



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA DR HÉLIO MANDETTA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* PROGRAMA DE PÓS-  
GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

**HUGO MIGUEL RAMOS VIEIRA**

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE DEPRESSÃO NOS PACIENTES  
ATENDIDOS COM DOENÇA FEBRIL EM CAMPO GRANDE (MS) E DOURADOS  
(MS)**

**CAMPO GRANDE/MS**

**2021**

HUGO MIGUEL RAMOS VIEIRA

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE DEPRESSÃO NOS PACIENTES  
ATENDIDOS COM DOENÇA FEBRIL EM CAMPO GRANDE (MS) E DOURADOS  
(MS)**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Título de Mestre do Programa em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Henrique Rosa Croda.

Coorientador: Prof. Dra. Crhistine Cavalheiro Maymone Gonçalves.

**CAMPO GRANDE/MS**

**2021**

*Querido passado, obrigado por tudo que me  
ensinou...*  
*Querido futuro, pode vir!*

## **AGRADECIMENTO**

Primeiramente agradeço a Deus, por me fortalecer nos momentos difíceis ao longo desses dois anos de estudo.

À minha família, que sempre me apoiou em todas as fases de dedicação ao projeto e me incentivou a continuar mesmo com as inúmeras ausências e horas infindáveis em frente ao computador e com a coleta de dados junto aos pacientes.

Agradeço ao Professor Doutor Júlio Henrique Rosa Croda, pela sua disponibilidade e incentivo, que foram fundamentais para realizar e prosseguir esta pesquisa.

À Professora Doutora Crhistinne Cavalheiro Maymone Gonçalves, de toda minha alma, não apenas por ter me coorientado, mas acima de tudo, por ter ajudado e permitido a realização prática deste estudo.

A todos os meus colegas de trabalho e do mestrado, pelo apoio durante este período dedicado à pesquisa.

À Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, pela estrutura e condições propiciadas para o desenvolvimento desta dissertação.

## RESUMO

**Introdução:** No Brasil, um país com elevadas temperaturas, favorável ao desenvolvimento do vetor, o mosquito já se tornou um problema, não somente por conta da Dengue, Zika e Chikungunya, que assolam algumas regiões brasileiras. Nos últimos cinquenta anos foi possível observar que a doença febril, a nível mundial, tem aumentado dramaticamente e exponencialmente. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de mais de 4,5 milhões de pessoas estão vivendo em áreas consideradas de risco para serem infectadas, podendo desenvolver a doença. No Brasil, a transmissão ocorre de forma contínua desde 1986, quando foram registrados os primeiros surtos. Somente em 2013 foi possível observar um aumento nos casos, com um total de dois milhões de casos notificados, passando a ser considerada uma doença que não deve ser negligenciada pela saúde pública. **Objetivos:** Identificar os pacientes atendidos em Campo Grande (MS) e Dourados (MS) com sintomatologia febril e seus possíveis sintomas depressivos. **Metodologia:** Este é um estudo de coorte com pacientes que obtiveram o diagnóstico comprovado de Dengue clínica-epidemiológica e laboratorial (ELISA; RT-PCR E NS1), atendidos na rede SUS das cidades de Campo Grande (MS) e Dourados (MS). O período de coleta foi de 2018, com início no mês de abril a setembro de 2019. Foi utilizado o instrumento CES-D para realizar o possível diagnóstico de depressão. **Resultados:** Nos 115 participantes positivos para Dengue verificou-se uma amostragem em V0 com 63,5% que desenvolveram sintomas para depressão. Já no período V14 os pacientes positivos para Dengue totalizaram 37,4% e esses pacientes não desenvolveram segundo a casuística do instrumento utilizado depressão e totalizou 62,6%. Os pacientes com doenças febris positivos não apresentaram histórico de Diabetes Mellitus. **Discussão:** Foi possível verificar nesse estudo que a depressão é um transtorno de humor cujo sintoma em conjunto traz sofrimento e, principalmente, prejuízo social e ocupacional à amostragem analisada. Os resultados desse estudo têm coerência com características socioculturais brasileiras ao destacar o sexo feminino como principal característica, pois a mulher permanece grande período do dia intradomiciliar ou peridomiciliar e, ainda, é possível considerar que o sexo masculino apresenta um percentual menor na procura pelo serviço de saúde em comparação ao sexo feminino e, provavelmente, por isso observa-se uma quantidade mais baixa de subnotificações em relação ao sexo masculino. Em relação à depressão, os aspectos positivos e somáticos entre os pacientes no V0 foram observados pela presença principalmente da mialgia e artralgia, que podem ser consideradas um dos sintomas iniciantes do aumento do escore no sintoma depressivo. O estresse do adoecimento intensifica os sintomas de fadiga crônica, que diminuem a qualidade de vida desses participantes. **Conclusão:** Existe uma relação direta significativa entre o número de pacientes que desenvolveram depressão no processo de adoecimento das doenças febris.

**Palavras-chave:** Dengue. Zika. Chikungunya. Resposta imunológica. Depressão. CES-D.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, a country with a high temperature, favorable to the development of the vector, the mosquito has already become a problem, because of not only Dengue, Zika and Chikungunya, which plague some Brazilian regions. In the last fifty years, it has been possible to observe that the febrile illness, worldwide, has increased dramatically and exponentially. According to the World Health Organization, about more than 4.5 million people are living in areas considered at risk to be infected, and they can develop the disease. In Brazil, transmission has been ongoing since 1986, when the first outbreaks were recorded. Only in 2013 was it possible to observe an increase in cases, with a total of two million reported cases, becoming a disease that should not be neglected by public health. **Objectives:** to identify patients seen in Campo Grande (MS) and Dourados (MS) with febrile symptoms and their possible depressive symptoms. **Methodology:** This is a cohort study with patients who obtained a proven diagnosis of clinical-epidemiological and laboratory dengue (ELISA; RT-PCR AND NS1), seen at the SUS network in the cities of Campo Grande (MS) and Dourados (MS). The collection period was from 2018, starting from April, to September 2019. The CES-D instrument was used to make the possible diagnosis of depression. **Results:** In the 115 Dengue-positive participants, a V0 sample was found with 63.5% who developed symptoms for depression. In the V14 period, patient is positive for Dengue totaled 37.4% and these patients did not develop according to the casuistry of the instrument used depression and totaled 62.6%. Patients with positive febrile illnesses had no history of Diabetes Mellitus. **Discussion:** It was possible to verify in this study that depression is a mood disorder whose symptom together brings suffering and, mainly, social and occupational damage to the analyzed sample. The results of this study are consistent with Brazilian socio-cultural characteristics by highlighting the female gender, as the main characteristic, as the woman remains a large period of the day inside or outside the home and, still, it is possible to consider that the male gender presents a lower percentage in the search for the health service. compared to females and, probably, that is why there is a lower amount of underreporting in relation to males. In relation to depression, the positive and somatic affects among patients at V0 were observed due to the presence mainly of myalgia and arthralgia, which can be considered one of the symptoms beginning to increase the score in the depressive symptom. The stress of illness intensifies the symptoms of chronic fatigue, which decrease the quality of life of these participants. **Conclusion:** There is a significant direct relationship between the numbers of patients who developed depression in the process of becoming ill with febrile illnesses.

**Keywords:** Dengue. Zika. Chikungunya. Immune response. Depression. CES-D.

## LISTA DE SIGLAS

CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies – Depression</i> (CES-D).
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis.
DENV	1, 2, 3, e 4 Sorotipos ou Classificação de Arbovírus.
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou Ensaio de Imuno Absorção Enzimática.
IgG	Imunoglobulina G.
IgM	Imunoglobulina M.
MS	Ministério da Saúde.
NS1	Antígeno NS1 do vírus da Dengue, ou seja, glicoproteína altamente conservada, presente em altas concentrações no soro de pacientes infectados pelo vírus da Dengue.
RR	Estado de Roraima.
RT-PCR	<i>Reverse Transcription polymerase Chain Reactive</i> , método laboratorial que utiliza a enzima Transcriptase reversa a fim de transformar o RNA do vírus em DNA complementar.
SUS	Sistema Único de Saúde.
V0	Visita zero ou primeira visita.
V14	Visita após 14 dias.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento dos pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial (ELISA/ NS1/RT-PCR) .....	26
---	----



## LISTA DE QUADROS E TABELAS

- Quadro 1 - Distribuição do número de casos de Dengue, zika e chikungunya confirmados por diagnóstico clínico epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR), Campo Grande (MS) e Dourados (MS), no período de abril de 2018 a setembro de 2019 (n= 290)..... 27
- Quadro 2 - Caracterização entre os componentes do CES-D no período V0 e 14 nos casos de pacientes com sinais depressivos com diagnóstico clínico epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR) para doenças febris (Dengue, Zika e Chikungunya) (N=290)..... 31
- Tabela 1 - Distribuição de sinais depressivos nos casos de Zika, CHIKUNGUNYA e Dengue com resultado em V0 no período de abril de 2018 a setembro de 2019 no MS (n=608)..... 30
- Tabela 2 - Distribuição de sinais depressivos nos casos de Zika, CHIKUNGUNYA e Dengue com resultado em V14 no período de abril de 2018 a setembro de 2019 no MS (n=608)..... 30

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Contextualização das arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Manifestações da doença febril: Dengue, Zika e Chikungunya</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Aspectos psicológicos e emocionais de doenças febris: Dengue, Zika e Chikungunya</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Evolução do processo infeccioso para depressão crônica pós-Dengue, Zika e Chikungunya</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5</b>	<b>Aplicação do CES-D no paciente com doença febril e dengue</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>População de estudo</b> .....	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>Crítérios de inclusão</b> .....	<b>24</b>
<b>4.3.1</b>	<i>Crítérios de exclusão</i> .....	<b>24</b>
<b>4.4</b>	<b>Coleta de dados e instrumentos utilizados</b> .....	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Aspectos éticos e legais</b> .....	<b>25</b>
<b>4.6</b>	<b>Estatística</b> .....	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Fluxograma de recrutamento dos pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial (ELISA/ NS1/RT-PCR)</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2</b>	<b>Caracterização epidemiológica das doenças febris (Dengue, Zika e Chikungunya) na cidade de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) em V0 e V14.</b> .....	<b>27</b>
<b>5.3</b>	<b>Caracterização dos sinais depressivos em pacientes com doença febril (Dengue, Zika e Chikungunya)</b> .....	<b>30</b>
<b>5.4</b>	<b>Caracterização do impacto dos sinais depressivos em pacientes com doenças febris nas cidades de Campo Grande (MS) e Dourados (MS)</b> .....	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>6.1</b>	<b>Aspectos sociodemográficos</b> .....	<b>34</b>
<b>6.2</b>	<b>Depressão em pacientes com doenças febris (Dengue, Zika e Chikungunya): agravamentos e relação com processo do adoecimento na doença febril</b> .....	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>
	<b>ANEXO A – AUTORIZAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO</b> .....	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE A – CES - D</b> .....	<b>61</b>
	<b>APÊNDICE B – TCLE</b> .....	<b>63</b>
	<b>ANEXO D – ARTIGOS SUBMETIDOS E PUBLICADOS NO PERÍODO DE MESTRADO</b> .....	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde destaca que as doenças febris estão presentes em cerca de 98% do território brasileiro e têm sido consideradas doenças graves e infecciosas, tendo como apresentação clínica a forma clássica da Dengue e com gravidade (hemorrágica e choque), que inicia com quadro de febre aguda de etiologia viral, geralmente evolui de forma benigna, não obstante, pode apresentar gravidade com desfecho de óbito (BRASIL, 2016).

Conforme dados históricos em pesquisas anteriores, foi possível identificar que o transmissor do vírus da Dengue é originário do continente africano, especificamente do Egito (BRASIL, 2016).

Desde o século XVI tem-se observado que as grandes navegações e as novas conquistas territoriais ajudaram a espalhar o vetor e, assim, o vírus por países tropicais e subtropicais (BRASIL, 2016; BRAGA; VALLE, 2007), por isso, o mosquito foi introduzido em regiões denominadas Mundo Novo, quando ocorriam as travessias dos navios negreiros vindos da África com escravos a bordo (BRAGA; VALLE, 2007).

No Brasil, um país com elevadas temperaturas, favorável ao desenvolvimento do vetor, o mosquito já se tornou um problema não somente por conta da Dengue, mas outras arboviroses, tais como Zika, Chikungunya e a Febre Amarela urbana, que assolam algumas regiões brasileiras (BRASIL, 2016).

E, após um relaxamento nas medidas de prevenção adotadas no final da década de 1960, reconhece-se uma expansão pelo surgimento de epidemias da Dengue, Zika e Chikungunya em regiões nas quais não havia histórico da doença (BRASIL, 2016; GUNATHILAKA et al., 2018) e assim, devido a fatores históricos, educacionais em saúde e culturais, epidemias mais intensas são comuns no país (NG *et al.*, 2007).

No ano de 2016, o Brasil foi surpreendido por uma avassaladora epidemia do vírus Zika (ZIKV), flavivírus que, da mesma forma que o vírus da Dengue (DENV), ocorre com transmissão pelo mosquito *Aedes Aegypti* (BRASIL, 2016).

Em relação ao vírus Zika, é possível observar um total de pessoas afetadas com velocidade de disseminação do vírus diferenciado da Dengue, a doença apresenta uma gravidade das manifestações possivelmente associada ao vírus, incluindo a microcefalia nos filhos de mães que foram acometidas durante a gravidez e o desenvolvimento de sequelas neurológicas, principalmente em pacientes que adoeceram (BRASIL, 2020a).

Nas epidemias de Dengue, Zika e Chikungunya, em particular, destacam-se os aspectos macroestruturais, socioeconômicos e ambientais historicamente negligenciados em favor de intervenções meramente biomédicas ou tecnológicas (BRASIL, 2019).

O Zika e a Chikungunya foram atualizados em conhecimento científico devido à experiência acumulada contra a Dengue, o que permeou a preparação do serviço público brasileiro para a entrada no Brasil do vírus Chikungunya (CHKV), um vírus *alphavirus* que semelhantemente é transmitido pelo *A. Aegypti*. A Chikungunya ocorre por expansão territorial desde 2004 e, devido aos dados científicos coletados, levantou-se um alerta da Organização Panamericana de Saúde (OPAS).

E, em setembro de 2014, no território brasileiro foi confirmada a transmissão autóctone de Chikungunya entre os brasileiros. Os casos autóctones de infecção por Zika no Brasil ocorreram em maio de 2015, oito meses após os principais casos de Chikungunya, notificados em setembro de 2014 (BRASIL, 2016).

O percentual de pessoas infectadas pelo Zika vírus que manifestam os sintomas em território brasileiro foi apenas de 20%. Porém, os casos notificados e sintomáticos de Chikungunya alcançaram um percentual de 80%. Reforça-se nesse estudo que o período de incubação extrínseco (PIE) do vírus Zika é em torno de sete a dez dias (Brasil, 2020).

Esse intervalo ocorre, pois, o *Aedes Aegypti*, após o repasto em pessoas infectadas, torna-se infectante, sendo capaz de transmitir o vírus, assim posto, é possível verificar que o período de incubação extrínseco foi curto, em torno de três dias (CHOW et al. 2011; GUNATHILAKA et al., 2018).

O único vetor do Zika vírus no Brasil é o *Aedes Aegypti*, mas a Chikungunya existe em duas linhagens circulando no país e uma delas é veiculada por *Aedes Albopictus*, assim como *Aedes Aegypti*. Essas espécies de mosquito são abundantes no Brasil, o *Aedes Albopictus* tem uma origem mais silvestre que o *Aedes Aegypti* (BRASIL, 2020).

Por se tratarem de doenças reemergentes, tanto a Zika, como a Chikungunya e a Dengue, têm sido um desafio importante para o contexto da saúde pública no Brasil. Haja vista a necessidade de obter estratégias eficientes para que haja controle e prevenção dessas doenças infecciosas transmissíveis por vetores que, embora essas arboviroses não sejam doenças com evolução de cronicidade, podem trazer sequelas relacionadas a alterações mentais e comportamentais (CHOW et al. 2011; GUNATHILAKA et al., 2018).

Os transtornos mentais associados às doenças infectocontagiosas como a Dengue, Zika e Chikungunya são definidos como doenças com alto grau de sobrecarga emocional ao paciente, como também à família (REITER, 2010; GUNATHILAKA et al., 2018).

Esses transtornos depressivos são reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema prioritário de saúde pública no mundo, de acordo com Dalgalarrodo (2008).

Há evidências sobre o papel geral do sistema imune e particular do processo inflamatório sobre a organopatogênese da depressão em proporções significativas relacionadas a doenças causadas por arbovírus (MILLER; COLE, 2012), por exemplo, de que a depressão está associada ao aumento de biomarcadores inflamatórios e, desta forma, existe uma colaboração na alteração imunológica no processo de adoecimento, como na Dengue ou Zika, com alterações elevadas na imunossupressão em casos de depressão maior (MAES, 2013; VON et al., 2020).

Nesse sentido, considerando a relevância para a saúde pública e o bem-estar do paciente pós-doença febril, o presente estudo tem como objetivo identificar os pacientes atendidos em Campo Grande (MS) e em Dourados (MS) com sintomatologia febril e seus possíveis sintomas depressivos.

Os resultados podem acrescentar e contribuir para implementação de ações em saúde pública especificamente voltadas à promoção, à prevenção e à assistência e, assim, delimitar implementações para elaboração de programas ao paciente portador de depressão pós-doença febril causada por arbovírus.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Contextualização das arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya

Doenças tropicais como Dengue, Zika e Chikungunya são infecciosas e endêmicas, geralmente negligenciadas, relacionada à pobreza, em especial, pela falta de acesso ao saneamento básico em muitas regiões do território brasileiro (CIOMS, 1983).

A Dengue, Zika e a Chikungunya são doenças causadas pelos arbovírus, cuja transmissão ocorre no homem por vetores artrópodes (mosquitos do gênero *Aedes Aegypti* e *Albopictus*). São consideradas doenças tropicais, pois apresentam maior incidência em regiões de clima tropical.

Os arbovírus (de *arthropod borne virus*) pertencem a três famílias: *Togaviridae* - Chikungunya, Encefalites equinas (Leste, Oeste, Venezuelana); *Bunyaviridae* - Febre da Sandfly (mosquito pólvora), Febre do Vale Rift, Febre hemorrágica da Criméia-Congo; e *Flaviviridae* - Febre Amarela, Dengue, Zika (BRASIL, 2016).

As manifestações clínicas de infecção por arbovírus podem sofrer alterações desde a doença febril leve e indiferenciada a síndromes febris neurológicas, articulares e hemorrágicas (GÉRARDIN et al., 2016).

Com frequência, os quadros graves são conhecidos somente após circulação viral em extensas epidemias, muitas vezes mostrando impacto imprevisível na morbidade e mortalidade, enquanto a ocorrência, até então, restringia-se a casos isolados ou pequenos surtos (BRASIL, 2016).

A ocorrência de óbitos em epidemias pelo CHIKV não era conhecida até a epidemia da Ilha Reunião no Oceano Índico, quando foram registrados quadros neurológicos graves (encefalites com óbitos e sequelas) e transmissão periparto com encefalite e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças (GÉRARDIN et al., 2016).

Da mesma forma, a infecção pelo ZIKV era considerada doença exantemática benigna com sintomas leves e autolimitada, uma vez que poucos casos eram conhecidos (BRASIL, 2016).

Essa característica se modificou, porém, durante o período epidêmico de outubro de 2013 a março de 2014 na Polinésia Francesa, com 29 mil casos estimados e notificação de quadros neurológicos (encefalites, mielites e paralisia periférica) associados ao ZIKV (ROTH et al., 2014).

E ainda, houve o aumento de oito vezes na ocorrência de síndrome de Guillain-Barré

naquela localidade durante o período da epidemia, sugerindo contribuição desse vírus na etiologia dos casos (ROTH et al., 2014).

Após a emergência do ZIKV no Brasil e restante das Américas, a infecção foi associada à síndrome de Guillain-Barré, a encefalites fatais em adultos, a óbitos fetais, microcefalia e outras malformações fetais (síndrome do Zika congênito) (ROTH et al., 2014).

Reforça-se que a cocirculação de infecção por DENV, CHIKV e ZIKV no Brasil dificulta o manejo clínico em razão de similaridades e apresenta implicações na transmissão em idosos, grávidas e crianças pequenas, apresentando ainda limitada retaguarda laboratorial.

O impacto da cocirculação desses vírus ainda é pouco conhecido. Como no caso de reinfeção pelos diferentes sorotipos do DENV, a interação de arboviroses (DENV sorotipos 1-4, CHIKV e ZIKV) poderia teoricamente resultar em viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas que, por sua vez, agiriam como gatilho para doenças autoimunes, como a síndrome de Guillain-Barré (ROTH et al., 2014).

Sendo assim, o impacto das arboviroses na morbidade e mortalidade se intensifica à medida que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos no Brasil, com implicações sobre os serviços de saúde pública, principalmente diante da ausência de tratamento, vacinas e outras medidas efetivas de prevenção e controle (BRASIL, 2016).

Nos anos de 2018 a 2019 houve aumento da doença em regiões específicas do país, e o estado de Mato Grosso do Sul apresentou, em 2019, um aumento de 82 mil notificações e com 30 óbitos no caso da Dengue (SES/MS, 2019).

Já em 2020, até a semana epidemiológica 17, segundo o Ministério da Saúde, o país apresentou 639.608 casos notificados da principal arboviroses no Brasil, a de Dengue em todo território nacional, com a taxa de incidência de 304,4 casos por 100 mil habitantes e a região Centro-Oeste foi a que apresentou a maior incidência, chegando a 756,4 casos/100 mil habitantes, seguida das regiões Sul, com 733,8 casos /100 mil habitantes e a região Sudeste, com 265,1 casos/100 mil habitantes, o Norte com 81,5 casos/100 mil habitantes e, em última colocação, a região Nordeste com 82,5 casos/100 mil habitantes.

Com especial destaque temos os estados do Acre, São Paulo, Paraná, Mato grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás e Distrito Federal, com incidências mais elevadas que a média nacional na comparação da distribuição dos casos prováveis de arboviroses, como a Dengue, no Brasil (BRASIL, 2020a)<sup>1</sup>.

Do início dos sintomas e levando em consideração os anos de 2015, 2016 e 2019, por

---

<sup>1</sup> Boletim epidemiológico n. 18.

semana epidemiológica, especificamente para a arboviroses como a Dengue, verifica-se que em 2020, até a semana 7 do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (2019), a curva epidêmica dos casos notificados é maior em comparação ao período anterior dos anos de 2015 e 2019 (BRASIL, 2020a).

Por exemplo, a ocorrência de casos de arboviroses como a Dengue em Mato Grosso do Sul tem aumentado gradualmente, com taxas superiores às registradas no país, sendo denominada de alta incidência em comparação a outras arboviroses (SANTOS, 2019).

Em 1997, os registros apontavam 253,74 casos para cada grupo de 100 mil habitantes, subindo para 404,96 casos para cada grupo de 100 mil habitantes em 1999 e 517,61 em 2001 (SANTOS, 2019).

A primeira epidemia registrada de Dengue no estado data de 1990, sendo que durante o período epidêmico foram notificados 9.757 na cidade de Campo Grande (MS), totalizando cerca de 1.470 casos para cada grupo de 100 mil habitantes (SANTOS, 2019).

Em 1995 ocorreu uma segunda epidemia e, em 2002, uma terceira, com maior incidência com introdução do DENV-3 (BRASIL, 2016).

Durante o terceiro período epidêmico no estado do Mato Grosso do Sul foi notificado um total de 1920 casos para cada 100 mil habitantes na cidade de Campo Grande. Os anos de 2006 e 2007 foram marcados por grandes surtos no estado de MS, sendo apontados 827 casos para cada grupo de 100 mil habitantes, principalmente na região Centro-Oeste, considerada com maior incidência no período avaliado em território brasileiro (SANTOS, 2019).

Nos municípios de Dourados (MS) e Campo Grande (MS), a primeira epidemia foi registrada na década de 1990, com a caracterização do sorotipo do vírus DENV 1, mas após dez anos foi possível identificar o sorotipo DENV 2, no ano 2000 (BRASIL, 2016).

O sorotipo DENV 3 começou a circular no estado apenas em 2005 e, por causa da suscetibilidade ambiental e proliferação viral com o vetor em meio a uma população favorável a esse sorotipo, ocorreu uma nova epidemia no estado em 2007, com início no final de 2006 (BRASIL, 2019).

Em 2020, Mato Grosso do Sul ocupa o segundo lugar no ranking de incidência de arboviroses como a Dengue, com 68.365 casos notificados, em uma população de 2.778.986 habitantes e com incidência de 2.460,1 por 100 mil/habitantes, comparado às 27 Unidades da Federação, considerando que, quanto mais alta é a posição, maior é a incidência (SES/MS, 2020).

Os municípios de Mato Grosso do Sul com maior incidência de são: Ponta Porã, com 5.293 notificações e incidência de 5.720,6 por 100mil/habitantes; Corumbá, com 3.934



notificações e incidência de 3.530,3 por 100mil/habitantes; seguido de Três Lagoas, com 3.957 notificações e incidência de 3.259,8 por 100 mil/habitantes; Campo Grande contabiliza 17.556 notificações com incidência de 1.959,2 por 100 mil/habitantes, ficando em 47º no ranking estadual e a cidade de Dourados, que totaliza 2.164 notificações com a incidência de 970,6 (SES/MS, 2020).

Em Mato Grosso do Sul, na trigésima quarta semana epidemiológica de 2020, foi registrada a notificação de 51.221 casos com incidência de 1.843,2 por 100 mil/habitantes, o que fez o estado perder seu posicionamento no ranking brasileiro para o estado do Paraná, com 262.318 casos com incidência 2.294,2 por 100 mil/habitantes (BRASIL, 2020b)<sup>2</sup>.

Num comparativo das notificações do primeiro semestre de 2019 e 2020, compreendendo as semanas epidemiológicas de 01 a 34, percebe-se que em 2020 a curva epidêmica tem seu início na quinta semana e termina na décima primeira semana, com mais de 4.000 notificações por semana. Já em 2019, essa curva tem início exatamente após a décima primeira semana epidemiológica até a décima nona semana, todas com mais de 4.000 notificações (BRASIL, 2020b).

O processo de adoecimento da Dengue, Zika e CHIKV utiliza alguns mecanismos pelos quais as doenças causam alterações graves e vem sendo esclarecido nos últimos anos, sendo observados grandes avanços para o entendimento do desenvolvimento biológico do arbovírus (GUZMAN et al., 2002; BRASIL, 2016).

## **2.2 Manifestações da doença febril: Dengue, Zika e Chikungunya**

Com o começo das ações imunológicas causadas pelas arboviroses, principiam-se os sintomas em três períodos: o período inicial, em que há febre (38°C), vômito, mialgia, artralgia e rash cutâneo (REITER, 2010). Já o período crítico, principalmente para a Dengue, é relacionado de forma paralela ao período de defervescência, no qual ocorre o extravasamento vascular, evidenciado pela hemoconcentração, derrame cavitário, hipoproteinemia e pode desenvolver choque relacionado ao colapso vascular sistêmico (REITER, 2010; VON et al., 2020).

O período de recuperação se apresenta com a diminuição dos sintomas e reversão do agravamento do extravasamento vascular instalado. Entre os sintomas podem estar presentes por vários dias a fadiga e tristeza profunda após a recuperação (VON et al., 2020).

---

<sup>2</sup> Boletim epidemiológico n. 34.

Em todo paciente que apresentar doença febril aguda deve ser realizado o diagnóstico investigativo para Dengue, Zika e CHIKV, no caso de ocorrer a febre aguda com duração de sete dias associada a dois sinais e sintomas, tais como, cefaleia, mialgia, dor retroorbitária, artralgia, prostração ou exantema, podendo ocorrer hemorragias ou sangramentos (BRASIL, 2019b).

### **2.3 Aspectos psicológicos e emocionais de doenças febris: Dengue, Zika e Chikungunya**

No Brasil tem-se observado ao longo dos anos as epidemias da Dengue, Zika e Chikungunya com altas taxas de mortalidade pela doença a partir dos extremos etários, crianças menores de 1 ano e idosos a partir de 65 anos (CARNEIRO et al., 2017).

Entretanto, o cenário da doença no país sofreu mudanças significativas, destacando-se o crescimento preocupante do número de pacientes acometidos pela doença (BRASIL, 2016; CARNEIRO et al., 2017).

Além de ser um problema grave de saúde pública, as doenças febris causadas por arbovírus destacam-se pela repercussão importante, tanto a nível econômico como a nível social (CARNEIRO et al., 2017).

A doença febril, assim como as suas manifestações da fase aguda, tem sido largamente explorada na literatura, porém, os sintomas da fase de convalescença são pouco abordados (BRASIL, 2016).

No entanto, essas doenças febris como Dengue, Zika e Chikungunya pela sua intensidade também são determinadas por outros pontos como, por exemplo: a gravidade, a carga da doença e a própria incapacidade gerada por ela (BRASIL, 2016).

A carga que a doença provoca pode ser dimensionada usando um variado grupo de indicadores epidemiológicos, nos quais se incluem anos de vida perdidos preconizados pela incapacidade de laborar (VILLAR-CENTENO et al., 2016).

Por exemplo, na Dengue, uma doença febril com maior índice de causas na população brasileira, a fadiga, miosite e rabdomiólise são alguns dos sintomas preconizados em diversos estudos, porém o impacto econômico na vida ativa dos indivíduos que foram infectados não é explorado em todas as doenças febris do tipo arbovirose (NASCENTES et al., 2010).

As doenças febris são bem descritas em suas consequências físicas, porém, das comorbidades psicológicas tardias pouco se sabe (NASCENTES et al., 2010).

O processo infeccioso com qualquer uma das doenças febris pode produzir um amplo espectro de sintomas, que podem variar desde uma infecção assintomática até uma doença grave

com risco de vida (NASCENTES et al., 2010). Sendo a Dengue avaliada como uma das mais relevantes causas de hospitalização de crianças e adultos (BRASIL, 2016).

Ao abordar o fator psicológico e emocional, é importante considerar que o bem-estar humano relacionado à felicidade está ligado diretamente a uma boa saúde, pois um mau estado de saúde pode presumir incapacidade nas tarefas do dia a dia (GUNATHILAKA et al., 2018).

Além da letalidade, as condições de vida servem para medir a carga de saúde, doenças crônicas e agudas. Na literatura, doenças causadas por arbovírus tem como resultado a piora significativa na qualidade de vida dos pacientes (HO et al., 2017).

A condição física das pessoas acometidas por doenças febris como a Dengue, Zika ou Chikungunya abala muito a sua saúde psicológica (BRASIL, 2001, p. 74).

Estudos publicados anteriormente já descreviam a infecção por arbovírus como Dengue, Zika e Chikungunya são capazes de afetar o sistema nervoso central do corpo, justificando as manifestações psiquiátricas no decorrer da doença, tais como: depressão, ansiedade e angústia (GUNATHILAKA et al., 2018).

As doenças causadas por arboviroses são relacionadas ao trabalho, por isso estão inseridas no grupo II da Classificação de Schilling, sendo que as circunstâncias ocupacionais em relação à exposição ao mosquito do *Aedes*, assim como os seus agentes infecciosos, podendo ser considerados fatores de risco (BRASIL, 2001, p. 74) e alguns estudos descreveram que mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença com alterações mentais, tais como a depressão (GUNATHILAKA et al., 2018).

#### **2.4 Evolução do processo infeccioso para depressão crônica pós-Dengue, Zika e Chikungunya**

Nos últimos anos, a depressão tem sido considerada uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população brasileira, com uma incidência de 5% (OLVER; HOPWOOD, 2013).

E, nos últimos anos, os transtornos depressivos são reconhecidos como um problema prioritário de saúde pública no mundo pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de acordo com Dalgalarrondo (2008).

As estimativas a nível mundial referem que cerca de 350 milhões de pessoas apresentam transtornos mentais, representando uma porcentagem em torno de 7,4% aos anos de vida que se ajustam por incapacidade *Disability-adjusted Life Years* (DALY), tendo em

conta que 40,5% são de transtornos depressivos, 22,9% são de transtornos mentais (MALTA et al., 2017, p. 02).

Em relação aos transtornos depressivos considerados leves, moderados ou graves, tendo ou não sintomas com psicose, são caracterizados por humor deprimido aqueles em que se observam sintomas como perda de interesse e prazer, baixa autoestima, distúrbios do sono, falta de apetite e concentração baixa (MALTA et al., 2017, p. 02).

Quando abordamos a população com processo inflamatório anterior ao desenvolvimento da depressão há incidência ainda maior, uma vez que a depressão é diagnosticada em 10% dos pacientes em atendimento ambulatorial em tratamento por alguma patologia clínica, viral ou bacteriana, principalmente as arboviroses (TAN et al., 2014; VON et al., 2020).

Entretanto, mesmo a depressão apresentando alta prevalência em populações clínicas, ainda tem sido subdiagnosticada e, ao ser realizado corretamente o diagnóstico, muitas vezes o paciente recebe o tratamento inadequado, com subdoses de medicamentos e suas manutenções de sintomas residuais são ignoradas, o que pode comprometer a evolução clínica do paciente (JORGE, 1998; MARQUES; GUTIERREZ, 2013).

É possível destacar que a depressão aumenta com sintomas físicos relacionados aos processos inflamatórios virais, tais quais os causados por arbovírus como a Zika, a Dengue e a Chikungunya (WANG et al., 2012).

Então, nos casos de depressão com fadiga pós-doenças febris, o mecanismo psicoimune ativa a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, que induzem a depressão orgânica (VON et al., 2020).

Geralmente a depressão ocorre, pois existem evidências sobre o papel geral do sistema imune e particular do processo inflamatório sobre a organopatogênese da depressão em proporções significativas (MILLER; COLE, 2012).

É possível observar que a irritabilidade é um sintoma muito comum, além das súbitas mudanças da conduta com episódios de agressividade (HASHMI et al., 2012; BECHTER, 2013).

Ainda em doenças febris, a sintomatologia depressiva orgânica, associada à fadiga e a distúrbios do sono, é induzida por citocinas pró-inflamatórias sonogênicas, ocorrendo conforme a fase do processo inflamatório (DANTZER et al., 2008).

Os sintomas referentes aos critérios relacionados ao transtorno depressivo maior devem estar vigentes quase todos os dias para que sejam considerados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), principalmente as alterações no peso e ideação

suicida, já o humor deprimido tem que se fazer presente na maior parte dos dias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A fadiga e a insônia são as queixas mais frequentes, sendo consideradas as principais. Geralmente os pacientes negam a tristeza, que pode ser revelada por intermédio de entrevista, sendo observadas as expressões faciais, assim como as atitudes do paciente no período febril e desenvolvimento da doença causada por um arbovírus (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

É possível analisar, em relação ao curso e evolução dos transtornos depressivos pós-infecciosos, os seguintes padrões de alterações psicopatológicas quanto à sintomatologia depressiva, de acordo com o trabalho de Dantzer et al. (2008), no caso, a fase aguda precoce apresenta-se com fadiga, anorexia, distúrbios do sono e outros sintomas neurovegetativos e somáticos, logo após a fase aguda tardia, caracterizada por depressão-sintoma (hipotímia), ansiedade e irritabilidade, já a fase crônica desenvolve a fadiga e anedonia (DANTZER et al., 2008).

Geralmente o pico precoce e o pico tardio de sintomatologia depressiva compartilham a mesma etiopatogenia (V0 ao V14), que é a alteração neuropatológica do sistema serotoninérgico (CHANDRADASA et al., 2016).

Infecção por vírus, especificamente as febris causadas por arbovírus, está associada à sintomatologia depressiva mediada pela liberação periférica de citocinas sonogênicas que induzem apatia, anergia e fadiga (CALIL; PIRES, 1998; MARQUES; GUTIERREZ, 2013).

Os sinais dessa depressão pós-Dengue se apresentam geralmente como o espectro da fadiga crônica (FC), síndrome da fadiga crônica (SFC) e encefalomielite miálgica (EM), sendo um grupo de transtornos neuropsiquiátricos inflamatórios crônicos que ocorrem em surtos epidêmicos, descritos na literatura científica desde 1930, com o relato da neuromiastenia epidêmica (GUNATHILAKA et al., 2018).

São exemplos de sintomas a depressão, fadiga crônica, cansaço, disfunção neurovegetativa e autonômica (hipotensão) com polialgias (dor crônica, fibromialgia, enxaqueca), distúrbios do sono com alterações do padrão de polissonografia (PSG), mal-estar, síndrome do intestino irritável, de acordo com os critérios de Roma II (DANTZER et al., 2008).

Importante reforçar que o estresse pode intensificar os sintomas da fadiga crônica. Alguns estudos trazem como evidências científicas a existência donexo causal entre infecção viral e espectro da fadiga crônica (DANTZER et al., 2008).

Em suma, a identificação e diagnóstico precoce de distúrbios do sono associados a sintomas depressivos incapacitantes, como fadiga grave em casos de infecção em doenças febris

causadas por arbovírus, é fundamental para a promoção da saúde mental, melhora da qualidade de vida e dos determinantes sociais da saúde (ELEOMAR et al., 2019).

## **2.5 Aplicação do CES-D no paciente com doença febril e dengue**

A escala do *Center for Epidemiological Studies – Depression* (CES-D) é considerada uma ferramenta de rastreio reconhecida como um ágil instrumento, simples e com fácil aplicabilidade, cuja finalidade é identificar os sintomas depressivos ou que indiquem a vulnerabilidade da depressão na população adulta (SILVEIRA; JORGE, 2000; JORGE, 1998; HAMILTON, 1967).

Essa escala foi construída e elaborada pelo *National Institute of Mental Health* dos Estados Unidos, sendo uma ferramenta útil para realizar estudos epidemiológicos de depressão, os quais comportam a avaliação e a frequência vividos na semana anterior à entrevista (BATISTONI; NÉRI; CUPERTINO, 2010).

O CES-D é utilizado como uma escala de rastreamento e serve para mensurar os sintomas depressivos na população na amostragem avaliada (CRUZ; LECHETA; WACHHOLZ, 2009). Foi construído para o contexto norte-americano, sendo traduzido e validado para muitos países, e ao longo dos anos tem sido utilizado para avaliar os sintomas depressivos em diversas faixas etárias, vários tipos de populações ou amostragens em nível mundial ou em território brasileiro, por exemplo, em estudos com idosos e adolescentes (BATISTONI; NÉRI; CUPERTINO, 2010).

O CES-D foi validado no Brasil na versão semântica por Silveira e Jorge (2000), com intuito de avaliar a frequência dos sintomas depressivos vividos na semana anterior à consulta clínica (BESUTANI et al., 2012; CALIL, PIRES, 1998).

Esse instrumento conhecido como CES-D nasceu da reunião dos inventários de depressão de Zung, Beck, Raskin e do Inventário de Personalidade ou MMPI de Dahlstron and Welsh (BATISTONI; NÉRI; CUPERTINO, 2010).

Nesse instrumento de rastreamento foram inclusos os principais transtornos depressivos, segundo os critérios de diagnósticos do DSM-IV (BATISTONI; NÉRI; CUPERTINO, 2010).

No caso, Batistoni, Néri e Cupertino (2010), citando Williamson e Schulz (1992), demonstraram que os pacientes com alterações patológicas mais elevadas apresentaram maior escore no CES-D na amostragem. Em outros estudos é possível observar que ao equilibrar os fatores de risco o paciente não se torna mais vulnerável à depressão ao ser comparado a outros

grupos (BATISTONI; NÉRI; CUPERTINO, 2010).

Assim, outros autores seguem que o diagnóstico clínico da depressão com uso do CES-D deve levar em conta todos os sintomas existentes antes de descartá-los ou atribuí-los a outras causas (BATISTONI; NÉRI; CUPERTINO, 2010).

Discorrer sobre o desempenho dos pacientes com Dengue em escala de rastreio de depressão inclui sintomas somáticos com uso do CES-D. O instrumento contém 20 questões escalares de humor, sintomas somáticos, aspectos positivos, aspectos negativos e aspectos interpessoais (SILVEIRA; JORGE, 2000).

As respostas são colocadas em escala Likert (nunca, raramente, às vezes, frequentemente e sempre), a qual qualifica as respostas do paciente, importante salientar que nesta avaliação os itens 4, 8, 12 e 16 são pontuados de forma decrescente.

Geralmente, o escore final varia de 0 a 60 pontos (SILVEIRA; JORGE, 2000). Ainda, a pontuação de corte para realizar o diagnóstico de depressão apresenta um valor referente a  $\geq 16$  pontos e é adaptada ao Brasil (21b) (ANEXO A) (SILVEIRA; JORGE, 2000).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Identificar os pacientes atendidos em Campo Grande (MS) e Dourados (MS) com sintomatologia febril e seus possíveis sintomas depressivos.

#### **3.2 Específicos**

1. Descrever as características sociodemográficas e epidemiológicas da população estudada;
2. Caracterizar os pacientes com sintomatologia febril e sintomas depressivos em portadores de Dengue ou outras doenças febris.
3. Analisar a associação entre os pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial de Dengue com pacientes não Dengue e seus sinais depressivos.



## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do estudo**

Estudo descritivo e exploratório, de abordagem quanti-qualitativa de coorte, no qual foram investigados pacientes atendidos na rede de urgência e emergência na região de saúde de Campo Grande (MS) e Dourados (MS), que se apresentaram em UPA que realizam monitoramento da vigilância febril no Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS).

### **4.2 População de estudo**

A Amostragem foi constituída por adultos, de ambos os sexos, que receberam atendimento nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) nas cidades de Campo Grande e Dourados no Estado de Mato Grosso do Sul. E esses pacientes foram monitorados em relação à vigilância febril para dengue, Zika e Chikungunya no período de abril de 2018 a setembro de 2019.

### **4.3 Critérios de inclusão**

Homens e mulheres  $\geq 18$  anos que se apresentaram nas UPAs com febre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) durante cerca de 5 dias, acompanhada de um dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, presença de prostração, exantema. Os participantes que aceitaram e compareceram em duas visitas na UPA (V0 e V14) foram incluídos.

#### **4.3.1 Critérios de exclusão**

Pacientes que não compareceram à V14, idade inferior a 18 anos, recusa na participação da pesquisa.

### **4.4 Coleta de dados e instrumentos utilizados**

Os pacientes foram contactados pelo pesquisador para inclusão e explicação no desenvolvimento da pesquisa e assinatura de TCLE (APENDICE B), momento em que foram sanadas as dúvidas dos participantes. Após assinar e datar os termos, os participantes foram

encaminhados à aplicação do questionário CES-D, no qual o participante precisava responder a um questionário composto por 20 perguntas, as quais abordavam aspectos negativos, aspectos positivos, aspectos somáticos e relações interpessoais (APENDICE A). Na sequência, foi explicado ao participante que ele deveria realizar uma coleta de sangue na visita V0 quando buscou o serviço de atendimento em saúde na UPAs, assim como na visita de V14 que equivale à 14 dias após a primeira visita no serviço de atendimento em saúde na UPAs. Após a explicação, o participante era convidado a se acomodar em cadeira para coleta, sendo realizada a assepsia do local a ser puncionado, com uso de materiais necessários para tal, inclusive uso de EPIs pelo pesquisador responsável pela coleta. Eram coletados 23 ml de sangue, armazenados em três tubos de tampa amarela (15 ml) e dois tubos de tampa roxa (8 ml), assim como na V14, sendo coletadas as mesmas quantidades para exames (ELISA/NS1/RT-PCR), tanto de tubetes a serem utilizados quanto da quantidade de sangue a ser coletado. De referir que na visita de 14 dias o questionário do instrumento de CES-D era aplicado da mesma forma que em V0.

#### **4.5 Aspectos éticos e legais**

Este estudo seguiu a Resolução n. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, a qual preconiza a legislação que envolve seres humanos, direta ou indiretamente.

Apresentando liberação na plataforma Brasil e direcionada ao Comitê de ética em pesquisas e seres humanos da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), tendo sido aprovada junto ao estudo multicêntrico envolvendo os centros de pesquisa brasileiros universitários, no dia 27 de março de 2019 com parecer CAEE – 71611417.9.2005.0021 (ANEXO A).

Foi utilizado e preenchido o termo de consentimento para utilização de informações dos pacientes (ANEXO C), respeitando os preceitos éticos e legais da pesquisa.

#### **4.6 Estatística**

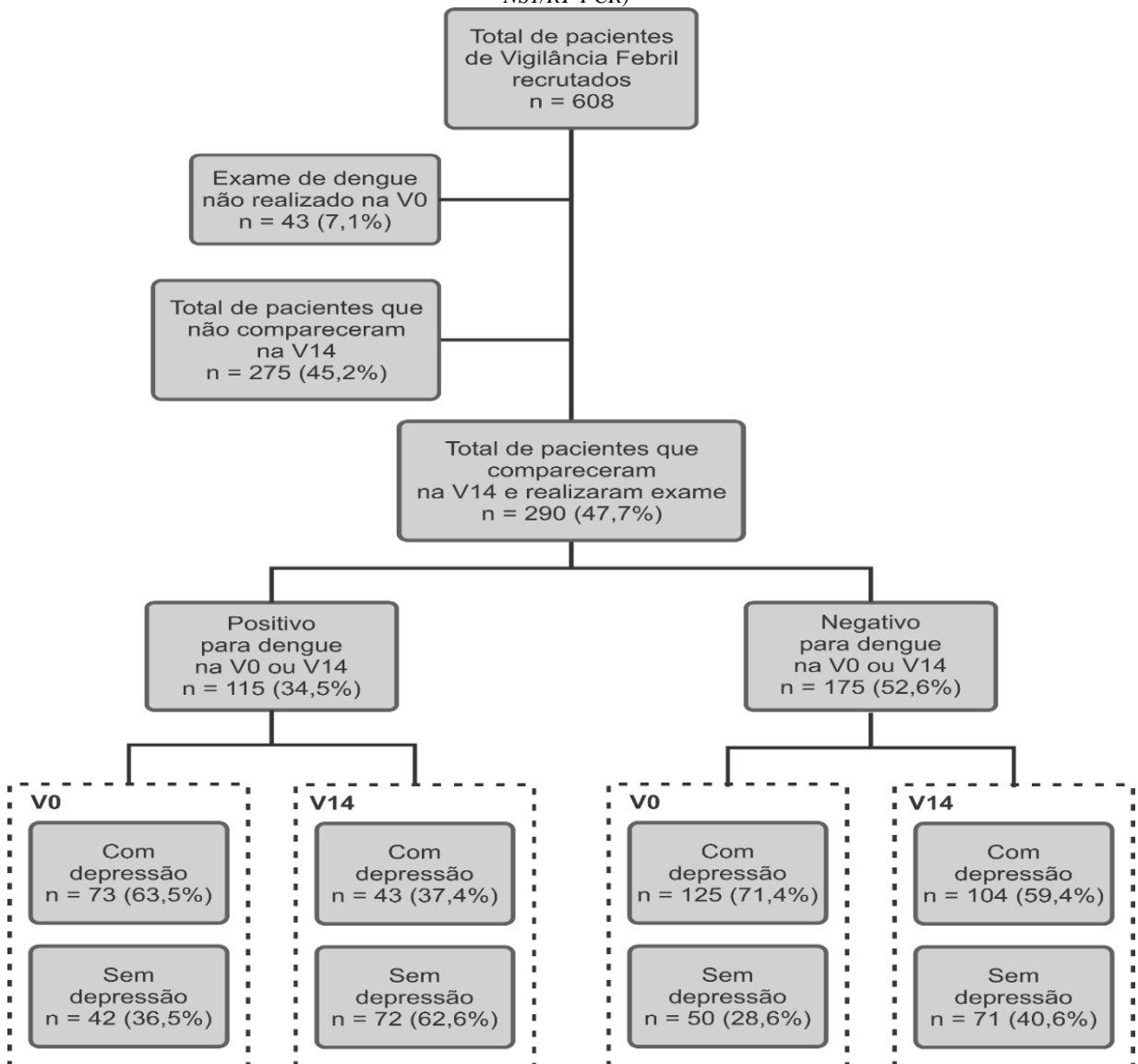
Os dados foram registrados no *Redcap*, realizado *cleaning* do banco de dados e para análise estatística foram utilizados teste qui-quadrado de Pearson e correlação de Spearman. As demais análises estatísticas deste estudo foram apresentadas na forma de estatística descritiva ou na formatação de tabelas, considerando um nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

No estudo foi analisado um total de 608 pacientes em vigilância febril (Zika, Dengue e Chikungunya), na cidade de Campo Grande (MS) e Dourados (MS). Deste total de pacientes em vigilância febril, foram inclusos nos resultados apenas os pacientes que compareceram na V0 e V14 e realizaram os exames laboratoriais ELISA/NS1/RT-PCR, totalizando, assim 290 pacientes (Fluxograma 5.1).

### 5.1 Fluxograma de recrutamento dos pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial (ELISA/ NS1/RT-PCR)

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento dos pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial (ELISA/ NS1/RT-PCR)



Sendo assim, no período do estudo foram identificados 115 pacientes com diagnóstico de Dengue clínico-epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR) em vigilância febril na cidade de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) no período V0 ou V14.

Foram identificados 175 pacientes com diagnóstico negativo de Dengue clínico-epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR) em vigilância febril na cidade de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) no período V0 a V14 (Fluxograma 5.1), entretanto, esses participantes evoluíram para o diagnóstico de Zika ou Chikungunya.

## 5.2 Caracterização epidemiológica das doenças febris (Dengue, Zika e Chikungunya) na cidade de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) em V0 e V14.

O quadro 1 apresenta a distribuição do número de casos de Dengue, zika e chikungunya confirmados por diagnóstico clínico epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR), segundo as variáveis sexo, idade, escolaridade e hábitos de vida (uso de cigarro, drogas ilícitas e bebida alcoólica) e doenças prévias (diabetes e hipertensão arterial), em Campo Grande (MS), no período de abril de 2018 a setembro de 2019 na V0 e V14 (n= 290).

*Quadro 1 - Distribuição do número de casos de Dengue, zika e chikungunya confirmados por diagnóstico clínico epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR), Campo Grande (MS) e Dourados (MS), no período de abril de 2018 a setembro de 2019 (n= 290)*

CASOS POSITIVOS PARA DENGUE					CASOS NEGATIVOS PARA ZIKA E CHIKUNGUNYA			
VARIÁVEIS	CASOS POSITIVOS DE DENGUE (V0)		CASOS POSITIVOS DE DENGUE (V14)		CASOS NEGATIVOS PARA ZIKA E CHIKUNGUNYA (V0)		CASOS NEGATIVOS PARA ZIKA E CHIKUNGUNYA (V14)	
	f%	n (115)	f%	n (115)	f%	n (175)	f%	n (175)
<b>SEXO</b>								
<b>Masculino</b>	31,3	36	31,3	36	52	91	52	91
<b>Feminino</b>	68,7	79	68,7	79	48	84	48	84
<b>IDADE</b>								
<b>18 - 24 Anos</b>	13,9	16	13,9	16	34,8	61	34,8	61
<b>25 - 34 Anos</b>	28,7	33	28,7	33	30,8	54	30,8	54
<b>35 - 44 Anos</b>	23,5	27	23,5	27	15,4	27	15,4	27
<b>45 - 54 Anos</b>	20,0	23	20,0	23	10,2	18	10,2	18
<b>55 - 64 Anos</b>	11,3	13	11,3	13	4	7	4	7
<b>65 anos ou mais</b>	2,6	03	2,6	03	4,5	8	4,5	8
<b>ESCOLARIDADE</b>								
<b>Analfabeto</b>	0,9	01	0,9	01	0	0	0	0
<b>Ensino Fundamental Incompleto</b>	19,1	22	19,1	22	28	49	28	49

CASOS POSITIVOS PARA DENGUE					CASOS NEGATIVOS PARA ZIKA E CHIKUNGUNYA			
VARIÁVEIS	CASOS POSITIVOS DE DENGUE (V0)		CASOS POSITIVOS DE DENGUE (V14)		CASOS NEGATIVOS PARA ZIKA E CHIKUNGUNYA (V0)		CASOS NEGATIVOS PARA ZIKA E CHIKUNGUNYA (V14)	
	f%	n (115)	f%	n (115)	f%	n (175)	f%	n (175)
Ensino Fundamental Completo	8,7	10	8,7	10	14,2	25	14,2	25
Ensino Médio Incompleto	17,4	20	17,4	20	14,2	25	14,2	25
Ensino Médio Completo	40,0	46	40,0	46	22,2	39	22,2	39
Ensino Superior Incompleto	4,3	05	4,3	05	10,2	18	10,2	18
Ensino Superior Completo	8,7	10	8,7	10	3,4	6	3,4	6
Pós-Graduação	0,0	00	0,0	00	1,1	2	1,1	2
Mestrado	0,9	01	0,9	01	0,5	1	0,5	1
<b>USO DE CIGARROS</b>								
Sim	10,4	12	10,4	12	28,5	50	28,5	50
Não	89,6	103	89,6	103	71,4	125	71,4	125
<b>USO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS</b>								
Sim	41,9	48	41,9	48	30,8	54	30,8	54
Não	58,2	67	58,2	67	69,1	121	69,1	121
<b>USO DE DROGAS ILÍCITAS</b>								
Sim	2,8	03	2,8	03	0	0	0	0
Não	97,2	112	97,2	112	100,0	175	100,0	175
<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL</b>								
Sim	17,4	20	17,4	20	30,2	53	30,2	53
Não	82,6	95	82,6	95	69,7	122	69,7	122
<b>DIABETES MELLITUS</b>								
Sim	4,3	05	4,3	05	32,5	57	32,5	57
Não	95,7	110	95,7	110	67,4	118	67,4	118

Dos 115 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial para Dengue por (ELISA/NS1/RT-PCR) 68,7% (n= 79) eram do sexo feminino e 31,3% (n = 36) eram do sexo masculino em V0 (Quadro 01).

Dos 175 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial para Zika ou Chikungunya por (ELISA/NS1/RT-PCR) 91 (52%) eram do sexo masculino e 84 (48%) eram do sexo feminino em V0 (Quadro 01).

Distribuídos no perfil de idade os participantes com dengue desenvolveram percentual maior no intervalo de 25 a 34 anos equivalente a 30,8% (n=54), seguido por 35 a 44 anos equivalente a 23,5% (n=27) e 45 a 54 anos com um percentual de 20% (n=23), entretanto, os

idosos com idade igual ou maior a 55 anos o percentual epidemiológico foi caracterizado por 11,3% (n=13) no período de V0 (Quadro 01).

Ao verificar os resultados idades para zika e chikungunya encontrados foram distribuídos no perfil de idade com maior presença no intervalo de 25 a 34 anos equivalente a 34 (27,2%), seguido por 18 a 24 anos equivalente a 24,8% (n=31) e 35 a 44 anos com um percentual de 21,6% (n=27) (Quadro 01).

As escolaridades para os participantes com dengue apresentaram maior percentual de 17,4% (n=20) para o ensino médio completo seguido por ensino fundamental incompleto, com percentual de 19,1% (n=22) e ainda, com 17,4% (n=20) referente ao ensino médio incompleto no período de V0 (Quadro 1).

Já a escolaridade para zika e chikungunya foi equivalente com maior percentual de 22,2% (n=39) para o ensino médio completo (Quadro 1).

Em relação à presença de doenças crônicas para os participantes com zika e chikungunya, como a Diabetes Mellitus (DM) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi possível observar que 94,4% (n= 118) não são portadores de DM, e em torno de 5,6% (n = 07) são portadores de DM no período de V0 (Quadro 01).

Em relação à presença de doenças crônicas, como a Diabetes Mellitus (DM) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) na dengue, foi possível observar que 95,7% (n= 110) não são portadores de DM, e em torno de 4,3% (n = 05) são portadores de DM no período de V0.

Já em relação à HAS um total de 82,6% (n = 95) não são portadores de HAS e um percentual de 17,4% (n = 20) são portadores de HAS no período de V0. Já em relação à HAS para zika e chikungunya, um total de 69,7% (n = 122) não são portadores de HAS e um percentual de 30,2% (n = 53) são portadores de HAS no período de V0 (Quadro 01).

100% (n= 175) dos pacientes inclusos no estudo não são usuários de droga ilícitas nos pacientes que positivaram para dengue no período de V0.

A respeito do não uso de cigarros nos pacientes que positivaram para dengue, 89,6% (n= 103) foram o resultado mais frequente e 10,4% (n= 12) fazem uso de cigarros. Já o uso de bebida alcoólica teve um percentual de 58,2% (n= 67) sem o uso e 41,9% (n= 48) não fazem uso de bebida alcoólica no período de tratamento para Dengue no período de V0 (Quadro 01).

### 5.3 Caracterização dos sinais depressivos em pacientes com doença febril (Dengue, Zika e Chikungunya)

Tabela 1 - Distribuição de sinais depressivos nos casos de Zika, CHIKUNGUNYA e Dengue com resultado em V0 no período de abril de 2018 a setembro de 2019 no MS (n=608)

Com depressão (CES-D $\geq$ 16 pontos)	Não realizado		Negativo		Positivo	
	n	f%	n	f%	n	%
Chikungunya	62	27,8	147	65,9	14	6,3
Zika	110	49,3	113	50,7	0	0,0
Dengue	25	11,2	125	56,1	73	32,7

Em V0 é possível verificar que os pacientes com a presença de positividade para Dengue por ELISA/NS1/RT-PCR foi mais elevado se comparado a Zika e Chikungunya, totalizando 73 participantes (32,7%) com sintomas depressivos presentes na Dengue, conforme o instrumento utilizado CES-D e 14 (6,3%) apresentaram sintomas depressivos na Chikungunya e nenhum paciente apresentou sinais depressivos no adoecimento para ZIKA (0%).

Nesse estudo é possível observar que os pacientes com Dengue desenvolveram maior percentual na presença de sinais depressivos no processo infeccioso da Dengue em V0 (32,7%).

Tabela 2 - Distribuição de sinais depressivos nos casos de Zika, CHIKUNGUNYA e Dengue com resultado em V14 no período de abril de 2018 a setembro de 2019 no MS (n=608)

Com depressão (CES-D $\geq$ 16 pontos)	Não realizado		Negativo		Positivo	
	n	f%	n	f%	n	f%
Chikungunya	66	41,0	85	52,8	10	6,2
Zika	106	65,8	55	34,2	0	0,0
Dengue	14	8,7	104	64,6	43	26,7

Já no período de V14, os pacientes com resultados ELISA/NS1/RT-PCR positivos para Dengue, cerca de 43 participantes (26,7%) desenvolveram, segundo a casuística do instrumento utilizado algum sinal depressivo. Em contrapartida, 10 participantes (6,2%) com resultado ELISA/NS1/RT-PCR positivo para Chikungunya.

### 5.4 Caracterização do impacto dos sinais depressivos em pacientes com doenças febris nas cidades de Campo Grande (MS) e Dourados (MS)

O Quadro 2 demonstra distribuição do número de casos de Dengue, Zika e Chikungunya confirmados por diagnóstico clínico epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR) com sinais clínicos depressivos, em Campo Grande (MS) e em

Dourados (MS), no período de abril de 2018 a setembro de 2019 em V0 e V14.

*Quadro 2 - Caracterização entre os componentes do CES-D no período V0 e 14 nos casos de pacientes com sinais depressivos com diagnóstico clínico epidemiológico e laboratorial (ELISA/NS1/RT-PCR) para doenças febris (Dengue, Zika e Chikungunya) (N=290)*

VARIÁVEL		POPULAÇÃO				
ASPECTOS POSITIVOS		V0	%	V14	%	p
12 – Eu estive feliz	Poucas vezes.	13	11,4	06	5,3	0,06
	Às vezes.	14	12,2	16	13,9	
	Raramente ou nunca.	7	6,0	01	0,8	
	Quase sempre ou sempre.	81	70,4	92	80,0	
16 – Eu me diverti	Poucas vezes.	16	13,9	16	13,9	0,011
	Às vezes.	26	22,6	29	25,3	
	Raramente ou nunca.	19	16,6	19	16,5	
	Quase sempre ou sempre.	54	46,9	51	44,3	
08 – Eu me senti com esperança em relação ao futuro.	Poucas vezes.	01	0,9	1	0,9	< 0,001
	Às vezes.	12	10,5	5	4,4	
	Raramente ou nunca.	02	1,7	2	1,7	
	Quase sempre ou sempre.	100	86,9	107	93,0	
VARIÁVEL		POPULAÇÃO				
ASPECTOS POSITIVOS		V0	%	V14	%	p
04 – Eu me sinto tão bem quanto as outras pessoas.	Poucas vezes.	20	17,4	17	14,7	0,014
	Às vezes.	19	16,6	21	18,3	
	Raramente ou nunca.	18	15,6	18	15,6	
	Quase sempre ou sempre.	58	50,4	59	51,4	
ASPECTOS NEGATIVOS		V0	%	V14	%	
06 – Eu me senti deprimido.	Poucas vezes.	18	15,6	17	14,7	< 0,001
	Às vezes.	25	21,7	22	19,2	
	Raramente ou nunca.	66	57,4	75	65,3	
	Quase sempre ou sempre.	06	5,3	01	0,8	
18 – Eu me senti triste.	Poucas vezes.	23	20,0	13	11,4	< 0,001
	Às vezes.	39	33,9	15	13,1	
	Raramente ou nunca.	49	42,6	86	74,7	
	Quase sempre ou sempre.	04	3,5	1	0,8	
ASPECTOS NEGATIVOS		V0	%	V14	%	
14 – Eu me senti sozinho.	Poucas vezes.	18	15,7	14	12,3	< 0,001
	Às vezes.	21	18,3	17	14,7	
	Raramente ou nunca.	71	61,7	80	69,6	
	Quase sempre ou sempre.	05	4,3	4	3,4	
13 – Eu conversei menos que o meu normal.	Poucas vezes.	21	18,4	14	12,2	< 0,012
	Às vezes.	24	20,8	26	22,6	
	Raramente ou nunca.	54	46,9	72	62,6	
	Quase sempre ou sempre.	16	13,9	3	2,6	
17 – Eu tive crises de choro.	Poucas vezes.	16	13,9	14	12,2	< 0,001
	Às vezes.	15	13,0	8	6,9	
	Raramente ou nunca.	73	63,5	90	78,3	
	Quase sempre ou sempre.	11	9,5	3	2,6	



<b>10 – Eu me senti com medo.</b>	Poucas vezes.	15	13,2	7	6,1	< 0,001
	Às vezes.	31	26,9	6	5,3	
	Raramente ou nunca.	60	52,1	101	87,8	
	Quase sempre ou sempre.	09	7,8	01	0,8	
<b>09 – Eu pensei que minha vida tem sido um fracasso.</b>	Poucas vezes.	13	11,4	18	15,6	0,001
	Às vezes.	14	12,2	15	13,1	
	Raramente ou nunca.	84	73,0	78	67,8	
	Quase sempre ou sempre.	04	3,4	4	3,5	
<b>ASPECTOS SOMÁTICOS</b>		<b>V0</b>	<b>%</b>	<b>V14</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>03 – Sinto que não consegui me livrar da tristeza mesmo com a ajuda da minha família ou dos meus amigos.</b>	Poucas vezes.	14	12,2	15	13,2	< 0,001
	Às vezes.	13	11,4	10	8,6	
	Raramente ou nunca.	76	66,0	87	75,6	
	Quase sempre ou sempre.	12	10,4	3	2,6	
<b>20 – Eu me sinto desanimado.</b>	Poucas vezes.	08	6,9	15	13,0	< 0,001
	Às vezes.	42	36,5	31	26,9	
	Raramente ou nunca.	52	45,3	64	55,7	
	Quase sempre ou sempre.	13	11,3	5	4,4	
<b>05 – Eu tive problemas para manter a concentração no que estava fazendo.</b>	Poucas vezes.	18	15,7	11	9,5	0,792
	Às vezes.	28	24,3	21	18,3	
	Raramente ou nunca.	59	51,3	76	66,1	
	Quase sempre ou sempre.	10	8,7	7	6,1	
<b>07 – Sinto que tudo o que fiz foi muito custoso.</b>	Poucas vezes.	21	18,3	8	6,9	0,596
	Às vezes.	18	15,6	16	13,9	
	Raramente ou nunca.	45	39,2	82	71,4	
	Quase sempre ou sempre.	31	26,9	9	7,8	
<b>01 – Eu me chateei com coisas que normalmente não me chateavam.</b>	Poucas vezes.	17	14,8	23	20,0	0,001
	Às vezes.	27	23,4	13	11,3	
	Raramente ou nunca.	53	46,1	75	65,3	
	Quase sempre ou sempre.	18	15,7	4	3,4	
<b>11 – Meu sono esteve agitado.</b>	Poucas vezes.	19	16,5	15	13,1	0,033
	Às vezes.	21	18,3	24	20,8	
	Raramente ou nunca.	39	33,9	66	57,4	
	Quase sempre ou sempre.	36	31,3	10	8,7	
<b>02 – Não tive vontade de comer; estava sem apetite.</b>	Poucas vezes.	24	20,8	17	14,7	0,009
	Às vezes.	23	20,0	20	17,4	
	Raramente ou nunca.	33	28,7	71	61,7	
	Quase sempre ou sempre.	35	30,5	7	6,2	
<b>PROBLEMAS INTERPESSOAIS</b>		<b>V0</b>	<b>%</b>	<b>V14</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>19 – Eu senti que as pessoas não gostam de mim.</b>	Poucas vezes.	18	15,7	14	12,2	0,001
	Às vezes.	18	15,7	7	6,1	
	Raramente ou nunca.	76	66,0	92	80,0	
	Quase sempre ou sempre.	03	2,6	2	1,7	
<b>15 – As pessoas não foram amigáveis.</b>	Poucas vezes.	19	16,5	11	9,6	0,013
	Às vezes.	20	17,4	14	12,2	
	Raramente ou nunca.	69	60,0	83	72,2	
	Quase sempre ou sempre.	07	6,1	07	6,0	

Em relação à pontuação da casuística nas 20 questões de escala na fase inicial dos sintomas em pacientes com suspeita de doença febril (Dengue/Zika/Chikungunya) (V0/V14), foi evidenciado que o escore em frequência mais alcançado foi pelo item “Eu me senti com esperança em relação ao futuro”, com a resposta afirmativa “Quase sempre ou sempre” (86,9% em V0) e (93,0% em V14), referente à subescala relacionada aos aspectos positivos com  $p < 0,001$ , o qual apresenta significância no resultado analisado, seguido por um dos itens relativos à subescala relacionada aos aspectos negativos, “Eu pensei que minha vida tem sido um fracasso”, com a resposta afirmativa “Raramente ou nunca” (73% em V0) e (67,8% em V14) com  $p = 0,0001$ .

O escore com maior frequência relacionado ao aspecto somático foi caracterizado pelo item “Sinto que não consegui me livrar da tristeza mesmo com a ajuda da minha família ou dos meus amigos”, com a resposta afirmativa “Raramente ou Nunca” equivalente a (66% em V0) e 75,6% em V14) com significância de  $p = 0,001$ .

Sendo assim, o estudo torna-se validado no aspecto somático da depressão com o subitem “Eu me sinto desanimado”, com  $p$  equivalente ao valor 0,001 e a presença da depressão é destacada ainda no subitem “Eu me chateei com coisas que normalmente não me chateavam”, com  $p = 0,001$ , pois, utilizamos um valor de corte de 0,05 para o valor  $p$ , então, rejeitamos a hipótese nula e concluímos que existe uma diferença estatisticamente significativa entre os subitens.

Ressalta-se que a presença de depressão é reforçada no aspecto negativo no subitem “Eu me sinto sozinho”, com  $p$  equivalente a 0,001 e “Eu pensei que minha vida tem sido um fracasso”, com  $p$  significativa de 0,001.

Ainda nos aspectos interpessoais no subitem “Eu senti que as pessoas não gostam de mim” existe uma diferença significativa entre V0 e V14 de  $p = 0,001$ , que reforça a presença dos agravamentos dos principais sintomas depressivos em V14, sendo assim, é possível relacionar ao processo infeccioso da Dengue.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Aspectos sociodemográficos

O estado do Mato Grosso do Sul, nas últimas décadas, tem sido afetado com grande impacto nas epidemias causadas por Dengue, Zika e Chikungunya e as consequências no pós dessas doenças febris têm relação com a predominância do tipo viral, na Dengue, por exemplo, o tipo DENV-2 e DENV-4 e suas sequelas, principalmente nas cidades de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) (BRASIL, 2019b).

No Quadro 01 o autor Reiter (2010) justifica com dados semelhantes que a introdução viral de DENV-4 é caracterizada por fatores sociodemográficos e epidemiológicos, principalmente quando relacionada a alterações imunológicas vinculadas, por exemplo, ao uso excessivo de álcool e outras drogas ilícitas (REITER, 2010; SANTOS et al., 2019).

Seguindo esse contexto, as prefeituras de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) notificaram, no período de abril de 2018 a agosto de 2019, cerca de 10.762 casos de pacientes com Dengue ou febre hemorrágica relacionados a indicadores sociodemográficos (Quadro 01), tais como idade, sexo, escolaridade e uso de álcool ou drogas ilícitas principalmente nos casos de Zika e Chikungunya (Quadro 01), cuja frequência de uso de álcool na população foi um total de 47,2% (BRASIL, 2019b).

O resultado desse estudo demonstrou que a prevalência no intervalo de idade foi o equivalente a 25-34 anos com 28,6% (n=33) e foi equivalente por resultado semelhante encontrado no estudo de Santos et al. (2019), especificamente para a Dengue, cuja faixa etária com maior frequência de adoecimento foi no intervalo de 19 a 59 anos de idade (Quadro 01).

Para a Zika e Chikungunya, nesse estudo foi observado no sexo feminino um total de 31 casos e atingiu a faixa etária de 18 a 44 anos e o risco para Zika e Chikungunya no sexo feminino nesta faixa etária, segundo Rasmussen et al. (2016) aumentou principalmente na temporada de verão chuvosa, devido à ampla disseminação do mosquito *Aedes Aegypti* e sua grande capacidade como transmissor dessas doenças febris. No caso, a Zika (ZIKV), aliadas à inexistência de imunidade de rebanho na população, dada a não exposição ao vírus até o momento, pode contribuir para a elevada incidência verificada nas cidades de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) (Quadro 01).

Estudos anteriores reforçam esses dados e afirmam que as mulheres permanecem mais tempo em casa e mais expostas ao vetor *Aedes Aegypti*, de hábitos intra e peridomiciliar, entretanto, as mulheres apresentam uma frequência maior nos serviços de saúde seria mais uma

hipótese para explicar a maior notificação de Zika, por exemplo, nesse grupo populacional (Quadro 01) (DONALISIO; GLASSER, 2002).

E a presença da Dengue reafirma os dados de Rasmussen et al. (2016), ao considerar a variável sexo estudada no período de abril de 2018 a agosto de 2019, e este estudo constatou que um total de 115 pacientes com positividade para Dengue laboratorial era do sexo feminino 62,4% (n=72).

A partir desta análise existe evidência ao ser associado à distribuição dos casos relacionados ao sexo e à hipertensão arterial sistêmica, com 82,6% (n=95), cuja população não apresentou hipertensão com significância no p valor = 0,021 (Quadro 01).

E ainda, podendo-se considerar que o sexo masculino apresenta um percentual menor na procura pelo serviço de saúde em comparação ao sexo feminino e, provavelmente por isso, observa-se uma quantidade menor de subnotificações em relação aos homens (Quadro 01) (SANTOS et al., 2019).

Isto ocorreu neste estudo pelo fato de que a cidade de Campo Grande (MS) e Dourados (MS) possuem maior grau de urbanização e maior adensamento populacional e esses indicadores são um fator de risco para a ocorrência de Dengue, Zika e Chikungunya. A maioria da população reside em áreas urbanas, como as cidades de Campo Grande (MS) e Dourados (MS), mostrando a vulnerabilidade nas áreas com meio ambiente propício à proliferação do *Aedes Aegypti* (SANTOS et al., 2019).

Quanto à escolaridade, deve-se observar que neste estudo foi realizado um registro correto nas fichas de notificação compulsória dos casos de Dengue no Mato Grosso do Sul, no qual 46% apresentaram ensino médio completo, diferenciando do estudo de Santos et al. (2019), com mais de 50% dos casos registrados ignorados ou deixados em branco no momento da notificação (Quadro 01).

Não registrar dados da ficha notificação corretamente traz fragilidade ao sistema de saúde pública, sendo possível destacar ao analisar os estudos em geral que os participantes que apresentaram um nível médio de conhecimento escolar diferenciando de outros estudos que consideraram que quanto mais baixo o nível escolar, menor o seu conhecimento quanto aos aspectos relacionados à Dengue, o que por sua vez aumenta a infecção (VIDAL et al., 2015; SANTOS et al., 2019).

As arboviroses, como a Zika, Dengue e Chikungunya são de grande significância na saúde pública devido a vários fatores, como a diversidade de agentes infecciosos envolvidos e a abundância de manifestações clínicas, a ausência de medidas imunoproláticas e a dificuldade na implementação e manutenção de medidas educativas e sanitárias (DONALISIO; FREITAS;

VON ZUBEN, 2017).

Atualmente, no Brasil, em congruência com o que ocorreu nas cidades de Campo Grande e Dourados no estado do Mato Grosso do Sul, as arboviroses que apresentam maior circulação são a Dengue, o Chikungunya e o Zika (Quadro 01) (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2017).

Nesse estudo, a Dengue teve maior percentual em congruência com o estudo de Terra et al. (2017), pois a Dengue causa maior perturbação devido às altas taxas de mortalidade que traz à população do estado do Mato Grosso do Sul, em conformidade com a incapacidade que a Chikungunya causa ao indivíduo e as graves consequências neurológicas resultantes de complicações, como por exemplo, na Zika (Quadro 01) (VIDAL et al., 2015; SANTOS et al., 2019).

O Ministério da Saúde tem articulado junto à vigilância epidemiológica para tentar diminuir a gravidade do cenário das doenças febris no Brasil (Tabela 01 e 02) (SANTOS et al., 2019).

Entretanto, no estado do Mato Grosso do Sul, é possível observar um aumento crescente no número de casos, especialmente nas cidades de Campo Grande e Dourados (Quadro 01, Tabela 01 e Tabela 02) (ARAÚJO et al., 2017; SANTOS et al., 2019).

Ao abordar os indicadores sociodemográficos, Santos et al. (2019) reforça a importância da visita domiciliar na construção de indicadores de risco urbano de transmissão de doenças como a Dengue, Zika e Chikungunya (Quadro 01).

Por exemplo, no estado do Mato Grosso do Sul, desenhar esses indicadores pode proporcionar um melhor método de prevenção e detecção no que tange as ações que são capazes de mudar os fatores determinantes e as condicionantes de saúde coletiva, podendo assim controlar precocemente as epidemias (Quadro 01, Tabela 01 e Tabela 02) (VIDAL et al., 2015; SANTOS et al., 2019).

## **6.2 Depressão em pacientes com doenças febris (Dengue, Zika e Chikungunya): agravamentos e relação com processo do adoecimento na doença febril**

A Organização Mundial da Saúde considera que problemas tradicionais, como doenças infecciosas, doenças febris como a Dengue, Zika e a Chikungunya e de má nutrição, são alocadas entre as principais necessidades de saúde da população e vão certamente ser substituídas por doenças como a depressão, como resultado a longo período do pós-doença febril (Quadro 02) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Dados fornecidos pela *Disability Adjusted Life Years* (medida obtida pela soma dos anos de vida perdidos pela mortalidade prematura na população e dos anos perdidos de vida por incapacidade) identificaram a depressão maior, em 2002, em quarto lugar como causa geradora de sobrecarga, prevendo que, em 2020, ocupe o segundo lugar, perdendo apenas para doenças cardíacas isquêmicas (Quadro 02) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A depressão nas doenças febris discutidas neste estudo tem-se apresentado como outras doenças em períodos infecciosos e, geralmente, as principais alterações clínicas são relacionadas aos indicadores psiquiátricos, principalmente caracterizados aos sinais primários no processo infeccioso do adoecimento, conforme visualizado no Quadro 02 (HALARIS; LEONARD, 2013).

E essas informações estatísticas apresentadas neste estudo, por si só, já seriam suficientes para alertar para a gravidade e importância dessa enfermidade na população geral, mas ainda se deve acrescentar o fato de o curso da doença ser recorrente e, na maioria das vezes, crônico resultante de uma alteração neuroimunológica causada por um vírus (BAHLS, 2002; BAHLS; BAHLS, 2002; GAUER et al., 2003 apud PARANHOS; WERLANG, 2009, p. 113).

Metade das pessoas que apresentam um episódio infeccioso como Dengue, Zika ou Chikungunya vão apresentar alguma alteração depressiva e irão desenvolver um segundo; e dessas, 70% a 80% tendem a apresentar um terceiro, indicando que o número de episódios anteriores é um importante fator de risco para o desenvolvimento de novos episódios (BAHLS, 2002; BAHLS; BAHLS, 2002; GAUER et al., 2003 apud PARANHOS; WERLANG, 2009, p. 113).

Quanto à cronicidade da doença em pacientes como resultado de doenças virais, as taxas são de 12% e 20% para deprimidos, variando a recuperação apenas em torno de 26% dos casos (BOTEGA et al., 2006 apud PARANHOS; WERLANG, 2009, p. 113).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera as alterações biomédicas e sociais que justificaram os dados visualizados na Tabela 01 e Tabela 02 associadas principalmente aos sinais clínicos da neuro-Dengue, Zika e Chikungunya e, geralmente, o desenvolvimento de sinais depressivos na doenças febris estão relacionados aos mecanismos imunológicos ativados na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, que têm a função de induzir a depressão orgânica no processo infeccioso viral visualizado neste estudo (Quadro 02) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O processo de diagnóstico de doenças mentais como a depressão não segue uma lógica e objetividade que outros diagnósticos possuem, por isso torna-se difícil e confusa, conforme os sintomas apresentados no período de adoecimento (Quadro 02) (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2019). No caso das afecções psicopatológicas, como a depressão, a maioria não possui um sinal biológico que seja único para cada uma delas (Quadro 02) (FACÓ, 2008).

E ao realizar uma distinção entre o diagnóstico em medicina geral e na psiquiatria, é possível verificar que esse último sempre “dependerá da avaliação subjetiva do profissional de saúde, não dispondo de exames específicos para garantir, com pequena margem de erro, um diagnóstico diferencial” (FACÓ, 2008).

Geralmente os transtornos depressivos vão ser influenciados pela subjetividade do examinador. E o bom profissional de saúde deve saber reconhecer, no discurso do paciente, os sinais de depressão, assim como seus sintomas, para então realizar o encaminhamento adequado e, até mesmo, atuar de forma preventiva (FLECK et al., 2003).

No entanto, o que na realidade acontece é que a depressão ainda é subdiagnosticada e subtratada no estado do Mato Grosso do Sul quando relacionada a processos infecciosos de doenças febris como a Dengue, Zika e Chikungunya (Quadro 02) (FLECK et al., 2003).

Os resultados em V0 mostram a prevalência com os estudos realizados por Fleck et al. (2003) de sintomas depressivos (63,5%) entre os pacientes incluídos no estudo (n=73), no caso, Dengue com análise positiva para doenças febris com presença de depressão (Tabela 01 e tabela 02).

E nesse estudo, o modelo de análise CES-D identificou que os aspectos positivos e somáticos foram significativos ( $p < 0,001$ ) em V0 comparado à V14, o qual é preditor no aumento dos sintomas depressivos entre os pacientes avaliados em Campo Grande (MS) e Dourados (MS) (Quadro 02).

Além disso, os aspectos negativos, equivalentes a 63,5% dos pacientes em V0 e 78,3% em V14, também relataram o subitem “Eu tive crise de choro” e “Eu me senti sozinho” com significância de  $p < 0,001$  (Quadro 02).

Quando se escolhe um escore único (CES-D) para medir a intensidade da depressão, é necessário ter presente o que esse escore realmente representa e o CES-D traz em escalas, a intensidade do fenômeno de forma positiva no diagnóstico (FLECK et al., 2003).

O CES-D, ao associar diversos dados, permite uma avaliação global da doença, diferente do que ocorre quando se toma cada medida clínica isoladamente e tenta-se associá-la ao desempenho psíquico (URBINA, 2007).

Um dado importante no uso do CES-D é a avaliação realizada pelo paciente, que procura obedecer à ideia de tomar a doença como um fenômeno biopsicossocial (URBINA, 2007).

Por outro lado, a avaliação subjetiva do CES-D pode ser confundida com o estado afetivo dos pacientes, provocando um viés de associação positiva entre graus clínicos mais graves associados ao processo infeccioso por Dengue, Zika ou Chikungunya e a presença dos transtornos psiquiátricos (SANTOR et al., 1995).

O CES-D já foi avaliado em artigo publicado anteriormente, o qual comparou os critérios para remissão de artrite, constatou que o índice com e sem avaliação subjetiva apresentava sensibilidade de 90%, respectivamente, portanto, a avaliação subjetiva dos doentes melhorava a capacidade de encontrar casos mais graves (ISIK et al., 2007).

Do mesmo modo, o artigo de Isik et al. (2007), verificou a importância do uso de índices de atividade com avaliação subjetiva para orientar a conduta clínica em relação às manifestações dos sinais depressivos (Quadro 02).

Neste trabalho, observou-se que os piores índices de atividade clínica no CES-D estavam associados à presença de alterações psiquiátricas. Alguns dos pacientes que apresentava quadro Dengue, Zika e Chikungunya sofreram de transtornos depressivos (Quadro 02).

Sabe-se que estudos exploratórios não podem determinar precedências, mas foi observado que mais da metade dos pacientes agrupados no item "aspectos negativos" no CES-D apresentou transtornos psiquiátricos.

E, especificamente, na depressão em doenças febris, que é um fenômeno multidimensional, de acordo com Gibbons, Clark e Kupfer (1993), não se pode esquecer o que representa cada uma dessas dimensões no instrumento utilizado (Quadro 02).

Uma condição pode ser a de considerar apenas um escore moderado em uma escala que engloba questões de todas as dimensões que envolvem o fenômeno, não sabendo ou nem mesmo buscando saber em qual (is) dimensão (ões) esse sujeito realmente tem algum comprometimento, se existe alguma dimensão que apresente um índice alto e qual o risco que esse dado representa (FLECK et al., 2003).

Em alguns casos, pode ser bastante significativa a informação que o escore total fornece, mas, em outros, isso não é suficiente para compreender e ajudar o sujeito em avaliação (FLECK et al., 2003).

Este estudo é primário no relato ao avaliar a prevalência da depressão em pacientes com Dengue ao utilizar uma ferramenta de triagem, no caso, CES-D usado para triagem padronizada em entrevistas estruturadas para a coleta de informações sobre os principais sinais e manifestações psiquiátricas da depressão no início do período infeccioso.



Os aspectos positivos e somáticos entre os pacientes em V0 e V14 podem ser ocasionados pela presença, principalmente, da mialgia e artralgia, que podem ser consideradas um dos iniciantes do aumento do escore no sintoma depressivo.

Os autores Hashmi et al. (2012) trouxeram a informação no processo infeccioso das doenças febris ser endógeno, e tem sido caracterizado por fatores exógenos, principalmente a fadiga, o retardo psicomotor, isolamento social, hipotimia, anorexia, perda de peso, oscilação diurna e hipersonia (Quadro 03) e geralmente as mudanças de autoimagem visualizadas nos aspectos negativos caracterizados por desalento, ideação suicida, melancolia e preocupação excessiva (Quadro 01) (GUNATHILAKA et al., 2016).

Essas características são preditoras do aumento do escore de sintomas depressivos principalmente em V14 (GUNATHILAKA et al., 2016).

Andries et al. (2016) justifica os dados encontrados no Quadro 01, em que o processo inflamatório infeccioso pelo arbovírus realmente induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias conhecidas como “*Sickness Behavior*” ou “Comportamento Doentio”, e pode desenvolver um conjunto de alterações de comportamento e mal-estar associado à doença infecciosa com sintomas específicos e definidos, caracterizados pelo mal-estar geral aumentado no processo de agravamento da Dengue, especificamente em V14 (Quadro 02), seguido pela febre, apatia, incapacidade de concentração, letargia, anedonia e perda do apetite (ASSUMPÇÃO; KUCZJNSKI, 2013; GUNATHILAKA et al., 2016).

Além disso, ao observar a frequência dos aspectos positivos em V0 com 86,9% e 93% em V14, pode-se considerar como sinais para a gravidade dos sintomas, pois o nível da dor pode afetar a percepção do indivíduo sobre a doença, sendo considerado como sintoma depressivo (BSIRI-MOGHADDAM et al., 2011).

Geralmente a depressão nas doenças febris é orgânica e aguda demonstradas no Quadro 02 (ASSUMPÇÃO; KUCZJNSKI, 2013), por exemplo, no aspecto somático, ao comparar o V0 com o V14 observa-se o aumento da irritabilidade com o subitem “Eu me sinto desanimado” e geralmente está relacionado à existência do espectro do transtorno neuropsiquiátrico inflamatório ( $p < 0,001$ ) (ASSUMPÇÃO; KUCZJNSKI, 2013; BECHTER, 2013).

As alterações neuro-psicopatológicas foram bem caracterizadas nos aspectos somáticos e aspectos positivos (Quadro 02) na Dengue e Zika (Tabela 01 e Tabela 02) pelo instrumento utilizado, no caso CES-D, usado nesse estudo para avaliar o transtorno depressivo (HALARIS; LEONARD, 2013).

O instrumento CES-D demonstrou o desenvolvimento de uma ação aguda a subaguda (Quadro 02), com variação dos episódios nítidos em semanas ou dias, por exemplo, na fase aguda (V0) as alterações psicopatológicas, como a fadiga, anorexia, alterações no sono e o aumento de outros sintomas neurodegenerativos, visualizados nos aspectos positivos foram intensificados (Quadro 02).

Na fase aguda tardia, o instrumento utilizado CES-D foi capaz de caracterizar, principalmente nos aspectos positivos e somáticos, sintomas de depressão, conforme a casuística do questionamento do instrumento, principalmente ao abordar o aumento da ansiedade e a irritabilidade (HASHIMI et al., 2012; ELEOMAR et al., 2019).

A cronificação dos sintomas foi destacada pelo aumento da fadiga, sendo assim, é possível identificar uma inversão nos resultados ao comparar a fase aguda com a aguda tardia (Quadro 02).

Ao utilizar o CES-D em pacientes com Dengue, observa-se um aumento dos sintomas por fadiga crônica, cansaço e, principalmente, as disfunções neurodegenerativas autonômicas, por exemplo, hipotensão ou polialgias, como a dor crônica, fibromialgia e enxaqueca, sendo possível considerar que esses participantes também apresentaram um aumento no distúrbio do sono, com elevada alteração de padrões de mal-estar e síndromes do intestino irritável (Quadro 02) (HASHIMI et al., 2012).

O estresse do adoecimento intensifica os sintomas de fadiga crônica, diminuindo a qualidade de vida desses participantes (Quadro 02).

Geralmente, 80% das doenças virais como a Dengue, Zika e Chikungunya são envolvidas em alterações autoimunes graves (ELEOMAR et al., 2019).

Neste estudo reforçou-se com os dados ao comprovar que 50% dos pacientes desenvolveram a fadiga principalmente no período inicial (V0), vivenciado nos aspectos somáticos (Quadro 02) (HASHIMI et al., 2012).

Essas manifestações ocorrem, pois, as alterações infecciosas são resultado da deposição de imunocomplexos, principalmente na fase aguda no sistema nervoso central, e assim, os sintomas como cefaleia, convulsão com febre ou delírio e insônia acompanhados por inquietação e irritabilidade seguidos por outros sinais depressivos sensoriais com desordem comportamentais vão ser acentuados (HALARIS; LEONARD, 2013).

Vale ressaltar que nas doenças febris, o quadro febril agudo, por exemplo, apresenta uma duração média de sete dias e geralmente vem associado a um ou mais sinais clínicos, tais como, cefaleia grave, dor retroorbital, mialgia grave, artralgia, rash característico, manifestações hemorrágicas e leucopenia (DANTZER et al., 2008).

Nas doenças febris causada por arbovírus, geralmente a mialgia ocorre devido à presença de infiltrados mononucleares perivasculares com acúmulo de lipídeos que vão induzir os sinais clássicos da depressão (DANTZER et al., 2008; HASHIMI et al., 2012), no caso a fadiga acentua-se com a presença da fraqueza do músculo ou de outros envoltimentos neurológicos (Quadro 02) (HASHIMI et al., 2012). Entretanto, as manifestações clínicas ocorreram nesse estudo em maior percentual no período crônico na fase aguda (Quadro 02).

Geralmente esses sintomas são associados à trombocitopenia ou coagulopatia disseminada, e isso ocorre como consequência de reações imunológicas da infecção viral na Dengue, geralmente associadas à inflamação perivascular (DALGALARRONDO, 2008).

Esses pacientes ou participantes vão desenvolver um edema cerebral com congestão vascular que causa hemorragias focais devido aos infiltrados linfocitários perivasculares, pois, acarretam diversos focos de desmielinização perivenosa com formação de imunocomplexos durante o período infeccioso (ANDRIES, 2016).

Por isso, no Quadro 02 observa-se uma acentuada manifestação clínica neuropsiquiátrica como resultado da deposição desses imunocomplexos maior que o envolvimento direto do sistema nervoso central (BECHTER, 2013).

Ao olhar a respeito do aspecto diferenciado em V0, os sinais clínicos de depressão, especificamente na Dengue, foram evidenciados em 73 participantes no estudo (Tabela 01 e Tabela 02), esse número é significativo e preocupante, pois, observa-se que esses dados afetam o sistema público de saúde brasileiro, principalmente no desenvolvimento econômico familiar deste paciente ou participante, pois irá ter como resposta uma diminuição na qualidade de vida (ANDRIES, 2016).

O CES-D utilizado neste estudo buscou variáveis válidas para o diagnóstico de depressão nas doenças febris causadas por infecções por arbovírus, tendo como correlação significativa ( $p < 0,001$ ) e positiva com a depressão no período V0 e V14 nos aspectos positivos (Quadro 02).

Existem várias limitações neste estudo, por exemplo, a pequena amostragem transversal limitou a capacidade de concluir o causal positivo da relação do processo de adoecimento das doenças febris com a depressão.

A participação desse estudo foi limitada a duas cidades, no caso, Campo Grande (MS) e Dourados (MS) e em estudos futuros deve-se incluir outras cidades do estado do Mato Grosso do Sul.

Neste estudo não apresentamos uma análise biomolecular e tecidual, por exemplo, análises sanguíneas com base na gravidade dos casos de Dengue na prevalência de depressão.

Essa pesquisa utilizou o CES-D para avaliar os sintomas depressivos, pois é o instrumento mais utilizado nos últimos anos, capaz de avaliar a frequência da ocorrência de sinais depressivos com 20 indicadores estruturados em aspectos oblíquos, no caso, positivos, negativos, somáticos e problemas interpessoais (SILVEIRA; JORGE, 2000; BESUTANI et al., 2012).

Esse estudo foi estruturado conforme as dimensões avaliativas do CES-D, no caso, os sinais depressivos foram realizados principalmente por sete subitens caracterizados no aspecto negativo, especificamente nos subitens como “Senti-me deprimido” muito presente ao descrever sinais clínicos de pacientes depressivos (SILVEIRA; JORGE, 2000).

Por exemplo, os aspectos somáticos relacionados principalmente à atividade diária reduzida foram agrupados em sete subitens relacionados à dificuldade de desenvolver atividades cotidianas como “Não consegui levar adiante minhas coisas”, destacada no Quadro 03 (GUNATHILAKA et al., 2018).

As dimensões interpessoais foram agrupadas conforme as evidências científicas existentes na literatura, entretanto, apenas dois subitens que avaliaram crenças negativas e trouxeram dificuldades no funcionamento social, especificamente no questionamento “Senti que as pessoas não gostam de mim” (WANG et al., 2012).

E, devido ao agrupamento desses quatro subitens para avaliar a presença da depressão, foi possível verificar alterações clínicas nestes pacientes de forma diversificada nos aspectos positivos, negativos, somáticos e interpessoais (WANG et al., 2012).

Neste estudo pioneiro sobre a presença de depressão no paciente com doenças febris com uso do instrumento CES-D, foi possível verificar uma variedade de contextos prováveis para o desenvolvimento da depressão no participante, principalmente culturais, pois o CES-D por meio de soluções fatorais ajustadas nos aspectos sociodemográficos é capaz de identificar de forma simples e sem custo elevado a presença de depressão (SILVEIRA; JORGE, 2000).

Sendo assim, é importante desenvolver estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da depressão para o paciente com Dengue, isso inclui habilitar profissionais de saúde para a identificação do desenvolvimento da depressão no processo de adoecimento, o uso de antidepressivos e terapia cognitiva rápida, com a finalidade de reduzir o sofrimento psíquico deste paciente e, assim, trazer uma melhor qualidade de vida para este indivíduo. Assim, novos estudos devem ser realizados a fim de avaliar com maior precisão na bioquímica e histológica a presença de depressão em pacientes com Dengue.

## 7.0 CONCLUSÃO

As doenças febris no Estado do Mato Grosso do Sul continuam sendo um importante agravo, devido a sua alta incidência, principalmente com o desenvolvimento de evolução para óbitos e esse elevado percentual de letalidade (1,4%) traz grandes repercussões na saúde pública no estado.

Este estudo também demonstrou como traçar um perfil sociodemográficos da doença no estado do Mato Grosso do Sul, especificamente nas cidades de Campo Grande e Dourados, com predomínio de adultos do sexo feminino que residem na área urbana.

A maioria das confirmações dos casos foi realizada por critérios clínicos e laboratoriais, sendo essa informação importante para o sistema de saúde pública desenvolver ações, principalmente no controle, tratamento e vigilância da doença.

A pesquisa apresentou uma relação direta e significativa entre o número de pacientes com doenças febris que desenvolveram depressão no processo de adoecimento, principalmente no período de V14, especificamente para Dengue e Chikungunya.

Porém, é necessário realizar estudos futuros com o desenvolvimento de análises, como histológicas ou bioquímica, as quais venham identificar, por exemplo, a presença de anticorpos como IgM no líquido, com a finalidade de comprovar a evolução da depressão na Dengue de forma laboratorial no sistema nervoso central.

Foi possível observar que o instrumento CES-D é uma solução fatorial ajustada na maioria dos indicadores sociodemográficos para doenças febris como a Dengue, Zika e Chikungunya.

Neste estudo, verificou-se uma prevalência do transtorno depressivo em pacientes acompanhados no período de 2018 a 2019, e ocorreu associação estatística significativa entre pacientes com pior quadro clínico verificado pelo CES-D e com provável diagnóstico depressivo no período infeccioso. Entretanto, mais estudos longitudinais são necessários para corroborar com essa hipótese.

## REFERÊNCIAS

- ABDO, R. F.; CUNHA, R. V. Qualidade de vida em crianças infectadas pelo HIV/AIDS. **Bol. Acad. Paulista de Psicologia**, v. 33, n. 84, p.30-40, Jan/jun. 2013.
- ALMEIDA, C. P.; SILVA, R. M. Análise da ocorrência dos casos de dengue e sua relação com as condições socioambientais em espaços urbanos: os casos de João Pessoa, Cabedelo e Bayeux, no estado da Paraíba – Brasil. **Hygeia**, v. 14, n. 26, p. 56 -79, 2018.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento *et al.*; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli *et al.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANDRADE, C. S. D. **Dengue** – o controle da enfermidade pelo Controle social, para o controle dos Vetores. Campinas: Depto. De Zoologia, IB – UNICAMP, 1999. Disponível em: [https://www2.ib.unicamp.br/profs/eco\\_aplicada/arquivos/artigos\\_tecnicos/Control%20de%20Plagas\\_site.pdf](https://www2.ib.unicamp.br/profs/eco_aplicada/arquivos/artigos_tecnicos/Control%20de%20Plagas_site.pdf). Acesso em: 23 set. 2018.
- ANDRIES, A. C. *et al.* Evaluation of the performances of six commercial kits designed for dengue NS1 and anti-dengue IgM, IgG and IgA detection in urine and saliva clinical specimens. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 16, p. 1-9, May, 2016.
- ARAÚJO, V. E. M.; BEZERRA, J. M. T.; AMÂNCIO, F. F.; PASSOS, V, M.A.; CARNEIRO, M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 205 - 216, 2017.
- ASSUMPCÃO JUNIOR, F. B.; KUCZYNSKI, E. (Org.). **Tratado de psiquiatria da infância e da adolescência**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
- BACH, X. T. *Et al.* Cost-of-Illness and the Health-Related Quality of Life of Patients in the Dengue Fever Outbreak in Hanoi in 2017. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 15, p. 1174, 2018.
- BATISTONI, Samila S. T.; NERI, Anita L.; CUPERTINO, Ana Paula. Sintomatologia depressiva e suporte social na velhice. *In: Idosos e saúde mental*, [S.l.: s.n.], 2010.
- BECHTER, K. Virus infection as a cause of inflammation in psychiatric disorders. *In: HALARIS, A.; LEONARD, B. E. (Eds.). Inflammation in Psychiatry. Modern Trends in Pharmacopsychiatry*, Basel, v. 28, p. 49-60, 2013.
- BENDTZEN, K.; SVENSON, M.; JONSSON, V.; HIPPE, E. Autoantibodies to cytokines-friends or foes? **Immunol. Today**, v. 11, p.167-169, 1990.
- BESUTANI, C. *Et al.* The Revised Child Anxiety and Depression Scale-Short Version: Scale reduction via exploratory bifactor modelling of the broad anxiety factor. **Psychol.**, v. 24, p. 833–845, 2012.
- BRAGA, I. A.; SAN MARTIN, J. L. Histórico do controle de Aedes Aegypti. *In: VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; VENÂNCIO, R. Dengue: uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015. p. 61-73.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, v. 16, n. 02, p. 110-117, abr./jun., 2007. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v16n2/v16n2a06.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Boletim Epidemiológico** – Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 16. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/20/2016-033---Dengue-SE49-publicacao.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico n. 18**. Ministério da Saúde, Brasília, DF, v. 51, n. 18, abr. 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/04/Boletim-epidemiologico-SVS-18.pdf>. Acesso em: 01 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico n. 34**. Ministério da Saúde, Brasília, DF, v. 51, ago. 2020b. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/31/Boletim-epidemiologico-SVS-34.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Volume único. 3. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adultos e criança** [recurso eletrônico]. 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 23 de 2018. **Boletim Epidemiológico**, v. 49, Jun., 2018. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/23/Publicacao-2018-57-SE44.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais**. Bol. Epidemiol, 50 (n.esp.), p. 1-154, set. 2019a. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 25 jun. 2020.

BSIRI-MOGHADDAM, Kokab; BASIRI-MOGHADDAM, Mahdi; SADEGHMOGHADDAM, Leila; AHMADI, Fazlollah. The concept of hospitalization of children from the viewpoint of parents and children. **Iran J Pediatr**, v. 21, n. 2, p. 201–208, June, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446164/>. Acesso em: 20 jun. 2020.

CALIL, H. M.; PIRES, M. N. L. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. **Rev Psiquiatr Clin.**, São Paulo, v. 25, n. 05, p. 240-244, 1998.

CARNEIRO, Marco Antônio F. *et al.* Environmental factors can influence dengue reported cases. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 63, n. 11, p. 957-961, 2017. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302017001100957&script=sci\\_abstract&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302017001100957&script=sci_abstract&tlng=en). Acesso em: 20 nov. 2019.

CHOW, A.; HER, Z; ONG, E. K.; CHEN, J. M.; DIMATATAC, F.; KWEK, D.J.; *et al.* Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **J. Infect Dis.**, v. 203, n. 2, p. 149-157, Jan. 2011.

CIOMS. **International nomenclature of diseases**. Vol II, Infectious diseases. Part 3: Viral Diseases. CIOMS: Geneva, 1983.

CRUZ, Marília N.; LECHETA, Danielle R.; WACHHOLZ, Patrick A. Fatores associados à sobrecarga e à depressão em cuidadores de idosos com doença de Alzheimer. **Geriatrics & Gerontologia**, v. 3, n. 1, p. 15-23, 2009. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v3n1a04.pdf>. Acesso em: 08 set. 2020.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed. 2008.

DANTZER, R.; KELLEY, K. W. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. **Life Sci.**, v. 44, n. 26, p. 1995-2008, 1989.

DANTZER, R.; O'CONNORS, J. C.; FREUND, G. G; JOHSON, R. W.; KELLEY, K. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46-57, jan. 2008.

DONALÍSIO, M. R.; GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 259-272, jul. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v5n3/05.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2021.

DONALISIO, Maria R.; FREITAS, André R. R.; VON ZUBEN, Andrea P. B., Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, SP, v. 51, n. 30, p. 1-6, 2017. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt\\_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006889.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006889.pdf). Acesso em: 03 jan. 2021.

ELEOMAR, V. M. *et al.* Implications of the clinical gestational diagnosis of ZIKV infection in the manifestation of symptoms of postpartum depression: a case-control study. **BMC Psychiatry**, v. 19, n. 199, June, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2157-9>. Acesso em: 20 nov. 2019.

FACÓ, M. L. **Um mosaico da depressão**: dos sujeitos singulares aos transtornos universais. São Paulo: Escuta, 2008.

FLECK, M. P. A. *et al.* Diretrizes da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão (versão integral). **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 25 n. 2, p. 114-122, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v25n2/v25n02a13.pdf>. Acesso em 25 dez. 2020.



GÉRARDIN, P. *et al.* Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. **Neurology**, v. 86, n. 1, p. 94-102, Jan., 2016. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/86/1/94>. Acesso em: 25 jan. 2021.

GIBBONS, R. D., CLARK, D. C.; KUPFER, D. J. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? **J Psychiatr Res.**, v. 27 n. 3, p. 258-273, 1993.

GUNATHILAKA, Nayana; WIJESOORIYA, Lakmini; CHANDRADASA, Miyuru; CHAMPIKA, Layani; SIRIWARDANA, Shirom. Delayed anxiety and depressive morbidity among dengue patients in a multi-ethnic urban setting: first report from Sri Lanka. **Int J Ment Health Syst.**, v. 12, May. 2018.

GUNATHILLAKA, K.; CHANDRADASA, M.; CHAMPIKA, L; MENDIS, J. Association of duration of untreated psychosis and functional level, in first episode of schizophrenia attending an outpatient clinic in Sri Lanka. **J. Postgrad Inst. Med.**, v. 3, n. E33, p.1-6, Dec., 2016. Disponível em: <https://jpgim.sljol.info/articles/abstract/10.4038/jpgim.8112/>. Acesso em: 20 ago. 2020.

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G.; BRAVO, J.; VALDES, L.; VAZQUEZ, S.; HALSTEAD, S. B. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. **Int J Infect Dis**, v. 6, n. Two, p. 118-124, July 2002.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G.; VALDES, L.; BRAVO, J.; VAZQUEZ, S.; HALSTEAD, S. B. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. **Pan Am J Public Health**, v. 11, n. 26, p. 223-227. Apr. 2002.

HALARIS, A.; LEONARD, B. E. Inflammation in Psychiatry. **Modern Trends in Pharmacopsychiatry**, Basel, v. 28, 2013.

HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **British J Social Clin Psychol.**, v. six, n. 4, p. 278-96, 1967.

HASHMI, A. M. *et al.* Anxiety and depression symptoms in patients with dengue fever and their correlation with symptom severity. **Int J. Psychiatry Med.**, v. 44, n. three, p.199-210, Jan. 2012.

HATURVEDI, U. C.; TANDON, P.; MATHUR, A. Effect of immunosuppression on dengue virus infection in mice. **J. Gen. Virol.**, v. 36. p. 449-458, 1977.

HYPHANTIS, T. N.; BAI, M.; SIAFAKA, V.; GEOGIARDIS, A. N.; VOULGARI, P. V.; MAVREAS, V.; DROSOS, A. A: Psychological distress and personality traits in early rheumatoid arthritis: a preliminary survey. **Rheumatol Int**, v. 26, n. 9, p. 828-836, July, 2006.

INA, S. **Fundamentos da testagem psicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ISIK, A.; KOCA, S. S.;OZTURK, A.; MERMI, O: Anxiety and Depression in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, v. 126, n. 6, p. 872-878, 2007.

JORGE, M. R. Adaptação transcultural de instrumentos de pesquisa em saúde mental. **Rev. Psiq Clin.**, v. 25, n. 5, p.233-239, 1998.

LOW, J.G.; *et al.* Early dengue infection and outcom estudy (EDEN) – Study design and preliminary findings. **Ann Acad Med. Singapore**, v. 35, n. 11, p. 783-789, Nov. 2006.

LUCY, C. S. *Et al.* Quality of Life of Dengue Patients. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 78, n. 6, p. 862–867, 2008.

MAES, M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress cascades as new drug targets in myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *In*: HALARIS, A.; LEONARD, B. E. (Eds.). **Inflammation in Psychiatry. Modern Trends in Pharmacopsychiatry**, Basel, v. 28, p. 162-174, Feb. 2013.

MALTA, Deborah C. *et al.* Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros – PNS 2013. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, supl.1, p. 1-8, jun. 2017. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51s1/pt\\_0034-8910-rsp-S1518-87872017051000084.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51s1/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051000084.pdf). Acesso em: 01 set. 2020.

MARQUES, H. H. S.; GUTIERREZ, P. L. SIDA. *In*: ASSUMPÇÃO JR. Francisco B.; KUCZYNSKI, Evelyn (Org.). **Tratado de Psiquiatria da infância e da adolescência**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de estado de Saúde. Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico da Dengue 2019**. Campo Grande, MS: SES, 2019. Disponível em: <https://www.vs.saude.ms.gov.br/boletim-epidemiologico-dengue-2019-17/>. Acesso em: 20 ago. 2019.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria de Estado de Saúde. Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico da Dengue 2020: Semana epidemiológica 35**. Campo Grande, MS: SES, 2019. Disponível em: <https://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/09/Boletim-Epidemiologico-Dengue-SE-35.pdf>. Acesso em: 02 set. 2020.

MILLER, G. E.; COLE, S.W. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. **Biol. Psychiatry**, v. 72, n. 1, p. 34–40, July, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493164/>. Acesso em: 20 jan. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde no Brasil. **Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde**. Organizado por Elizabeth Costa Dias; colaboradores Idelberto Muniz Almeida *et al.* Brasília, DF: Ministério da Saúde do Brasil / Organização Pan-Americana da Saúde no Brasil, 2001. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/manuais/seguranca%20e%20saude%20no%20trabalho/Saudedotrabalhador.pdf>. Acesso em: 02 set. 2020.

MIRANDA-SÁ JR., L. S. **Compêndio de psicopatologia e semiologia psiquiátrica**. Porto Alegre: Artmed, 2000.

NASCENTES, Gabriel A. N.; TEIXEIRA, Luciana de A. S.; LOPES, Juliana S. M.; MARTINS, André G. C.; CAMPOS, Fernando A. B.; MIRANZI, Sybelle S. C. Persistência dos sintomas de dengue em uma população de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, p. 625-630, mar, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v26n3/19.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2020.

NG, C. F.; LUM, L.C.; ISMAIL, N. A.; TAN, L. H.; TAN, C. P. Clinicians' diagnostic practice of dengue infections. **J. Clin. Virol.**, v. 40, n. 24, p.202–206, Nov. 2007.

OLVER, J. S.; HOPWOOD, M. J. Depression and physical illness. **Med J Aust.**, v. 199, n. 6, p. 9–12, 2013.

PARANHOS, Mariana E.; WERLANG, Blanca G. Diagnóstico e intensidade da depressão. **Barbarói**, Santa Cruz do Sul, n. 31, ago. /dez. 2009. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/barbaroi/article/viewFile/1089/907>. Acesso em: 25 dez. 2020.

RASMUSSEN, S. A.; JAMIESON, D. J.; HONEIN, M. A.; PETERSEN, L. R. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. **N. Eng. J. Med.**, v. 374, n. 20, p. 1981-1987, May 2016.

REITER, P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe. **Euro Surveill**, v. 15, n. 10, p. 1-7, mar. 2010.

ROTH, A. *et al.* Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections: an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 41, 2014. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20929>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SANTOR, D. A. *et al.* Examining scale discriminability in the BDI–II and CES–D as a function of depressive severity. **Psychological Assessment**, v. 7, n. 2, p. 131-139, 1995.

SANTOS, Edineia Ribeiro dos. **Dengue em campo grande sob a perspectiva de profissionais de saúde: 30 anos de história.** 2019. 44p. Dissertação (Mestrado em Saúde) – Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2019.

SANTOS, Leila K. F. *et al.* Perfil epidemiológico da dengue em um estado do nordeste brasileiro, 2011 a 2015. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 10, e423, p. 1-10, maio, 2019. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/333196330\\_Perfil\\_epidemiologico\\_da\\_dengue\\_em\\_um\\_estado\\_do\\_nordeste\\_brasileiro\\_2011\\_a\\_2015](https://www.researchgate.net/publication/333196330_Perfil_epidemiologico_da_dengue_em_um_estado_do_nordeste_brasileiro_2011_a_2015). Acesso em: 25 maio 2020.

SILVEIRA, D. X.; JORGE, M. R. Escala de rastreamento populacional para depressão CES-D em populações clínicas e não clínicas de adolescentes e adultos jovens. *In*: GORESTAIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G.; ZUARDE, A. W. (eds). **Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e farmacologia.** São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

SOUZA, W. D. **Doenças negligenciadas.** 1. ed. Rio de Janeiro, 2010.

TAN, A. H. *et al.* Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome associated with dengue virus infection. **Parkinsonism Related Disord.**, v. 20, n. 11, p. 1309, 2014.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. D. C. N.; BARRETO, M. L.; MOTA, E. Dengue e febre hemorrágica do dengue no Brasil: que tipo de pesquisas a sua tendência, vigilância e experiências de controle indicam ser necessárias? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, p. 1307-1315, 2005.

TERRA, M. R.; SILVA, R. S.; PEREIRA, M. G. N.; LIMA, A. F. Aedes Aegypti e as arbovíroses emergentes no Brasil. *Revista Uningá Review*, v. 30, n. 3, 2017. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/2028>. Acesso em: 18 jun. 2018.

VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; CUNHA, R. V. (orgs). **Dengue: teorias e práticas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015. 458 p.

VIDAL, E. C. F. *et al.* Characterization of Temporal Trends of Dengue Fever in Municipalities in the Brazilian Northeast Outback. **International Archives of Medicine**, v. 8, n. 113, p. 1-10, 2015.

VILLAR-CENTENO, Luis A. *et al.* Caracterización del estado de salud de las personas en su periodo de convalecencia de un episódio de dengue. **Biomédica**, v. 36, Supl. 2, p. 89-97, 2016. Disponível em: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3019>. Acesso em: 20 jan. 2021.

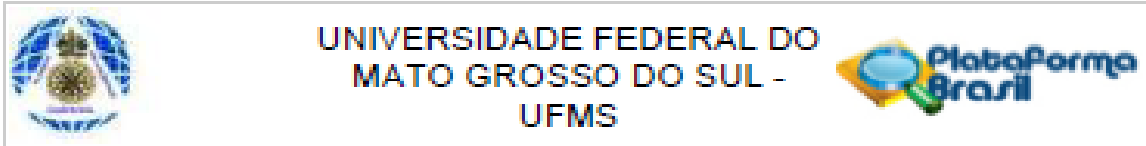
VON, R. D. M. *Et al.* Depressive and Anxiety Symptoms among Pediatric In-Patients with Dengue Fever: A Case-Control Study. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v.17, n. One, p. 99, Dec. 2020.

WANG, B.; LI, X.; BARNETT, D.; ZHAO, G.; ZHAO, J.; STANTON, B. Risk and protective factors for depression symptoms among children affected by HIV/AIDS in rural China: A structural equation modeling analysis. **Soc. Sci. Med.**, v. 74, n. 9, p. 1435–1443, May, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control**. New Edition 2009. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>. Acesso em: 03 maio 2019.

## ANEXOS

## ANEXO A – Autorizações para realização do estudo



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO TRADUCIONAL PARA IDENTIFICAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS E MARCADORES DE GRAVIDADE EM

**Pesquisador:** JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 71611417.9.2005.0021

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO  
BIOMERIEUX BRASIL S.A

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.226.128

## Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de coorte prospectivo longitudinal multicêntrico, envolvendo os centros. Os arbovírus, incluindo os responsáveis pela dengue (DENV), zika (ZIKV) e chikungunya (CHIKV), são transmitidos principalmente através da picada de mosquitos do gênero *Aedes* e representam um grande risco para a saúde no Brasil. Até o momento, não há uma ferramenta diagnóstica precisa para identificar pacientes infectados por DENV ou CHIKV que apresentam maior risco de desenvolver DG (dengue grave) ou doença articular inflamatória crônica pós-Chikungunya (DAIC-pCHIKV). Os testes diagnósticos para ZIKV são problemáticos devido à existência de reatividade cruzada de anticorpos contra diferentes flavivírus. Do mesmo modo, não há testes disponíveis para identificar mulheres grávidas com infecção por ZIKV cujos recém-nascidos apresentarão síndrome congênita (SCZ). Assim, o estudo pretende realizar o desenvolvimento de um painel de biomarcadores que possa ser testado a partir de amostras de sangue do paciente, que permita fazer a estratificação de gravidade necessária. Existem vários fatores solúveis (publicados e não publicados) que se alteram durante o curso da dengue. Casuística: Serão coletadas ao todo 3500 amostras, das quais, 840 serão da responsabilidade do pesquisador no período de janeiro de 2018 a 2020. Trata-se de amostras de sangue e urina, que serão analisadas por RT-PCR e testes imunoenzimáticos, para investigação diagnóstica. Critérios de Inclusão: Indivíduos com suspeita de doença aguda causada por arbovírus (DAA) a presença de febre (com duração máxima de seis

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande  
 Bairro: Caixa Postal 540 CEP: 79.070-110  
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.prop@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 3.226.128

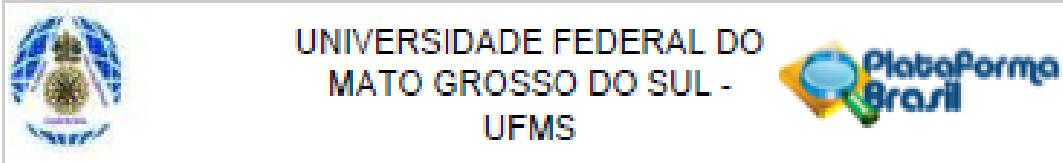
dias) associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia, dor retro-ocular, mialgia, artralgia, edema ou outros sinais inflamatórios articulares, exantema maculopapular ou petequeal com ou sem prurido, fenômenos hemorrágicos (Incluindo prova do laço positiva), conjuntivite não purulenta ou hiperemia conjuntiva. Gestantes sem febre que apresentem pelo menos dois desses sintomas também serão triadas. Indivíduos oligo ou assintomáticos que tenham marcador positivo de infecção aguda por um dos vírus em amostra colhida nos três dias anteriores também poderão ser arotados. Subcoortes DENV e CHIKV-Idade Igual ou maior que 18 anos;-Diagnóstico de infecção por DENV ou CHIKV confirmado por RT-PCR ou ensaio Imunoenzimático positivo para IgM ou antígeno NS1 de DENV;-Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo voluntário ou por seu responsável legal. Subcoorte ZIKV-Idade Igual ou maior que 18 anos;-Sexo feminino;-Gestação evidente e/ou confirmada por dosagem de bHCG e/ou exame ultrassonográfico;-Diagnóstico de infecção por ZIKV confirmado por RT-PCR;-Assinatura do TCLE pela voluntária ou responsável legal. Critério de Exclusão: Subcoortes DENV e CHIKV-Idade menor que 18 anos;-Gestação;-Condições pré-existentes que levem à imunodeficiência ou uso de medicamentos imunossupressores nos últimos 30 dias;-Condições pré-existentes que diminuam a sobrevida em 12 meses, como câncer, insuficiência cardíaca, renal ou hepática, graves;-Condições pré-existentes que resultem em coagulopatia ou uso de medicamentos anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários nos últimos 30 dias;-Recusa ou falta de compreensão do TCLE pelo voluntário ou por seu responsável legal. Subcoorte ZIKV-Idade menor que 18 anos;-Sexo masculino;-Gestação excluída por dosagem de bHCG e/ou exame ultrassonográfico;-Diagnóstico de malformação fetal que tenha precedido o início dos sintomas de DAA; -Condições pré-existentes que levem à imunodeficiência ou uso de medicamentos imunossupressores nos últimos 30 dias;-Condições pré-existentes que diminuam a sobrevida em 12 meses, como câncer, insuficiência cardíaca, renal ou hepática, graves;-Recusa ou falta de compreensão do TCLE pelo voluntário ou por seu responsável legal.

Assim, espera-se identificar biomarcadores precoces relacionados à evolução desfavorável das doenças pelos vírus Dengue, Chikungunya e Zika, que podem ser elencados por meio do estudo do transcriptoma (mRNA/miRNA).

#### Objetivo da Pesquisa:

Identificar e validar biomarcadores prognósticos para as doenças por DENV, CHIKV e ZIKV, que permitam a estratificação precoce do risco de desenvolvimento das formas evolutivas das doenças que representam maior morbimortalidade: dengue grave (DG), doença articular inflamatória

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande  
Bairro: Caixa Postal 540 CEP: 79.070-110  
UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
Telefone: (87)3345-7187 Fax: (87)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.226.128

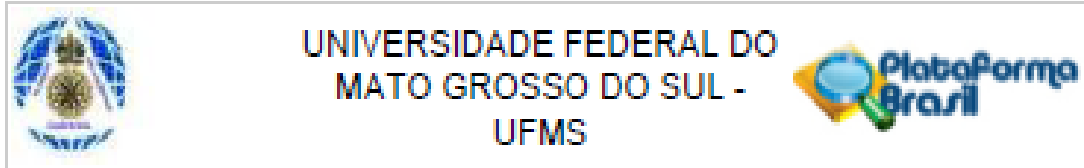
crônica pós-Chikungunya (pós-CHIKV-DAIC), e síndrome congênita por ZIKV (SCV) com afecção neurológica, respectivamente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Segundo o pesquisador: "Riscos: O risco físico inerente à participação deste estudo é considerado mínimo, uma vez que envolverá apenas coletas de sangue periférico e urina utilizando técnicas habituais. Os pacientes serão informados sobre os riscos de dor local, sangramento e formação de hematoma no local da punção. Nenhum dos participantes será submetido a qualquer forma de intervenção experimental envolvendo drogas ou vacinas. O risco psicológico identificado diz respeito, principalmente à ansiedade em relação aos resultados dos exames, dada a grande repercussão das epidemias recentes e das complicações das arboviroses nos meios de comunicação brasileiros. Evidentemente, o stress psicológico pode ocorrer, sobretudo, nas gestantes investigadas para infecção por ZIKV, que temem a possibilidade de que seus filhos apresentem microcefalia. Essas mulheres receberão aconselhamento adequado ao receberem seus resultados. É prevista, ainda, ansiedade dos pacientes em relação ao diagnóstico de chikungunya, dada a possibilidade de persistência de dor e incapacidade por longos períodos, nas formas crônicas. Esse grupo também será devidamente aconselhado, e encaminhado a serviços de referência para o acompanhamento." Serão utilizados os questionários Escala de Depressão (CESD) e Qualidade de Vida (SF-12) no CRF de Inclusão. Serão feitas perguntas a respeito da experiência com a doença, qualidade de vida e ocorrência de sentimentos de tristeza, que durarão cerca de trinta minutos.

**Benefícios:** Segundo o pesquisador: "Em relação aos benefícios, você poderá ter acesso aos testes diagnósticos específicos para os arbovirus, pois, com exceção aos relacionados à dengue, os demais não estão amplamente disponíveis no sistema público de assistência à saúde. Nossa equipe também explicará a você sobre as arboviroses que estão ocorrendo no Brasil." Além disso, os benefícios em relação a participação na entrevista diz respeito a possibilidade de estudarmos sobre a qualidade de vida das pessoas e os sentimentos que são despertados durante a doença, o que auxiliará em novas medidas de prevenção das mesmas. Em relação aos riscos das perguntas feitas no questionário os mesmos poderão trazer algum dano psicológico pela possibilidade de suscitar lembranças negativas. No entanto será assegurado ao participante que caso não se sinta à vontade para responder, terá a liberdade de recusar a qualquer momento e hora. A equipe de pesquisa estará à disposição para auxiliá-lo (a) no que for preciso a minimizar os riscos supracitados. Iremos monitorar a condição de saúde e garantir assistência integral e gratuita a danos causados em decorrência do estudo quando for o caso pelo tempo indeterminado."

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande  
 Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110  
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
 Telefone: (87)3345-7187 Fax: (87)3345-7187 E-mail: cepconep.propq@ufma.br



Continuação do Parecer: 3.226.128

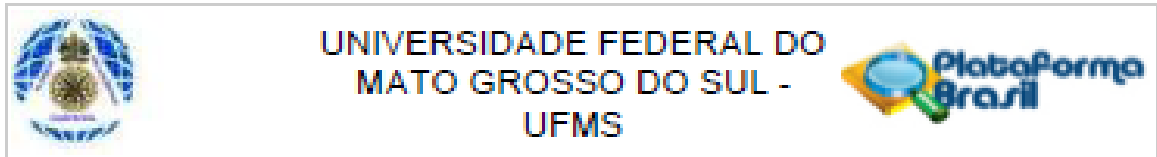
crônica pós-Chikungunya (pós-CHIKV-DAIC), e síndrome congênita por ZIKV (SCV) com afecção neurológica, respectivamente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Segundo o pesquisador: "Riscos: O risco físico inerente à participação deste estudo é considerado mínimo, uma vez que envolverá apenas coletas de sangue periférico e urina utilizando técnicas habituais. Os pacientes serão informados sobre os riscos de dor local, sangramento e formação de hematoma no local da punção. Nenhum dos participantes será submetido a qualquer forma de intervenção experimental envolvendo drogas ou vacinas. O risco psicológico identificado diz respeito, principalmente à ansiedade em relação aos resultados dos exames, dada a grande repercussão das epidemias recentes e das complicações das arboviroses nos meios de comunicação brasileiros. Evidentemente, o stress psicológico pode ocorrer, sobretudo, nas gestantes investigadas para infecção por ZIKV, que temem a possibilidade de que seus filhos apresentem microcefalia. Essas mulheres receberão aconselhamento adequado ao receberem seus resultados. É prevista, ainda, ansiedade dos pacientes em relação ao diagnóstico de chikungunya, dada a possibilidade de persistência de dor e incapacidade por longos períodos, nas formas crônicas. Esse grupo também será devidamente aconselhado, e encaminhado a serviços de referência para o acompanhamento." Serão utilizados os questionários Escala de Depressão (CESD) e Qualidade de Vida (SF-12) no CRF de Inclusão. Serão feitas perguntas a respeito da experiência com a doença, qualidade de vida e ocorrência de sentimentos de tristeza, que durarão cerca de trinta minutos.

**Benefícios:** Segundo o pesquisador: "Em relação aos benefícios, você poderá ter acesso aos testes diagnósticos específicos para os arbovirus, pois, com exceção aos relacionados à dengue, os demais não estão amplamente disponíveis no sistema público de assistência à saúde. Nossa equipe também explicará a você sobre as arboviroses que estão ocorrendo no Brasil." Além disso, os benefícios em relação a participação na entrevista diz respeito a possibilidade de estudarmos sobre a qualidade de vida das pessoas e os sentimentos que são despertados durante a doença, o que auxiliará em novas medidas de prevenção das mesmas. Em relação aos riscos das perguntas feitas no questionário os mesmos poderão trazer algum dano psicológico pela possibilidade de suscitar lembranças negativas. No entanto será assegurado ao participante que caso não se sinta à vontade para responder, terá a liberdade de recusar a qualquer momento e hora. A equipe de pesquisa estará à disposição para auxiliá-lo (a) no que for preciso a minimizar os riscos supracitados. Iremos monitorar a condição de saúde e garantir assistência integral e gratuita a danos causados em decorrência do estudo quando for o caso pelo tempo indeterminado."





Continuação do Parecer: 3.226.128

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador submeteu ao CEP uma carta de notificação que segundo o pesquisador: "Quanto aos procedimentos metodológicos, solicito considerar no Projeto versão 2 a seguinte 6 Inclusão (destaque negrito) na página 19 (linhas 22 e 23), em que se lê: 7 \*2.3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO - 2.3.1. Visita de Inclusão - Aqueles que forem elegíveis e 8 expressarem sua voluntariedade por meio da assinatura do TCLE, prosseguirão a entrevista mais 9 detalhada dirigida por uma CRF de Inclusão, tendo seus dados registrados no Sistema de 10 Monitoramento do Estudo (SMS). Serão utilizados os questionários Escala de Depressão (CES-D) 11 e Qualidade de Vida (SF-12) no CRF de Inclusão. O exame físico, também orientado por roteiro 12 padrão, buscará ativamente os sinais sugestivos de DENV com sinais de alarme previamente 13 descritos, além de outros sinais reportados ou não pelo paciente."

1) Inserir os riscos e benefícios vinculados aos questionários no projeto de pesquisa e nas Informações Básicas do Projeto anexadas à Plataforma Brasil.

SITUAÇÃO: ATENDIDO. OBS: Solicita-se ao pesquisador que procure o CEP para que possa efetivar a mudança no sistema da Plataforma Brasil.

Segundo o pesquisador em carta de esclarecimento ao CEP: "Em virtude da solicitação das adequações, Informamos que inserimos os riscos e benefícios vinculados aos questionários no TCLE utilizado no nosso centro colaborador. Relembramos ainda que nosso centro não aplicará o TALE, conforme emenda anterior (para menores de 18 anos) nem para os legalmente incapazes.

Informamos também que as Informações Básicas do Projeto anexadas à Plataforma Brasil não foram possíveis de serem realizadas porque o sistema não abriu para inserção."

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador apresentou os dois instrumentos de coleta de dados: Escala de Depressão (CES-D) 11 e Qualidade de Vida (SF-12) e também os mencionou na metodologia do projeto de pesquisa. Em relação aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) não foi observada, a descrição ao participante de que este passará por uma entrevista com os dois novos questionários, além da coleta de sangue previamente descrita. Solicita-se a Inclusão da descrição dessa nova metodologia nos TCLEs e TALEs, o tempo previsto para realização da mesma, além de prever quais benefícios e riscos, esses questionários oferecem ao participante da pesquisa.

SITUAÇÃO: ATENDIDO. Segundo o pesquisador em carta de esclarecimento ao CEP: "Em virtude da solicitação das adequações, Informamos que inserimos os riscos e benefícios vinculados aos

Endereço:	Cidade Universitária - Campo Grande	CEP:	79.070-110
Bairro:	Caixa Postal 540		
UF: MS	Município: CAMPO GRANDE		
Telefone:	(87)3345-7187	Fax:	(87)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 3.226.128

questionários no TCLE utilizado no nosso centro colaborador. Relembramos ainda que nosso centro não aplicará o TALE, conforme emenda anterior (para menores de 18 anos) nem para os legalmente Incapazes. Informamos também que as Informações Básicas do Projeto anexadas à Plataforma Brasil não foram possíveis de serem realizadas porque o sistema não abriu para Inserção."

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador submeteu ao CEP uma carta de notificação que segundo o pesquisador: "Quanto aos procedimentos metodológicos, solicito considerar no Projeto versão 2 a seguinte 6 Inclusão (destaque negrito) na página 19 (linhas 22 e 23), em que se lê: 7 "2.3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO - 2.3.1. Visita de Inclusão - Aqueles que forem elegíveis e 8 expressarem sua voluntariedade por meio da assinatura do TCLE, prosseguirão a entrevista mais 9 detalhada dirigida por uma CRF de Inclusão, tendo seus dados registrados no Sistema de 10 Monitoramento do Estudo (SMS). Serão utilizados os questionários Escala de Depressão (CES-D) 11 e Qualidade de Vida (SF-12) no CRF de Inclusão. O exame físico, também orientado por roteiro 12 padrão, buscará ativamente os sinais sugestivos de DENV com sinais de alarme previamente 13 descritos, além de outros sinais reportados ou não pelo paciente."

1) Inserir os riscos e benefícios vinculados aos questionários no projeto de pesquisa e nas Informações Básicas do Projeto anexadas à Plataforma Brasil.

SITUAÇÃO: ATENDIDO. OBS: Solicita-se ao pesquisador que procure o CEP para que possa efetivar a mudança no sistema da Plataforma Brasil.

Segundo o pesquisador em carta de esclarecimento ao CEP: "Em virtude da solicitação das adequações, Informamos que inserimos os riscos e benefícios vinculados aos questionários no TCLE utilizado no nosso centro colaborador. Relembramos ainda que nosso centro não aplicará o TALE, conforme emenda anterior (para menores de 18 anos) nem para os legalmente Incapazes.

Informamos também que as Informações Básicas do Projeto anexadas à Plataforma Brasil não foram possíveis de serem realizadas porque o sistema não abriu para Inserção."

O pesquisador apresentou os dois instrumentos de coleta de dados: Escala de Depressão (CES-D) 11 e Qualidade de Vida (SF-12) e também os mencionou na metodologia do projeto de pesquisa. Em relação aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) não foi observada, a descrição ao participante de que este passará por uma entrevista com os dois novos questionários, além da coleta de sangue previamente descrita.

Endereço:	Cidade Universitária - Campo Grande		
Bairro:	Caixa Postal 549	CEP:	79.070-110
UF:	MS	Município:	CAMPO GRANDE
Telefone:	(67)3345-7187	Fax:	(67)3345-7187
		E-mail:	cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 3.226.128

Solicita-se a inclusão da descrição dessa nova metodologia nos TCLEs e TALEs, o tempo previsto para realização da mesma, além de prever quais benefícios e riscos, esses questionários oferecem ao participante da pesquisa.

**SITUAÇÃO: ATENDIDO.** Segundo o pesquisador em carta de esclarecimento ao CEP: "Em virtude da solicitação das adequações, informamos que inserimos os riscos e benefícios vinculados aos questionários no TCLE utilizado no nosso centro colaborador. Relembramos ainda que nosso centro não aplicará o TALE, conforme emenda anterior (para menores de 18 anos) nem para os legalmente Incapazes.

Informamos também que as Informações Básicas do Projeto anexadas à Plataforma Brasil não foram possíveis de serem realizadas porque o sistema não abriu para Inserção."

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_129498_8_É4.pdf	12/03/2019 15:08:44		Acelto
Outros	carta.docx	12/03/2019 15:07:34	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ARBOBIOS12032019.docx	12/03/2019 15:06:59	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	12/03/2019 15:06:26	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Outros	Carta_CEP.pdf	07/02/2019 10:15:57	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Outros	FORMULARIO_COLETA_DADOS.pdf	07/02/2019 10:15:13	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao2.pdf	07/02/2019 09:23:40	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/11/2018 10:41:07	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Declaração de Pesquisadores	CARTACEP.docx	13/11/2018 08:53:30	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto
Outros	CARTACEP.pdf	12/11/2018 22:58:01	JULIO HENRIQUE ROSA CRODA	Acelto

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande  
Bairro: Caixa Postal 540 CEP: 79.070-110  
UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
Telefone: (87)3345-7187 Fax: (87)3345-7187 E-mail: cep@cep.propq@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MATO GROSSO DO SUL -  
UFMS



Continuação do Parecer: 3.226.128

Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_UFMS.pdf	10/10/2018 15:59:13	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	carta_UFMS.pdf	10/10/2018 15:58:32	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	carta_parecer_18_10_10.docx	10/10/2018 15:57:27	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	carta_anuencia_Nova_Serrana.pdf	03/10/2018 23:19:25	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	carta_anuencia_flocruz.pdf	03/10/2018 23:16:50	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_12_17anos_arbobios.doc	03/10/2018 23:15:38	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_7_11anos_ARBOBIOS.doc	03/10/2018 23:15:24	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_coorte_ZIKA_03out18.docx	03/10/2018 23:12:23	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_coorte_CHIKV_DENV_03out18.docx	03/10/2018 23:12:11	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ARBOBIOS_18_10_03.docx	03/10/2018 23:11:35	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	haoc_carta.pdf	15/08/2018 14:09:18	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	Declaracao_HSJD.pdf	15/08/2018 14:07:54	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Outros	carta_HSJ.pdf	05/01/2018 20:14:24	ERIKA REGINA MANULI	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Arbobios_v3_2017_12_14.pdf	20/12/2017 09:36:20	Ester cerdeira Sabino	Acelto

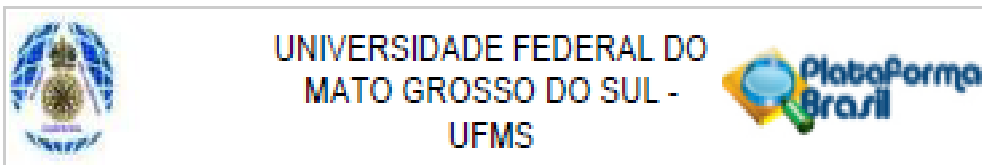
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande  
Bairro: Caixa Postal 549 CEP: 79.070-110  
UF: MS Município: CAMPO GRANDE  
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: capconep.propp@ufms.br



Continuação do Processo: 3.226.128

CAMPO GRANDE, 27 de Março de 2019

---

Assinado por:  
Edilson José Zafalon  
(Coordenador(a))

## APÊNDICE A – CES - D

Confidential

Page 1

### CES-D

Por favor, complete a pesquisa abaixo.

Obrigado!

- |  |   |
|--|---|
| 1) 1) Eu me chateei por coisas que normalmente não me chateavam                                | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 2) 2) Não tive vontade de comer, estava sem apetite  | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 3) 3) Sinto que não consegui me livrar da tristeza mesmo com a ajuda da minha família e amigos | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 4) 4) Eu me senti tão bem quanto as outras pessoas   | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 5) 5) Eu tive problemas para manter a concentração (prestar atenção no que estava fazendo)     | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 6) 6) Eu me senti deprimido  | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 7) 7) Sinto que tudo o que fiz foi muito custoso (difícil)                                     | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 8) 8) Eu me senti com esperança em relação ao futuro   | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 9) 9) Eu pensei que minha vida tem sido um fracasso  | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 10) 10) Eu senti medo  | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 11) 11) Meu sono esteve agitado  | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |
| 12) 12) Eu estive feliz  | <input type="radio"/> Raramente ou nunca<br><input type="radio"/> Poucas vezes / Às vezes<br><input type="radio"/> Quase sempre ou sempre |

Confidential

Page 2

- 
- 13) 13) Eu conversei menos que o normal
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 14) 14) Eu me senti sozinho
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 15) 15) As pessoas não foram amigáveis
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 16) 16) Eu me diverti
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 17) 17) Eu tive crises de choro
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 18) 18) Eu me senti triste
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 19) 19) Eu senti que as pessoas não gostam de mim
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 20) 20) Eu me senti desanimado
- Raramente ou nunca  
 Poucas vezes / Às vezes  
 Quase sempre ou sempre
- 
- 21) Score CES-D
-

## APÊNDICE B – TCLE

Página 1 de 5

1 **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
 2 **ESTUDO TRADUCIONAL PARA IDENTIFICAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E**  
 3 **VALIDAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS E MARCADORES DE GRAVIDADE EM**  
 4 **ARBOVIROSES-ARBOBIOS**  
 5 Você/Sra. está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa intitulada:  
 6 **"Estudo traducional para identificação, caracterização e validação de testes diagnósticos e**  
 7 **marcadores de gravidade em arboviroses-ARBOBIOS"**. Meu nome é Júlio Henrique Rosa  
 8 Croda, sou o pesquisador responsável por este projeto. Após receber os esclarecimentos e as  
 9 informações a seguir, você terá um tempo adequado para refletir, caso necessário consultar seus  
 10 familiares ou outras pessoas que julgar necessário para decidir a respeito da sua participação no  
 11 estudo. Se você aceitar fazer parte do estudo, rubricar todas as páginas e assine ao final deste  
 12 documento, o qual está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence ao  
 13 pesquisador responsável. Esclareço que em caso de recusa na participação você não será  
 14 penalizado de forma alguma. Mas se aceitar participar, as dúvidas sobre a pesquisa poderão ser  
 15 esclarecidas pelo pesquisador responsável, via e-mail (juliocroda@gmail.com) e, inclusive, sob  
 16 forma de ligação a cobrar, através do seguinte contato telefônico: (67) 981229959. Ao  
 17 persistirem as dúvidas sobre os seus direitos como participante desta pesquisa, você também  
 18 poderá fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de  
 19 Mato Grosso do Sul, pelo telefone (67) 3345-7187. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da  
 20 Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) é um colegiado interdisciplinar  
 21 e independente, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, e tem como objetivo defender os  
 22 interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade.  
 23 O Sr (a) está convidado a participar por ter se apresentado ao serviço de  
 24 saúde com sintomas que sugerem uma doença causada por vírus transmitidos pela  
 25 picada de mosquitos: dengue, chikungunya ou zika. Este estudo pretende avaliar como é a  
 26 evolução clínica dessas doenças e se é possível identificar por meio de exames de sangue e urina  
 27 quem são as pessoas que têm mais chance de apresentar as formas graves da doença, antes  
 28 mesmo que as manifestações de gravidade apareçam, com o objetivo de preveni-las.  
 29 As três doenças transmitidas pela picada do mosquito *Aedes aegypti* que ocorrem no  
 30 Brasil têm complicações graves bem descritas, mas ainda pouco entendidas. No caso da  
 31 dengue, a pessoa pode evoluir para as formas hemorrágicas e/ou sofrer dano aos órgãos  
 32 vitais, que podem levá-las à morte. A chikungunya pode levar à inflamação das  
 33 articulações (juntas) persistente ou recorrente, que pode durar por meses ou anos,  
 34 gerando dor e incapacidade crônicas para as pessoas que desenvolvem essa forma. Já a  
 35 zika, quando ocorre na gestante, pode ser transmitida ao bebê, causando graves malformações,  
 36 entre elas a microcefalia. Se o(a) Sr.(a) aceitar participar deste estudo, vamos fazer algumas  
 37 perguntas a respeito de sua experiência com a doença, sua qualidade de vida e se tem  
 38 sentimentos de tristeza, que durará cerca de trinta minutos. Vamos colher exames de sangue e  
 39 urina ainda nesta primeira consulta, e nas semanas que se seguirem, para definir qual das três  
 40 doenças o(a) Sr.(a) apresenta, pois o objetivo principal da pesquisa é estudar alguns  
 41 componentes do sangue e verificar quais são os mais importantes durante a inflamação naquelas

Responsável pela pesquisa: Prof Dr Julio Henrique Rosa Croda  
 Endereço: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina  
 Famed, UFMS - Cidade Universitária, s/n - Unidade 9 - Cidade Universitária, Campo Grande - MS, 79070-  
 900. Telefone: (67) 3345-7223, 98122-9959 (Telefone emergencial)  
 Horário de funcionamento do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMS: 7:00 às 11:00 e das 13:00 às 17:00 h  
 Telefone do CEP Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS: (67) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa  
 Postal 549, CEP 79070-900, Campo Grande - MS



42 pessoas que eventualmente apresentarem os sintomas mais graves. O benefício da sua  
 43 participação nesta pesquisa será a possibilidade de ter acesso aos exames com rapidez e iniciar o  
 44 tratamento o mais breve possível, diminuindo o risco da gravidade da doença; bem como  
 45 também o de contribuir com os estudos que poderão indicar quais componentes do sangue são  
 46 os mais importantes durante a inflamação. Além disso, poderemos estudar sobre a qualidade de  
 47 vida das pessoas e os sentimentos que são despertados durante a doença, o que auxiliará em  
 48 novas medidas de prevenção das mesmas. O primeiro passo será realizar um teste rápido para  
 49 dengue, que será feito na mesma  
 50 amostra de sangue colhida para os exames solicitados pelo médico que o atendeu. O  
 51 resultado (positivo ou negativo para dengue) lhe será informado antes que o(a) Sr.(a)  
 52 seja liberado(a) da unidade de atendimento. Para as mulheres, será oferecido um teste  
 53 rápido para gravidez (exceto para aquelas que estejam evidentemente grávidas ou que  
 54 não possam engravidar pela idade ou por causa de procedimentos cirúrgicos prévios, como  
 55 laqueadura). Se o seu resultado for positivo para dengue, serão colhidas, por uma nova punção  
 56 na veia, as amostras necessárias para as análises do estudo, e o Sr.(a) será orientado a  
 57 retornar para reavaliação em 7 e em 14 dias depois do início de seus sintomas, ou antes,  
 58 caso apresente algum dos sinais de agravamento. Caso o(a) Sr.(a) seja internado(a),  
 59 entraremos em contato com o(a) Sr.(a) ou com o hospital onde estiver para saber os motivos de  
 60 sua internação. Por outro lado, se seu resultado for negativo para dengue, será colhida uma  
 61 amostra de sangue para a realização do teste para chikungunya. Como este exame não fica  
 62 pronto na hora, entraremos em contato por telefone para informar o resultado do exame em  
 63 até 7 dias após a coleta. Se este resultado também for negativo, os homens e as  
 64 mulheres não grávidas serão dispensadas dos demais exames e do acompanhamento.  
 65 Se for positivo para chikungunya, o(a) Sr.(a) será orientado a comparecer aos retornos  
 66 em 14 e em 90 dias após o início dos sintomas. Caso ainda haja sintomas no último  
 67 retorno, o(a) Sr.(a) terá a possibilidade de agendar uma ultrassonografia para avaliar possíveis  
 68 danos às articulações acometidas. Para as mulheres grávidas, os procedimentos serão os  
 69 mesmos, com um passo adicional: independentemente do resultado do teste rápido para dengue,  
 70 será colhida uma amostra para realização do teste para Zika vírus. Este resultado lhe será  
 71 informado por telefone em até 7 dias. Se for negativo, as mulheres grávidas serão dispensadas  
 72 dos demais exames e do acompanhamento. Se for positivo para Zika vírus, serão orientadas a  
 73 comparecer aos retornos mensais até o término da gestação. Pelo menos duas  
 74 ultrassonografias obstétricas serão realizadas ao longo do estudo, a critério médico. Um contato  
 75 após o término da gestação será realizado para obter informações sobre o parto e o recém-  
 76 nascido. Caso o(a) Sr.(a) não possa comparecer ao retorno e não possa nos avisar, faremos um  
 77 contato por telefone para reagendá-lo. As coletas se darão com a seguinte frequência e volume  
 78 de sangue:

Doença identificada	Número de retornos	Momento dos retornos (contados a partir do início)	Volume de sangue em cada retorno
---------------------	--------------------	--	----------------------------------

Responsável pela pesquisa: Prof Dr Julio Henrique Rosa Costa  
 Endereço: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina  
 Famed, UFMS - Cidade Universitária, s/n - Unidade 9 - Cidade Universitária, Campo Grande - MS, 79070-  
 900. Telefons: (67) 3345-7223, 98122-9959 (Telefone emergência)  
 Horário de funcionamento do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMS: 7:00 às 11:00 e das 13:00 às 17:00 h  
 Telefone do CEP Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS: (67) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa  
 Postal 549, CEP 79070-900, Campo Grande - MS

		(dos sintomas)	
Dengue	02	7 dias e 14 dias	Hoje-25mL. Retornos - 20 ML
Chikungunya	02	14 dias e 90 dias	Hoje e D14-25mL. D90 - 20 ML
Zika	Variável	Mensal até o término da gestação	Hoje-25mL. Retornos - 25 ML

79 Obs: Todos os participantes colherão 10 mL de urina hoje. Todas as gestantes com zika  
80 colherão 10 mL de urina hoje e em todos os retornos. As ultrassonografias serão realizadas a  
81 critério médico.

82 Não será necessária a coleta de nenhum outro tipo de material para o estudo, como fezes ou  
83 biópsias. Além dos testes clínicos usados para o diagnóstico, iremos pesquisar outros  
84 marcadores, através de tecnologias que buscam milhares de moléculas ao mesmo tempo. Iremos  
85 comparar as moléculas produzidas em pessoas que evoluíram de forma grave com as pessoas  
86 que tiveram a doença sem complicações. A sua participação poderá acarretar pequenos riscos a  
87 sua saúde, como pequenos hematomas (manchas de sangue na pele) e hiperemia (aumento de  
88 sangue) no local após a coleta de sangue. Além disso perguntas feitas no questionário poderão  
89 trazer algum dano psicológico pela possibilidade de suscitar lembranças negativas. Caso não se  
90 sinta à vontade para responder, tem a liberdade de recusar a qualquer momento e hora. A nossa  
91 equipe estará à disposição para auxiliá-lo (a) no que for preciso a minimizar os riscos  
92 supracitados. Iremos monitorar a sua condição de saúde e iremos garantir assistência integral e  
93 gratuita a danos causados em decorrência do estudo quando for o caso pelo tempo  
94 indeterminado.

95 Após o término da análise dos dados, os resultados serão submetidos a bancos de dados  
96 públicos (no Brasil ou fora do Brasil), mas a sua identidade será preservada e o seu nome e  
97 outros dados seus jamais serão revelados com os dados adquiridos. Em nenhuma publicação  
98 que for feita com os resultados desse ou de  
99 futuros estudos, o (a) Sr.(a) será identificado(a). Depois de feitas essas análises, é possível que  
100 sobre as amostras do seu sangue. Caso o(a) Sr.(a) concorde, sua amostra será guardada para  
101 estudos futuros no Biobanco do Instituto de Medicina Tropical, situado à Avenida Dr. Enéas  
102 Carvalho de Aguiar, 70, São Paulo-SP, Brasil, registrado na Comissão Nacional de Ética em  
103 Pesquisa (CONEP) sob o número B-016, processo número 25000.106125/2013-04. É importante  
104 que o(a) Sr.(a) saiba que, no Brasil, existe legislação específica que visa garantir as boas  
105 práticas e os princípios éticos nas pesquisas que envolvem seres humanos. Todas estas normas  
106 estão dispostas na Resolução de número 466 do Conselho Nacional Saúde (12 de dezembro de  
107 2012) e na Resolução de número 510 do Conselho Nacional de Saúde (07 de abril de 2016).  
108 Nesse sentido, o(a) Sr.(a) tem garantido o direito de aceitar ou não participar deste ou de  
109 qualquer estudo, e de fazê-lo somente após ter entendido os seus objetivos, seus  
110 inconvenientes, assim como as condições em que será desenvolvido, e de haver sido informado

Responsável pela pesquisa: Prof Dr Julio Henrique Rosa Croda

Endereço: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina

Farmed, UFMS - Cidade Universitária, s/n - Unidade 9 - Cidade Universitária, Campo Grande - MS, 79070-900, Telefone: (67) 3348-7223, 88121-8909 (Telefone emergência)

Horário de funcionamento do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMS: 7:00 às 11:00 e das 13:00 às 17:00 h  
Telefone do CEP Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS: (67) 3345-7187, Cidade Universitária, Caixa Postal 549, CEP 79070-900, Campo Grande - MS

111 de que pode se retirar do estudo em qualquer momento que deseje, sem que a decisão lhe cause  
 112 qualquer prejuízo. Caso o(a) Sr.(a) deseje ter acesso aos textos dessas resoluções na íntegra,  
 113 basta solicitar a um dos pesquisadores, agora ou a qualquer momento. Esses detalhes serão  
 114 explicados a seguir. A qualquer momento você poderá retirar o consentimento de guarda e  
 115 utilização do material biológico armazenado no nosso laboratório (Bio banco de Medicina  
 116 Tropical da USP) mediante a manifestação por escrito e assinada. Após a retirada do  
 117 consentimento as suas amostras biológicas serão devolvidas a você. As suas amostras biológicas  
 118 só serão utilizadas no que consta descrito nesse termo e no projeto submetido ao CEP. Caso a  
 119 sua amostra biológica seja utilizada para outro propósito não descrito nesse termo, iremos  
 120 recontacta-lo(a) para uma nova autorização e coleta de assinaturas em um novo termo que irá  
 121 explicar os futuros procedimentos que serão realizados com sua amostra e seus dados não  
 122 previsto nesse projeto. Todos os seus dados clínicos e laboratoriais serão inseridos em um banco  
 123 de dados seguro por um membro da equipe do estudo, assegurando desta forma, que todos os  
 124 seus dados e materiais coletados serão mantidos de forma anônima, utilizando somente o  
 125 número do estudo como forma de identificação. Os dados gerados a partir de análises das  
 126 amostras de urina e sangue (detecção do vírus e avaliação da resposta imune) serão associados  
 127 apenas com um número de estudo e nenhuma informação de identificação adicional será  
 128 fornecida no intuito de preservar o sigilo individual das participantes da pesquisa. A chave  
 129 mostra associando o seu número no estudo e informações que identifique você só será acessível  
 130 para o pesquisador responsável pelo projeto e o membro responsável pela entrada de dados. Os  
 131 resultados deste estudo de pesquisa podem ser apresentados em reuniões científicas ou  
 132 profissionais ou publicados em revistas científicas. No entanto, sua identidade não será  
 133 divulgada.

134 Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo,  
 135 ou pode desistir a qualquer momento. Suas amostras serão destruídas 5 anos após o término  
 136 deste estudo, no qual você será informada sobre o encerramento do biorepositório, bem como  
 137 sobre eventuais perdas das suas amostras que possam ocorrer. Você não será proibido de  
 138 participar de novos estudos. Você poderá solicitar sair do estudo se não cumprir os  
 139 procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você tem garantido pela  
 140 resolução do Conselho Nacional de Saúde número 422 de 2012 a indenização e ressarcimento  
 141 decorrentes da pesquisa. O pesquisador principal se responsabilizará por futuras indenizações e  
 142 ressarcimentos que possam ocorrer decorrente dessa pesquisa.

143 Todas as despesas tidas com a pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador  
 144 responsável/patrocinador, ou seja, você não arcará com nenhum custo referente a procedimentos  
 145 e/ou exames e não será ofertado nenhuma compensação financeira adicional associado a sua  
 146 participação.

147 Se você não estiver satisfeito com a maneira como este estudo está sendo conduzido, ou  
 148 se você tiver quaisquer preocupações, queixas ou questões gerais sobre a pesquisa ou os seus  
 149 direitos como participante, entre em contato com CEP da UFMS para falar com alguém  
 150 independente da equipe de pesquisa no telefone (67) 3345-7183.

Responsável pela pesquisa: Prof Dr Julio Henrique Rosa Cioda  
 Endereço: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina  
 Famed, UFMS - Cidade Universitária, s/n - Unidade 9 - Cidade Universitária, Campo Grande - MS, 79070-  
 900. Telefone: (67) 3345-7223, 08122-9959 (Telefone emergência)  
 Horário de funcionamento do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMS: 7:00 às 11:00 e das 13:00 às 17:00 h  
 Telefone do CEP Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS: (67) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa  
 Postal 549, CEP 79070-900, Campo Grande - MS

Página 5 de 5

151 Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e  
152 concordo em participar.

153 Sinta-se à vontade para fazer agora qualquer pergunta e tirar todas as suas dúvidas antes de  
154 assinar este termo de consentimento.

155 Eu, \_\_\_\_\_

156 acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que  
157 foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa "ESTUDO TRADUCIONAL PARA  
158 IDENTIFICAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE TESTES  
159 DIAGNÓSTICOS  
160 MARCADORES DE GRAVIDADE EM ARBOVIROSES". Eu discuti com os  
161 pesquisadores

162 sobre a minha decisão de participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os  
163 objetivos do estudo, o que vai ser feito, seus desconfortos e riscos, as garantias de  
164 confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Estou ciente e de acordo com o  
165 armazenamento de amostras de meu sangue e urina no biobanco do Instituto de  
166 Medicina Tropical-USP, e autorizo sua utilização para estudos futuros, conforme o  
167 regimento aprovado pela CONEP. Ficou claro também que a minha participação não vai  
168 causar despesas e que eu tenho a garantia do acesso a tratamento hospitalar quando  
169 necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o  
170 meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades  
171 ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento  
172 neste Serviço.

173 \_\_\_\_\_

174 Assinatura do Participante Voluntário

175

176 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsável pela pesquisa: Prof Dr Julio Henrique Rosa Croda  
Endereço: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina  
Famod, UFMS - Cidade Universitária, s/n - Unidade 9 - Cidade Universitária, Campo Grande - MS. 79070-  
900. Telefone: (67) 3345-7223. 98127-4999 (Telefone emergência)  
Horário de funcionamento do Comitê de Ética em Pesquisa/UFMS: 7:00 às 11:00 e das 13:00 às 17:00 h  
Telefone do CEP Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS: (67) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa  
Postal 549, CEP 79070-900, Campo Grande - MS

**ANEXO D – Artigos submetidos e publicados no período de mestrado****International Journal for Innovation Education and Research**

ISSN: 2411-2933

**The Use of Vitamin D in The Infectious Process in The Hospital Period in Childhood Effective?**

**Eliza Miranda Ramos;Matheus Dullius de Lima;Jéssica Eloy Cunha Gonzalez;Gilberto Gonçalves Facco;Elaine S. de P. Melo;Hugo Vieira Ramos;Francisco José Mendes dos Reis;Igor Domingos de Souza;Valter Aragão do Nascimento**

**Abstract**

**Goals:** To verify whether the use of Vitamin D as parallel therapy to hospital and drug treatment can be effective in the process of infectious reduction in hospitalized children. **Data source:** This study is a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, published between 2011 and the first quarter of 2019, in the Cochrane Library, Medline, US National Library of Medicine and the National Institute of Health (PubMed), Literature databases. Latin American and Caribbean Health Sciences (Litacs), Scopus and Web of Science. The studies were scored by the Down and Black scale associated with the quality assessment method according to the Cochrane criteria (RCT). **Summary of the data:** Of the 1475 studies, 09 were included. There is a direct relationship between Vitamin D level and mortality rate in hospitalized children with infections. **Conclusion:** This study highlighted that the vitamin D deficiency in children under serum analysis during hospitalization triggers severe immunological changes.

**Keyword:** Vitamin D, Deficiency, Supplementation, Pediatrics, Hospitalization.**Published Date:** 5/1/2020**Page:**364-377**Vol 8 No 05 2020****DOI:** <https://doi.org/10.31686/ijer.vol8.iss5.2351>



AUTHENTICATION IN THE USE OF HEALTH SENSORS  
TO REMOTE PATIENTS WITH COVID-19: A PROPOSAL  
FOR THE TELEHEALTH CENTER IN THE EBSERH  
NETWORK

Alessandro Carvalho da Fonseca; Hugo Vieira Ramos; Igor Domingos de Souza; Eliza  
Miranda Ramos

**Abstract**

Viruses will continue to emerge and bring challenges to the global public health system with emerging viruses through respiratory contagion that cause pandemics. This study aims to propose a way to use constant monitoring during the period of treatment of the patient with COVID-19 and, thus, reduce the negative indicators of death in the Brazilian territory. Methodological techniques were used in meta-analysis and systematic reviews in the selection of included studies when used in the construction of this systematic review. 05 articles were selected for inclusion in this critical analysis.

**Keyword:** Remote sensor, health monitoring, security, smartphone sensor, COVID-19, telemedicine.

**Published Date:** 8/1/2020

**Page:**216-227

**Vol 8 No 08 2020**

**DOI:** <https://doi.org/10.31686/ijer.vol8.iss8.2510>

## Short Communication

# Vitamin D produce antibodies in pandemic response to gripal viruses? A critical analysis

Eliza Miranda Ramos<sup>1,4\*</sup>, Francisco José Mendes dos Reis<sup>1,3</sup>, Hugo Vieira Ramos<sup>2</sup>, Igor Domingos de Souza<sup>1,3</sup>, Liliâne de Mello Santos Bochenek<sup>1,2</sup>, Alessandro Carvalho da Fonseca<sup>5</sup> and Valter Aragão do Nascimento<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Post Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

<sup>2</sup>Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

<sup>3</sup>Laboratory of Mineral Metabolism and Biomaterials, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

<sup>4</sup>Brazil Foundation, CAPES, Brazil

<sup>5</sup>Brazilian Hospital Services Company, UFOD, Brazil

## Abstract

In the evolutionary journey of humanity, it is possible to verify an analysis of pandemics with high occurrences. This study aims to conduct a critical analysis of the role of Vitamin D as an endogenous vaccine in the main viruses present in humanity over the decades. To construct this text, we used the short review methodology through a critical analysis. This study demonstrated the importance of using Vitamin D as an endogenous vaccine when used frequently in both healthcare professionals and patients. Therefore, it is concluded that Vitamin acts protectively in the innate immune system.

## Introduction

When carrying out an analysis over time in the history of pandemics such as the "Spanish Flu" it is possible to verify the high occurrence in the period from 1918 to 1920 [1]. For example, in the northern hemisphere, recent documents related to records of pandemic waves in the United States of America and Norway in the spring of 1918 in the months referring to February to April were mild and had low mortality, started in military populations and did not spread to civilian populations [1,2].

However, it was in the period of 1918 [1], specifically in the months of May to September, at that time morbidity occurred in a characteristically urban area in countries well connected with transport; in relation to rural areas it is possible to verify that isolated areas managed to have little pandemic incidence. But it was in the year 1919 [2], specifically in the months of January to March, that several isolated regions that had not previously had contagions were affected with devastating consequences [1,2].

Specifically in the year of the 1918 the H1N1 virus was responsible for pandemics during the winter and autumn wave periods in the United States [1]. What is observed in this period in relation to viral development is the presence of information regarding geographic factors and the host responsible with specific patterns related to age and sex with morbidity, mortality and fatality per wave [1,2].

However, viruses have continued to emerge and bring challenges to the global public health system with emerging viruses with respiratory contagion, for example, in 2002 the coronavirus (CoV) of a viral family, known since the 1960s which is the cause of infection breathing in humans and animals has brought problems to human health [1]. Coronavirus causes mild to moderate respiratory illness and the symptoms are equivalent to a common cold. Generally the coronaviruses that infect humans are the alpha coronavirus 229E, NL63 and beta coronavirus OC43 and HKU1 types [3-7].

In addition, the coronavirus can develop as the disease worsens due to a genetic environmental depression of the

## More Information

\*Address for Correspondence: Eliza Miranda Ramos, Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil, Tel: +55\*167-99948-0071; Email: elizamirandaramos@gmail.com

Submitted: 16 March 2020

Approved: 06 April 2020

Published: 07 April 2020

How to cite this article: Ramos EM, Mendes dos Reis FJ, Ramos MV, de Souza ID, Bochenek LDS, et al. Vitamin D produce antibodies in pandemic response to gripal viruses? A critical analysis. Int J Clin Virol. 2020; 4: 023-026.

DOI: 10.29328/journal.ijcv.1001010

ORCID: orcid.org/0000-0002-2883-826X

Copyright: © 2020 Ramos EM, et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Keywords: Immune system; Vaccine; Vitamin D; Flu

 Check for updates

 OPEN ACCESS

## Does Vitamin D Supplementation have a Positive and Important Response in the Immune System on Covid-19 Pandemic? A Short Critical Analysis

Eliza Miranda Ramos<sup>1,3</sup>, Francisco José Mendes dos Reis<sup>4</sup>, Igor Domingos de Souza<sup>2</sup>,  
 Sandra Luzinete Félix de Freitas<sup>2</sup>, Matheus Dullius de Lima<sup>5</sup>, Antônio Carlos de Abreu<sup>6</sup>,  
 Hugo Vieira Ramos<sup>4</sup>, Emerson Luiz Lima Araújo<sup>7</sup>, Valter Aragão do Nascimento, PhD<sup>1</sup>

### Resume

In recent years, new viruses have emerged and caused pandemics in several countries, making it a global health problem through respiratory infection. This study aims to demonstrate through an analysis of evidence, that vitamin D supplementation in cases of hypovitaminosis D in risk groups induces an increase changes in the immune system due to worsening and, thus, the body becomes conducive to development viral diseases like COVID-19. Therefore, methodological techniques were used in meta-analysis and systematic reviews parallel to the FINER strategy in the selection of the included studies to be used in the construction of this critical analysis. In this study, 05 articles were selected for inclusion in this critical analysis. Vitamin D plays an immune protective role in the body, decreasing the risk of complications in COVID-19. The decrease in immune cells and cytokines can be used as a biomarker in the process of worsening COVID-19.

**Keywords:** Vitamin D, cytokines, immune system, COVID-19.

### Introduction

In the last hundred years there have been three pandemics in the world in which it has been possible to identify three different antigenic subtypes of influenza viruses [22], such as influenza A or H1N1 (Spanish flu), H2N2 known as Asian flu and H3N3 defined as Hong Kong flu. In the beginning of 2020, severe pneumonia caused by COVID-19 (SARS-CoV-2) started in Wuhan/China and expanded worldwide, reaching the whole of Northern Italy and more distant countries like Brazil in the following months [2]. Flu-like diseases as COVID-19 cause respiratory disease and spread the same way, human to human via small droplets of fluid from the nose and mouth of someone who is sick, depending on the patient's clinical conditions, cause severe pneumonia [21].

When we analyze the cases of deaths between certain regions in the Chinese province which presented the initial outbreak, it is possible to obtain useful information regarding the pathogenicity of the viruses [2]. In fact, it was observed that in countries such as China, Italy and Brazil, the patients with the highest incidence are male and have a history of comorbidity such as kidney disease

<sup>1</sup> Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. E-mail: [elizamirandaramos@gmail.com](mailto:elizamirandaramos@gmail.com)

<sup>2</sup>Federal University of Mato Grosso do Sul, Faculty of Nursing, Campo Grande, MS, Brazil.

<sup>3</sup>Brazil Foundation – CAPES

<sup>4</sup>City Hall of Campo Grande, MS, Brazil.

<sup>5</sup>Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

<sup>6</sup>Group of Spectroscopy and Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program of Parasitic Infection Diseases, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil;

<sup>7</sup>Ministry of Health, Secretary of Health Surveillance, Department of Strategic Coordination of Health Surveillance, General Coordination of Public Health Laboratories, Brasília-DF, Brazil.



## COVID-19, Rate of Case Factors and Nutritional Characteristics of Patients Dying in Italy and Brazil: A Critical Analyze

Eliza Miranda Ramos<sup>1,2</sup>, Antonio Carlos de Abreu<sup>3</sup>, Sandra Luzinete Felix de Freitas<sup>4</sup>, Mathias Dullius de Lima<sup>5</sup>,  
 Francisco José Mendes dos Reis<sup>6</sup>, Finge Visira Ramos<sup>6</sup>, Igor Domingos de Souza<sup>1</sup>,  
 Liliane de Mello Santos Bochenek<sup>1</sup>, Alexandre Carvalho da Fonseca<sup>6</sup> & Valter Araújo do Nascimento<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Brazil Foundation – CAPES

<sup>3</sup> Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>4</sup> Faculty of Nursing, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

<sup>5</sup> City Hall of Campo Grande, MS, Brazil

<sup>6</sup> Brazilian Hospital Services Company – UFGD

Correspondence: Eliza Miranda Ramos, Francisco Serra - 147 - Vila Planalto, Campo Grande, MS, CEP - 79009040, Brazil. Tel: 55-67-999-480-071. E-mail: elizamirandaramos@gmail.com

Received: March 31, 2020 Accepted: April 26, 2020 Online Published: May 18, 2020

doi:10.5539/gjhs.v12n7p133

URL: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v12n7p133>

### Abstract

Viruses continued to emerge and bring challenges to the global public health system with emerging viruses with respiratory contagion. Previous studies have shown that the increased incidence of certain viral respiratory infections, including influenza and coronavirus, is associated with low levels of Vitamin D, zinc and iron. Elements such as iron, zinc and Vitamin D influence adaptive immunity by inhibiting the proliferation of B cells with differentiation and secretion of immunoglobulins that will supply the proliferation of T cells and this will result in a more pro-inflammatory response change.

**Keywords:** Zinc, Vitamin D, iron, viruses, malaria, anemia

### 1. Introduction

In February 2020, severe pneumonia caused by Beta Coronavirus (SARS-COV-2) hit northern Italy called (Pan American Health Organization, 2020) the current outbreak, has 368.338 confirmed cases worldwide, with 16.113 deaths, in 23 March 2020 according to the World Health Organization (WHO) in collaboration with Public Health centers in other countries (Pan American Health Organization, 2020).

Transmission occurs similar to other coronaviruses, human-to-human transmission and, depending on the patient's clinical conditions, causes COVID-19 pneumonia (Chan et al., 2020). And the clinical characteristics of COVID-19 have been slowly reported according to epidemiological indicators with cases of occurrence (Zughaier et al., 2014; Chan et al., 2020). The coronavirus which are encapsulated RNA, with positive sense of single stripe, with zoonotic origin and belonging to the Coronaviridae family (Zughaier et al., 2014; Chan et al., 2020).

There are numerous questions about the nature of the current COVID-19 pandemic in Italy and the sudden start in Brazil (Chan et al., 2020). When analyzing the discrepancy in cases of severe death between areas in the Chinese province where the outbreak began, useful data regarding the pathogenicity of the virus can be observed (Pan American Health Organization, 2020; Chan et al., 2020). The cases occur in male men with one or more comorbidities, such as kidney, cardiovascular and cerebrovascular diseases and diabetes or hypertension (Praised, 2009; Chan et al., 2020). Studies carried out during these COVID-19 pandemic days have demonstrated a direct relationship with comorbidities such as cellular immune deficiency, coagulation, coagulative activation, myocardial injury, liver and kidney damage and correlations with secondary bacterial infections (Chan et al., 2020; Pan American Health Organization, 2020).