus Zika (ZIKV) tem causado grande preocupação na população do Brasil e do mundo, tendo em vista a sua associação com distúrbios neurológicos (microcefalia), efeitos teratogênicos, trombocitopenia severa, atrofia macular e complicações auto-imunes (neuropatia parálitica - Síndrome de Guillain-Barré).

Febre Chikungunya é causada por arbovírus chamado CHIKV, um vírus de RNA. A doença é caracterizada por febre e dolorosa artralgia. Os sintomas artríticos associados ao Chikungunya podem ser debilitantes e pode persistir por meses ou mesmo anos em alguns pacientes. Complicações neurológicas graves, como encefalite, também foram relatadas durante grandes surtos recentes (Horwood, Buchy, 2015). Em 2020 foram notificados 82.419 casos prováveis e 30 óbitos por Chikungunya (Ministério da Saúde 2021).

Apesar da gravidade dos números oficiais de casos relatados para Dengue, Zika e Chikungunya para o ano de 2020, o Ministério da Saúde ressalta em seu Boletim Epidemiológico (Ministério da Saúde 2021) que pode ter ocorrido subnotificação das arboviroses, devido ao enfrentamento da emergência da pandemia do coronavírus (covid-19) por parte das equipes de vigilância epidemiológica estaduais e que outro fator importante foi o receio da população de procurar atendimento em uma unidade de saúde devido a pandemia.

O diagnóstico das infecções por Dengue, vírus Zika e Chikungunya se baseia nos sintomas clínicos e história do paciente. Testes de laboratório incluindo RT-PCR (reação da transcriptase reversa seguida da reação em cadeia da polimerase) de fluidos corporais pode ser um diagnóstico definitivo. Entretanto a realização destas técnicas necessita de equipamentos de maior porte, pessoal treinado, além de maiores tempos de análise e maior custo. No diagnóstico por sorologia destes arbovírus, que também é realizado, pode ocorrer reação cruzada com outros vírus, como o da febre do Nilo Ocidental e febre amarela. Entretanto, da mesma forma que a PCR, o diagnóstico por sorologia demanda tempo e pessoal qualificado.

Tendo em vista a extensão da ameaça global destas arboviroses, torna-se necessário o desenvolvimento de testes diagnósticos do DENV, ZIKV e CHIKV que sejam mais rápidos e simples que os utilizados atualmente, além de terem a característica de portabilidade, visando aplicação *point-of-care*. Deste modo, os biossensores e os testes rápidos usando kit colorimétricos surgem como uma alternativa para utilização no diagnóstico das arboviroses (Kaushik *et al.*, 2016).

Um biossensor pode ser definido como um dispositivo analítico composto de um elemento de reconhecimento biológico, denominado biorreceptor que, em contato com um transdutor, converte a concentração de um analito em um sinal elétrico proporcional a esta concentração.

É necessário que o receptor esteja conectado adequadamente ao transdutor, visando facilitar a transmissão do sinal biológico, sendo a etapa de imobilização do biocomponente fundamental para a sensibilidade de resposta do biossensor. Considerando o receptor, os biossensores podem ser classificados em catalíticos e por bioafinidade. Para a construção dos biossensores podem ser utilizados nanocompósitos visando melhorar a sua sensibilidade e seletividade (JIA *et al.*, 2024, Syedmoradi *et al.*, 2017, Gao e Duan, 2015).

O diagnóstico rápido e precoce é de extrema relevância para a detecção de doenças, podendo reduzir o número de internações e a qualidade da saúde da população do Brasil e do mundo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos pode-se notar um grande avanço no conhecimento de arbovírus e suas implicações a integridade física do paciente, tendo em vista potencial para distúrbios neurológicas. Já é conhecido, de longa data, que os arbovírus estão associados a quadros encefalite, mas demais condições como doenças autoimunes e encefalomielite disseminada aguda (doença desmielizante), dentre outras foram reconhecidas recentemente. O diagnóstico convencional de biomarcadores específicos para dengue, Zika e Chikungunya requer estrutura laboratorial ampla e pessoal qualificado, o que torna a resposta mais demorada e de alto custo, não sendo reportados métodos *point-of-care* ou *in house*. Uma

vez que os diferentes sistemas descritos na literatura se mostram efetivos, mas nem sempre de fácil reprodução e escalonamento de produção, o desenvolvimento de kits diagnósticos e biossensores de baixo custo para a detecção das arboviroses permitirão a realização de diagnósticos de forma simples, eficaz, segura e de baixo custo, por meio de dispositivos de alta sensibilidade e especificidade e portáteis, permitindo o manuseio em consultórios médicos e o transporte para unidades de atenção básica à saúde, reduzindo tempo de internação e melhora no sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS A. J.; LINHARES S.; ROMÃO E. M., FREITAS A.A.; DIAS D.A.; VIEGAS G.

Uma revisão sobre o vírus da dengue e seus vetores. **Research Society and Development** 10(10):e289101018733, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18733>. Acesso em: 25 jun. 2024.

BUTLER D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. **Nature** V 531, 153, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature.2016.19502>. Acesso em: 25 jun. 2024.

FERREIRA, A.A. P.; YAMANAKA. H. Microscopia de força atômica aplicada em imunoenaios. **Química Nova**. V. 29, N. 1, 137-142, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000100024>. Acesso em: 25 jun. 2024.

GAO, Y.; CRANSTON, R. Polytyrosine as an electroactive label for signal amplification in electrochemical immunosensors. **Analytica Chimica Acta** v. 659, 109-114, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.11.025>. Acesso em: 25 jun. 2024.

HAFIZ M.Y.; UZAIR S.; SHOAIB M. M.; YUSUF FH. Concern over Zika virus outbreak: another alarming global threat. **Infection and Drug Resistance**. V. 9, 149-151, 2016. Disponível em: doi: 10.2147/IDR.S108057. Acesso em: 25 jun. 2024.

HORWOOD P. F.; BUCHY P. Chikungunya. **Revue scientifique et technique**. V. 34, N. 2, 479-489. 2015, 2015, Disponível em: doi: 10.20506/rst.34.2.2373. Acesso em: 25 jun. 2024.

KANESA-THASAN, N.; SUN, W.; KIM-AHN, G.; VAN ALBERT, S.; PUTNAK, J.R.; KING, A.; *et al.* Safety and immunogenicity of attenuated dengue virus vaccines (Aventis Pasteur) in human volunteers. **Vaccine**, 19:3179 - 88, 2001. Disponível em: DOI: 10.1016/s0264-410x(01)00020-2. Acesso em: 25 jun. 2024.

MEANEY-DELMAND.; HILLS SL.; WILLIAMSC.; GALANGRR.; IYENGARP.; HENNENFENT AK *et al.* Zika virus infection among U.S. pregnant travelers—August 2015– February 2016. **Morbidity and mortality weekly report**. 65:211-214, 2016. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38145>. Acesso em: 25 jun. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE– **Boletim Epidemiológico** - Monitoramento dos casos de

arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 48, V. 58. 2021. Acesso em: 25 jun. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. 2024. Acesso em: 25 jun. 2024.

MULCHANDANI, A. and BASSI, A.S.; Principles and applications of biosensors for bioprocess monitoring and control. **Critical Review Biotechnology** V.15, 105-124. 1995. Acesso em: 25 jun. 2024. Disponível em: doi: 10.3109/07388559509147402. Acesso em: 25 jun. 2024.

PIELNA P.; MOYED AL-SAADAWA.; ADONIRA S.; MARCELLIN F. D.; ZHOU M.; HUANG Y.; HUANG J.; XIA. Z. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. **Virology**. 543:34-42. Disponível em: doi: 10.1016/j.virol.2020.01.015. 2020. Acesso em: 25 jun. 2024.

Rothman, A.L. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *Journal Clinical Investigation*. 113: 946. 2004. Disponível em doi: 10.1172/JCI21512. Acesso em: 25 jun. 2024.

Sharp T. M.; Muñoz-Jordán J.; Perez-Padilla J.; Bello-Pagán Ml.; Rivera A, *et al.* Zika Virus Infection Associated with Severe Thrombocytopenia. **Clinical Infection Disease** pii: ciw476, 1198-1201. 2016. V. 63, 1198-1201. Disponível em doi: 10.1093/cid/ciw476. Acesso em: 25 jun. 2024.

Stephenson, J. R. (2005). The problem with dengue. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. V. 99, 643-646. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.05.003>. Acesso em: 25 jun. 2024.

Syedmoradi L, Daneshpour M, Alvandipour M, Gomez FA, Hajghassem H, Omidfar K. (2017). Point of care testing: The impact of nanotechnology. **Biosensors and Bioelectronics**. 15:87:373-387. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.08.084>. Acesso em: 25 jun. 2024.

Teles, F.R.R.; Prazeres, D.M.F.; Lima-Filho, J.L. Trends in dengue diagnosis. **Reviews in Medical Virology**, V. 15: 287-302. 2005. Disponível em doi: 10.1002/rmv.461. Acesso em: 25 jun. 2024.

VENÂNCIO L. G. A., MUNIZ L. F., DELGADO L. C. H., SILVA J. D., CAVALCANTI G. SILVA T. *et al.* Does a patient with acquired arbovirus infection have a hearing impairment? A scoping review of hearing changes in an adult with Dengue, Chikungunya, and Zika. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology** 90(1): 101342. 2024. Disponível em DOI: 10.1016/j.bjorl.2023.101342. Acesso em: 25 jun. 2024.

Wang, W-K, Sung, T-L, TSAI, Y-C, *et al.* (2002). Detection of dengue virus replication in peripheral blood mononuclear cells from dengue virus type 2-infected patients by a reverse transcription-real-time PCR assay. **Journal Clinical Microbiology**. 40: 4472. doi: 10.1128/

JCM.40.12.4472-4478.2002. Acesso em: 25 jun. 2024.

WHO - **World Health Organization**. (2021). Dengue and Severe Dengue. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 25 jun. 2024.

Jia Y.; Chen S.; Wang Qi.; Li J. Recent progress in biosensor regeneration techniques. **Nanoscale** 8, 16(6), 2834-2846. 2024. doi: 10.1039/d3nr05456j. Acesso em: 25 jun. 2024.

AVALIAÇÃO ÉTICA EM PESQUISAS COM O USO DO URSINHO DE PELÚCIA PARA PROMOÇÃO DA SAÚDE EM CRIANÇAS

Carla Luiza Martins Jock¹;

Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Maringá, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/1361379405732683>

Tania Maria Gomes Silva².

Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Maringá, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/2422576075588207>

RESUMO: Os ursos de pelúcia desempenham um papel importante no envolvimento das crianças em pesquisas, ajudando na identificação com o estudo, permitindo a expressão de informações e participação do consentimento e da coleta de dados. Como resultado, a presença do ursinho promove maior conforto e confiança, reduzindo a ansiedade e aumentando o engajamento na pesquisa. O projeto Hospital do Ursinho objetiva aproximar o médico da criança e reduzir o medo do atendimento através da simulação de um ambiente hospitalar onde as crianças levam seus ursinhos para serem atendidos. O uso do ursinho é uma abordagem adequada para gerar dados em estudos com crianças, contudo deve ser aplicado em um contexto onde o pesquisador esteja sempre atento à dinâmica, ao relacionamento e ao processo da pesquisa, assegurando que não haja persuasão, exploração ou imposição sobre as crianças. O estabelecimento de uma comunicação eficaz é fundamental para o êxito da pesquisa. Cabe ao pesquisador reflexivo a capacidade de identificar dilemas éticos e responder de forma apropriada situações imprevisíveis.

PALAVRAS-CHAVE: Ética em pesquisa. Proteção da criança. Grupos de pesquisa.

ETHICAL EVALUATION IN RESEARCH WITH THE USE OF TEDDY BEARS TO HEALTH PROMOTION IN CHILDREN

ABSTRACT: Teddy bears play an important role in engaging children in research by helping them identify with the study, allowing them to express information and participate in consent and data collection. As a result, the presence of the teddy bear promotes greater comfort and confidence, reducing anxiety and increasing engagement in the research. The Teddy Bear's Hospital project aims to bring the doctor closer to the child and reduce the fear of care by simulating a hospital environment where children take their teddy bears to be treated. The use of teddy bears is an appropriate approach for generating data in studies with children,