

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

NAYARA BEATRIZ HEAAP ROCHA FERREIRA

**O PAPEL DA PROTEÍNA NS1 NA PATOGENICIDADE DO VÍRUS DA ZIKA: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

JOÃO PESSOA/PB

MAIO - 2025

NAYARA BEATRIZ HEAAP ROCHA FERREIRA

**O PAPEL DA PROTEÍNA NS1 NA PATOGENICIDADE DO VÍRUS DA ZIKA: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação de Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira

JOÃO PESSOA/PB

MAIO 2025

NAYARA BEATRIZ HEAAP ROCHA FERREIRA

**O PAPEL DA PROTEÍNA NS1 E A PATOGENICIDADE DO VÍRUS DA ZIKA: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação de Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 05 de maio de 2025

 Documento assinado digitalmente
THOMPSON LOPES DE OLIVEIRA
Data: 12/05/2025 16:18:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira

 Documento assinado digitalmente
FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA
Data: 13/05/2025 08:55:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador 1: Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra

Universidade Federal da Paraíba – UFPB

 Documento assinado digitalmente
HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHAES
Data: 11/05/2025 21:18:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador 2: Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães

Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

F383p Ferreira, Nayara Beatriz Heaap Rocha.

O Papel da proteína NS1 e a patogenicidade do vírus da ZIKA : uma revisão bibliográfica / Nayara Beatriz Heaap Rocha Ferreira. - João Pessoa, 2025.
48 f. : il.

Orientação : Thompson Lopes de Oliveira.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Arbovirose. 2. Zika vírus. 3. Proteína NS1. 4. Diagnóstico laboratorial. 5. Flavivírus. I. Oliveira, Thompson Lopes de. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 578.833.1/.2

“Onde eu pisar a planta dos meus pés,
serei abençoado e as tuas bênçãos me seguirão”

Deuteronômio 11:24

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, fonte de força e sabedoria, por ter me sustentado durante toda essa caminhada acadêmica. Sem Sua graça e amparo, não teria chegado até aqui.

Aos meus pais, minha eterna gratidão, por todo amor, apoio e incentivo. Vocês foram a base sólida, meu pai em vida e pós morte e a minha mãe, que me sustentou nos momentos difíceis, me motivando a seguir em frente mesmo quando as dificuldades pareciam insuperáveis. Obrigado por cada conselho, cada palavra de encorajamento e por acreditarem em mim desde o início.

Agradeço também à Universidade Federal da Paraíba, instituição que me proporcionou conhecimento e crescimento, tanto acadêmico quanto pessoal. Foram anos de aprendizado intenso, desafios e experiências que me moldaram e me prepararam para os próximos passos da minha trajetória profissional.

Aos professores, minha admiração e respeito. Em especial, ao meu orientador Thompson Lopes que contribuiu de maneira única para a minha formação, compartilhando não apenas conhecimento técnico, mas também valores essenciais para a vida. Obrigado pela paciência, dedicação e pelo compromisso em ensinar e inspirar seus alunos.

Por fim, estendo minha gratidão a todos os colegas de curso, Mirela, Brenda, Fernanda, Gabrielle e Ana que tornaram essa caminhada mais fácil e leve. Aos amigos, Myllena, Maryana e Ian, que me inspiraram e me apoiaram de formas diferentes, mas acima de tudo me encorajaram a não desistir nesse caminho árduo. Por fim, aos familiares que, tornaram essa jornada significativa. Em destaque a minha tia Cybelle por todo o apoio e amor que a mim foi dado.

Esse trabalho não é apenas um marco acadêmico, mas um reflexo do apoio e da contribuição de todos que estiveram ao meu lado.

FERREIRA, N. B.H. R O papel da proteína NS1 na patogenicidade do vírus da zika: Uma revisão bibliográfica. Curso de Farmácia. Trabalho de Conclusão de Curso, CCS/UFPB. João Pessoa-PB, 2025.

RESUMO

O vírus da Zika (ZIKV), um arbovírus do gênero *Flavivirus* e da família *Flaviviridae*, é transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*. Os surtos ocorridos no Brasil em 2015 caracterizaram-no como uma doença emergente com relevante impacto na saúde pública, especialmente devido às suas complicações neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia em recém-nascidos. Com rápida disseminação, o vírus circulava em 38 países em 2016, afetando milhões de pessoas, principalmente em regiões tropicais e subtropicais.

O ZIKV possui um genoma de RNA de fita simples e codifica três proteínas estruturais e sete não estruturais. Dentre estas, a proteína NS1 tem papel central na patogênese viral, estando envolvida na evasão do sistema imune, aumento da permeabilidade vascular e modulação da resposta inflamatória. Além disso, sua presença nas fases iniciais da infecção torna a NS1 um importante marcador para diagnóstico laboratorial.

Esta revisão de literatura tem como objetivo analisar a importância da proteína NS1 e suas implicações diagnósticas. A pesquisa foi conduzida em bases científicas como *PubMed*, *SciELO* e *Google Scholar*, utilizando os descritores “Zika vírus”, “NS1 protein”, “diagnosis”, “serological tests”, “molecular methods” e “challenges” priorizando artigos recentes em português e inglês. Foram encontrados 537 artigos, apenas 13 foram selecionados para a construção desse estudo. Os estudos revelam avanços em testes imunológicos como ELISA e imunocromatografia, mas apontam limitações, como a reatividade cruzada entre flavivírus, que pode comprometer a acurácia dos resultados.

Conclui-se que a NS1 representa um alvo promissor para aprimoramento dos métodos diagnósticos e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Investigações futuras sobre suas funções biológicas são essenciais para melhorar a compreensão da infecção pelo ZIKV e seu manejo clínico.

Palavras-chave: Arbovirose, Zika vírus, Proteína NS1, Diagnóstico laboratorial, Flavivírus.

ABSTRACT

The Zika Virus (ZIKV), an arbovirus of the *Flavivirus* genus and the *Flaviviridae* family, is primarily transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito. The outbreaks that occurred in Brazil in 2015 characterized it as an emerging disease with significant public health impact, especially due to its neurological complications, such as Guillain-Barré syndrome and microcephaly in newborns. With rapid dissemination, the virus was circulating in 38 countries by 2016, affecting millions of people, particularly in tropical and subtropical regions.

ZIKV has a single-stranded RNA genome and encodes three structural proteins and seven non-structural proteins. Among these, the NS1 protein plays a central role in viral pathogenesis, being involved in immune system evasion, increased vascular permeability, and modulation of the inflammatory response. Moreover, its presence in the early stages of infection makes NS1 an important marker for laboratory diagnosis.

This literature review aims to analyze the the importance of the protein NS1 and its diagnostic implications. The research was conducted using scientific databases such as *PubMed*, *SciELO*, and *Google Scholar*, using the descriptors “Zika vírus”, “NS1 protein”, “diagnosis”, “serological tests”, “molecular methods” e “challenges” prioritizing recent articles in Portuguese and English. A total of 537 articles were found, of which only 13 were used in the development of this study. Studies reveal advancements in immunological tests such as ELISA and immunochromatography, but also highlight limitations, such as cross-reactivity among flaviviruses, which may compromise result accuracy.

It is concluded that NS1 represents a promising target for improving diagnostic methods and developing new therapeutic strategies. Future investigations into its biological functions are essential for enhancing the understanding of ZIKV infection and its clinical management.

Keywords: Arbovirus, Zika virus, NS1 Protein, Laboratory Diagnosis, Flavivirus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.....	16
Figura 2.....	16
Figura 3.....	17
Figura 4.....	19
Figura 5.....	23
Figura 6.....	26
Figura 7.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ZIKV	Zika vírus
NS1	Proteína 1 não estrutural
RNA	Ácido ribonucleico
C	Proteína estrutural C
prM/M	Proteína precursora de membrana/Membrana
E	Proteína estrutural E
NS2A	Proteína não estrutural 2A
NS2B	Proteína não estrutural 2B
NS3	Proteína não estrutural 3
NS4A	Proteína não estrutural 4A
NS4B	Proteína não estrutural 4B
NS5	Proteína não estrutural 5
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
ADE	<i>Antibody-Dependent Enhancement</i>
IL-6	Interleucina 6
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 Zika	14
2.1.1 Epidemiologia da Zika	14
2.1.2 Vírus da Zika	17
2.2 Características e morfologia da proteína não estrutural NS1	19
2.2.1 Estados multiméricos da proteína NS1	21
2.3 Immunopatogênese da Zika	23
2.4 Aspectos clínicos da Zika	25
3 OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos	27
4 METODOLOGIA	27
4.1 Tipo e local de estudo	27
4.2 Estratégias de busca	27
4.3 Instrumentos	28
4.4 Procedimentos	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1 Importância da proteína NS1 no complexo de replicação viral	36
5.2 A proteína NS1 interage com componentes do sistema imune	38
5.3 Métodos diagnósticos na detecção da proteína NS1	39
5.4 Limitações e desafios do uso da proteína NS1 no diagnóstico	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

O vírus da Zika (ZIKV), transmitido principalmente por mosquitos do gênero *Aedes*, tem se tornado uma preocupação crescente em saúde pública devido às suas complicações neurológicas graves, como a microcefalia em recém-nascidos e a Síndrome de Guillain-Barré em adultos. Embora a maioria dos casos de infecção seja assintomática ou apresente sintomas leves, a evolução para formas graves da doença tornou claro que é essencial desenvolver métodos rápidos e eficazes de diagnóstico (Méndez; Martin, 2018).

Nesse contexto, a proteína NS1 (Proteína 1 não estrutural) do ZIKV tem se destacado como uma ferramenta importante para o diagnóstico precoce da infecção, uma vez que é produzida em grandes quantidades logo após a infecção (Brasil, 2017).

A proteína NS1 é uma glicoproteína essencial na replicação viral e na modulação do sistema imunológico do hospedeiro, o que a torna um alvo ideal para testes laboratoriais, como aqueles baseados em anticorpos ou ensaios antigênicos. Além disso, a NS1 desempenha um papel importante na patogênese da Zika, ajudando a interferir nas respostas imunes do hospedeiro e, potencialmente, exacerbando a gravidade da doença. Sua detecção em fluidos corporais, como soro e plasma, oferece uma maneira eficaz de identificar a infecção logo nos primeiros dias após a transmissão viral, quando outros testes ainda podem não ser suficientemente sensíveis (Machmouchi *et al.*, 2024).

Entretanto, apesar do potencial diagnóstico da proteína NS1, a sua utilização enfrenta desafios importantes. A semelhança estrutural entre a NS1 do Zika e as proteínas de outros flavivírus, como o dengue e o chikungunya, pode gerar reatividade cruzada, dificultando a distinção entre essas infecções. Esse fenômeno pode levar a diagnósticos errôneos e atrasar o início do tratamento adequado, especialmente em regiões endêmicas onde múltiplos flavivírus estão circulando. Por isso, os resultados dos testes baseados na NS1 devem ser interpretados com cautela, levando em consideração o histórico clínico e epidemiológico do paciente (Campos *et al.*, 2021).

A evolução das técnicas diagnósticas também é crucial para superar essas limitações. Métodos como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que detecta diretamente o material genético do vírus, e os testes ELISA (*Enzyme-Linked*

Immunosorbent Assay), baseados na detecção de anticorpos ou antígenos, são amplamente utilizados, mas cada um tem suas limitações em termos de tempo, custo e/ou acessibilidade. A busca por testes rápidos, de baixo custo e precisos, capazes de detectar a infecção durante a janela de viremia, continua sendo uma prioridade na pesquisa sobre o diagnóstico da Zika. A proteína NS1 tem o potencial de ser uma alternativa promissora, mas ainda precisa de aprimoramentos para otimizar sua acurácia e reduzir as chances de resultados falsos (Chan *et al.*, 2022).

Entender as características biológicas da NS1, como sua interação com células do sistema imunológico e sua associação com componentes do sistema complementar, oferece *insights* importantes para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Estudos recentes sugerem que a NS1 pode desempenhar um papel crucial na indução de danos endoteliais e no aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para as formas mais graves da infecção. Investigar como a proteína NS1 modula a resposta imune pode revelar novas possibilidades para prevenção e tratamento da Zika (Silva *et al.*, 2020).

A implementação de testes baseados na proteína NS1 pode facilitar o diagnóstico precoce da Zika, mas também oferece uma oportunidade para aprofundar o entendimento sobre a patogênese do vírus. No entanto, para que esses testes se tornem amplamente aplicáveis e eficazes, é necessário superar as limitações tecnológicas atuais e desenvolver métodos mais robustos e confiáveis. A busca por soluções inovadoras que integrem diferentes abordagens diagnósticas será fundamental para uma resposta clínica mais eficaz e para o controle da doença (Yu *et al.*, 2021).

Por fim, vale ressaltar que, apesar dos avanços na pesquisa sobre a proteína NS1 e os testes diagnósticos, o monitoramento da epidemia da Zika também depende de medidas preventivas eficazes. O controle da população de mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* além da conscientização pública são essenciais para reduzir a transmissão do vírus. No entanto, enquanto essas estratégias são implementadas, entender os mecanismos moleculares da infecção e ter a capacidade de diagnosticar rapidamente casos suspeitos são aspectos que podem contribuir na redução das consequências nas formas graves da doença, especialmente em regiões mais vulneráveis (Galvão, 2024).

Justifica-se a realização desta pesquisa, visando apresentar informações pertinentes à infecção pelo Zika vírus, como à apresentação dos mecanismos de ação da proteína NS1 e suas implicações no diagnóstico da doença. A análise detalhada das evidências científicas disponíveis permitirá entender melhor como a NS1 contribui para a patogênese do Zika vírus, além de avaliar os avanços nos métodos de detecção da proteína e seus desafios que podem impactar no processo de diagnóstico laboratorial em rotina.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Zika

2.1.1 Epidemiologia da Zika

O vírus Zika foi identificado pela primeira vez na década de 1950, mas somente após os surtos registrados em 2007-2008 e, particularmente, durante a epidemia de 2015-2016 na América Latina e no Caribe, é que obteve destaque internacional. Nesse período, a propagação da doença foi expressiva, com milhões de casos relatados, especialmente no Brasil, que se tornou o epicentro da crise sanitária. Embora a infecção, em sua maioria, se apresente de forma leve ou assintomática, as complicações associadas ao vírus, como a microcefalia em recém-nascidos e a síndrome de Guillain-Barré, emergiram como desafios significativos para a saúde pública (Silva; Gao, 2016).

Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou mais de 1,5 milhão de casos de Zika no Brasil, com uma rápida disseminação para outros países da América Latina, como Colômbia, México e El Salvador. No auge da epidemia, cerca de 200.000 casos suspeitos e 60.000 casos confirmados foram contabilizados no Brasil. No ano seguinte, o Estado da Paraíba notificou 3.656 casos prováveis, com incidência de 91,41 a cada 100 mil habitantes, 03 óbitos confirmados e 74 gestantes foram infectadas com o vírus (Figura 2). (SES-PB, 2025).

Além disso, surtos de Zika ocorreram em diversas outras regiões tropicais e subtropicais, com destaque para a Polinésia Francesa, que em 2013-2014 foi uma das

primeiras localidades a observar a associação entre a infecção e a microcefalia (OMS, 2022).

A disseminação do vírus Zika não se limitou à América Latina. Nos Estados Unidos, por exemplo, casos de transmissão local foram registrados, principalmente na Flórida e no Texas, além de Porto Rico, onde o vetor *Aedes aegypti* é amplamente disseminado. Embora a transmissão local tenha sido limitada, o número de viajantes infectados foi considerável, com registros em outros estados do país (Mocelin *et al.*, 2019).

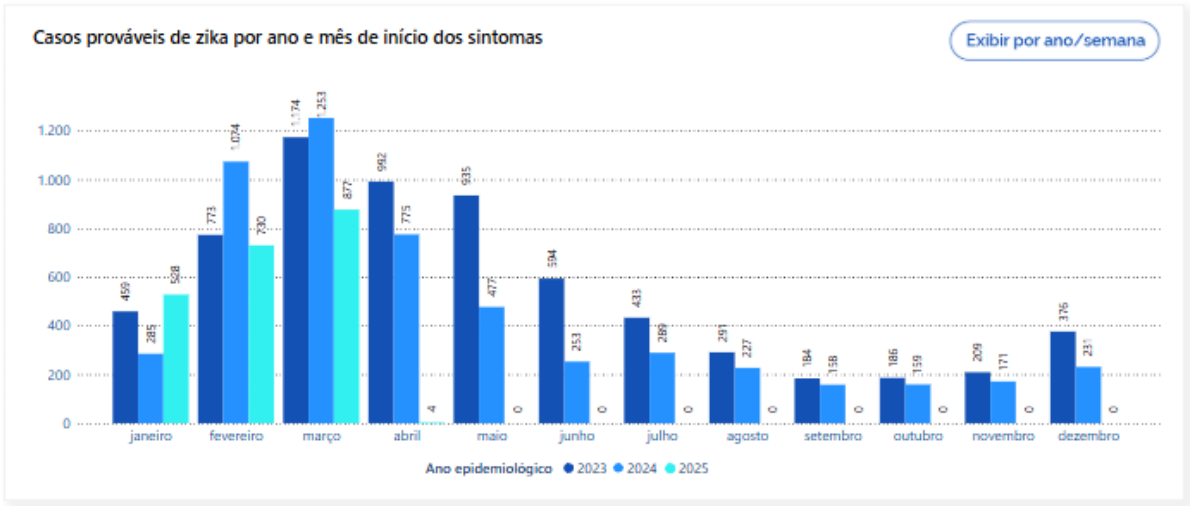
A maioria dos indivíduos infectados pelo vírus Zika apresenta sintomas leves, como febre, erupções cutâneas e dor nas articulações, porém as complicações associadas à infecção são preocupantes. O aumento alarmante de casos de microcefalia no Brasil durante o surto de 2015-2016 gerou grande alerta nas autoridades sanitárias. Antes da epidemia, o número de casos de microcefalia no Brasil era de cerca de 150 por ano, mas em 2015, esse número subiu para mais de 4.000 casos, muitos dos quais com associação comprovada à infecção pelo Zika durante a gestação (Soliman; Lyubchich; Gel, 2020).

Uma relevante informação acerca da infecção foi relacionada com a síndrome de Guillain-Barré (GBS), uma condição neurológica rara e grave que pode levar à paralisia temporária ou permanente. No Brasil, em 2015, mais de 4.000 casos de GBS foram registrados, um número significativamente superior ao habitual, refletindo uma correlação com a epidemia de Zika. O aumento de casos de GBS também foi observado em outros países afetados, como El Salvador, onde cerca de 300 casos foram identificados durante o surto (Oliveira *et al.*, 2024).

Após o pico da epidemia entre 2015 e 2016, o número de casos de Zika diminuiu consideravelmente, o que pode ser atribuído ao controle efetivo do vetor, além do aumento da imunidade nas populações afetadas. No entanto, o risco de novos surtos permanece, especialmente em áreas com infraestrutura de saneamento inadequada e alta concentração de mosquitos *Aedes aegypti*. A OMS e outras autoridades de saúde pública continuam monitorando a evolução da doença, com foco na prevenção da disseminação em áreas endêmicas e na detecção precoce de surtos (Dantas; Tosin; Cunha Junior, 2021).

No ano de 2024, o Brasil notificou 5.337 casos prováveis de Zika, com um coeficiente de incidência de 2,5 por 100 mil habitantes e 01 óbito com destaque para o Rio Grande do Norte com 1.175 casos prováveis e um coeficiente de incidência de 34,1 por 100 mil habitantes. Na Paraíba, foram registrados 100 casos, do quais 65 foram confirmados (Figura 1 e 3) (Brasil, 2025).

Figura 1. Epidemiologia da Zika nos anos de 2023, 2024 e 2025 no Brasil.



Fonte: Adaptado de: Ministério da Saúde - Painéis de monitoramento de Arboviroses, 2025 (Brasil, 2025).

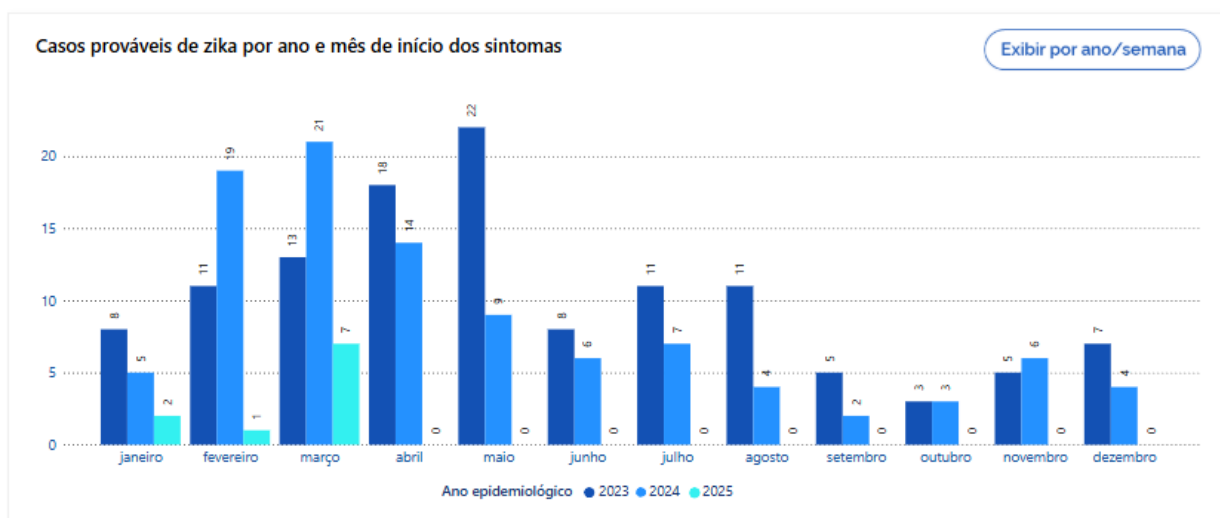
Figura 2. Epidemiologia da Zika no ano de 2023 e 2024 do Estado da Paraíba.





Fonte: Adaptado de: Secretaria do Estado da Paraíba - Painéis de monitoramento de Arboviroses, 2025 (SES-PB, 2025).

Figura 3. Epidemiologia da Zika nos anos de 2023, 2024 e 2025 no Estado da Paraíba.



Fonte: Adaptado de: Ministério da Saúde - Painéis de monitoramento de Arboviroses, 2025 (Brasil, 2025).

2.1.2 Vírus da Zika

O Zika vírus (ZIKV), pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, compartilha parentesco com outros vírus de relevância médica, como o da dengue, ou

chikungunya, o vírus da febre do Nilo e da febre amarela. Como outros flavivírus, o Zika é um vírus de RNA de fita simples, com um genoma de aproximadamente 10.800 nucleotídeos. Sua estrutura é composta por uma cápsula lipídica que envolve proteínas importantes, como a proteína da cápside e a de membrana, que são essenciais para a entrada do vírus nas células hospedeiras.

O ZIKV tem forte afinidade com mosquitos do gênero *Aedes*, em especial *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, que são os principais vetores responsáveis pela transmissão do vírus aos humanos (Boyer *et al.*, 2018).

A maioria das infecções por ZIKV são marcadas por ausência de sintomas ou sintomas leves, como febre baixa, erupções cutâneas, dor nas articulações e conjuntivite, em alguns casos o vírus pode gerar complicações graves. Dentre essas, destacam-se a microcefalia em fetos cujas mães foram infectadas durante a gestação e a síndrome de Guillain-Barré em adultos. O Zika possui uma forte afinidade por células do sistema nervoso central e periférico, o que pode justificar as complicações neurológicas graves que ocorrem, especialmente em crianças, cujos sistemas imunológicos ainda não estão completamente desenvolvidos. A capacidade do ZIKV de atravessar a barreira hematoencefálica e afetar o desenvolvimento cerebral é um dos fatores principais para a gravidade dessas manifestações (Bernardo-Menezes *et al.*, 2022).

O Zika vírus tem capacidade de modular o sistema imunológico do hospedeiro. Estudos demonstram que a infecção por ZIKV pode diminuir a produção de interferons, que são proteínas fundamentais na defesa do corpo contra infecções. Isso sugere que o vírus pode manipular a resposta imunológica para facilitar sua replicação e disseminação, o que dificulta a luta do organismo contra o patógeno e aumenta a virulência em algumas pessoas (OMS, 2025).

O Zika vírus tem semelhanças genéticas com o vírus da dengue, o que torna a diferenciação entre os dois mais difícil, especialmente em áreas endêmicas onde ambos circulam simultaneamente. Essas semelhanças estruturais, especialmente nas proteínas NS1, podem gerar reatividade cruzada, dificultando a interpretação de resultados de exames laboratoriais para diagnóstico. Esse fenômeno também afeta as estratégias de controle e tratamento, uma vez que vacinas e terapias desenvolvidas para a dengue podem não ser eficazes contra o Zika (Huang *et al.*, 2024).

O ciclo do ZIKV está intimamente relacionado ao mosquito vetor. Após a infecção de um mosquito *Aedes*, o vírus se replica nas células do inseto e é transmitido ao ser humano por meio da picada (Figura 4). No hospedeiro humano, o vírus se replica principalmente em linfócitos, monócitos e células endoteliais, facilitando sua disseminação para vários órgãos e tecidos, incluindo o cérebro. Isso é particularmente preocupante em gestantes. Além disso, o ZIKV também pode ser transmitido por vias não vetoriais, como contato sexual e de mãe para filho, o que expande ainda mais as possibilidades de disseminação do vírus (OMS, 2025).

Figura 4. Ciclos de Transmissão do Zika vírus.



Fonte: Adaptado de: Kurscheidt *et al.*, 2019.

2.2 Características e morfologia da proteína não estrutural NS1

A proteína não estrutural NS1 é uma das principais proteínas envolvidas no ciclo de replicação do vírus Zika e na modulação da resposta imunológica do hospedeiro. Ela é altamente conservada entre os flavivírus, como o vírus da dengue, o vírus do Nilo Ocidental e o da febre amarela, o que indica que desempenha um papel crucial para a sobrevivência e disseminação desses vírus. A NS1 é produzida durante a replicação viral e tem diversas funções dentro da célula do hospedeiro, que variam desde auxiliar na replicação do vírus até interferir na resposta imunológica do organismo (Ahmad *et al.*, 2021).

Em termos morfológicos, a NS1 apresenta uma estrutura globular com uma região central rica em aminoácidos hidrofóbicos. Além disso, sofre modificações pós-traducionais, como a glicosilação, que são essenciais para a sua estabilidade e solubilidade. A NS1 é secretada pela célula infectada e circula no plasma sanguíneo tanto como monômero quanto em formas multiméricas, podendo também se ligar à superfície das células infectadas, o que permite que tenha tanto uma função extracelular quanto intracelular (Chew *et al.*, 2024).

Uma das características notáveis da NS1 é sua capacidade de se ligar à matriz extracelular e às membranas celulares, facilitando a interação com as células do sistema imunológico. Esse processo ativa diferentes mecanismos imunes, como a produção de citocinas e a ativação das células endoteliais, contribuindo para a modulação da resposta inflamatória em infecções mais graves. Além disso, essa ligação a células e tecidos pode levar ao aumento da permeabilidade vascular e à formação de lesões nos vasos sanguíneos, características observadas em manifestações clínicas graves (Fisher *et al.*, 2023).

Em relação ao sistema imunológico, a NS1 é um alvo importante na defesa contra o vírus. Durante a infecção, a proteína circula como um antígeno solúvel e pode ser reconhecida por anticorpos neutralizantes, que podem bloquear a replicação viral. Além disso, a NS1 é um biomarcador útil no diagnóstico da infecção, aparecendo no sangue logo após o início dos sintomas, antes que os anticorpos específicos sejam detectados. Isso torna a proteína um alvo importante para o desenvolvimento de testes rápidos e vacinas (Leur *et al.*, 2021).

Apesar de seu papel protetor, a NS1 também pode atuar como um fator de patogenicidade. Sua presença nos vasos sanguíneos está relacionada a distúrbios na permeabilidade vascular e à indução de uma resposta imunológica exacerbada, que pode levar a complicações graves como hemorragias e choque. A capacidade da NS1 de ativar as células endoteliais, alterando a estrutura dos vasos sanguíneos, contribui para a gravidade de algumas infecções por flavivírus, incluindo o ZIKV (Prudencio *et al.*, 2023).

Portanto, a NS1 desempenha um papel ambíguo nas infecções virais, servindo tanto como um mecanismo de defesa do vírus quanto como um fator que favorece a patogênese da doença. Sua complexa estrutura e a habilidade de interagir com diversos

sistemas do corpo humano fazem dela um alvo importante para o desenvolvimento de terapias antivirais e vacinas. O estudo das diferentes formas dessa proteína e sua interação com o sistema imunológico continua sendo essencial para melhorar o diagnóstico e o tratamento das infecções por Zika (Lima *et al.*, 2019).

2.2.1 Estados multiméricos da proteína NS1

A proteína NS1 não se limita no estado de molécula solúvel isolada no sangue; há a possibilidade de formar forma complexos multiméricos que desempenham papéis cruciais no ciclo de vida viral. A formação desses estados multiméricos é um aspecto essencial da biologia da NS1 e tem implicações diretas nas interações com as células do hospedeiro e na eficiência da replicação viral. As formas multiméricas mais comuns da NS1 são o dímero e o hexâmero (Figura 5), e a transição entre essas formas pode afetar a patogenicidade da infecção (Saade *et al.*, 2020).

A forma dimérica da NS1 predomina durante a infecção. Nessa configuração, duas unidades de NS1 se associam para formar um complexo estável que circula no plasma sanguíneo do hospedeiro. Os dímeros de NS1 têm um papel fundamental na interação com o sistema imunológico, estimulando a produção de anticorpos que podem neutralizar o vírus. Além disso, essa forma está relacionada ao aumento da permeabilidade vascular, o que pode resultar em efeitos como aumento da pressão sanguínea nos vasos e desenvolvimento de hemorragias. Esses fenômenos são especialmente observados em infecções graves, como na síndrome do choque, uma complicação potencial da Zika (Xia *et al.*, 2018).

Por outro lado, a forma hexamérica da NS1 é predominante na membrana celular durante a replicação viral. O hexâmero de NS1 é composto por seis unidades da proteína, que se associam de maneira coordenada, formando uma estrutura estável capaz de interagir com as membranas celulares e os componentes do sistema de endossomos. Essa configuração permite que a NS1 desempenhe um papel nos processos intracelulares essenciais para a replicação do vírus dentro das células do hospedeiro. Durante a replicação, a NS1, na forma de hexâmero, interage com a maquinaria celular

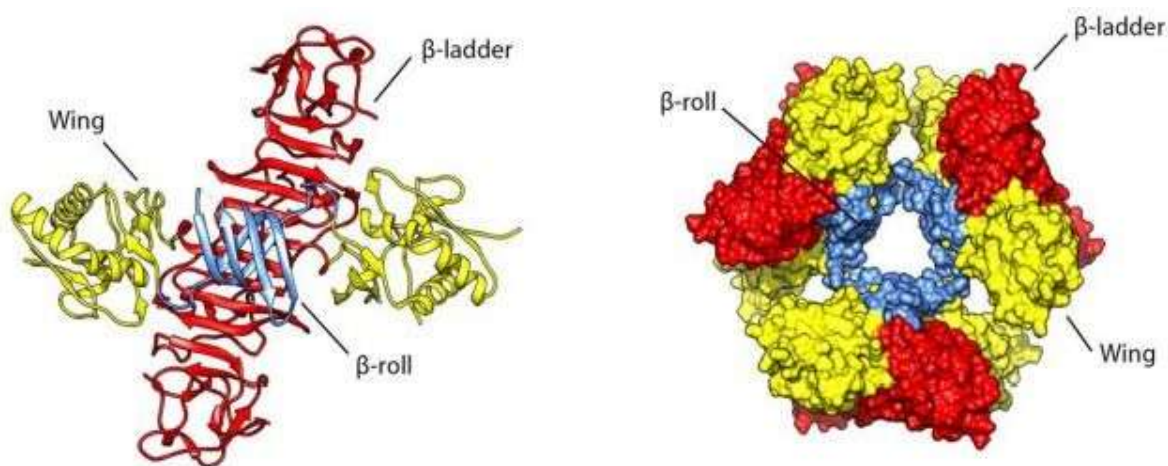
responsável pela tradução do RNA viral, facilitando a produção de novos vírions (Rastogi; Sharma; Singh, 2016).

Além da sua função na replicação viral, a forma hexâmera também está envolvida na modulação da resposta imunológica. Sua interação com as células do sistema imunológico pode resultar em uma resposta inflamatória, aumentando a quantidade de citocinas no local da infecção. Isso pode contribuir para sintomas típicos da infecção por Zika, como erupções cutâneas e dor nas articulações, além de complicações mais graves, como a síndrome de Guillain-Barré (Elsen; Quek; Luo, 2021).

Apesar das formas diméricas e hexaméricas sejam as mais comuns, a NS1 também pode existir em outras formas multiméricas, embora essas sejam menos frequentes. Essas variações estruturais podem ter funcionalidades distintas, dependendo das condições específicas da infecção, e a capacidade da proteína de mudar sua conformação pode influenciar diretamente a patogênese da doença. Em estudos laboratoriais, observou-se que a variação nos estados multiméricos da NS1 está relacionada a estratégias de evasão imunológica, como a capacidade de escapar da detecção pelo sistema imunológico do hospedeiro (Zhao *et al.*, 2021)

Dessa forma, a NS1 representa uma área de pesquisa promissora para o desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais. Compreender as diferentes formas que a NS1 pode assumir durante a infecção é fundamental para entender seu papel na doença e para criar tratamentos que possam prevenir ou mitigar os efeitos da infecção pelo Zika. Investigar como os diferentes estados multiméricos da NS1 influenciam a resposta imunológica e a replicação viral pode abrir caminho para novas estratégias de intervenção terapêutica (Tamura *et al.*, 2022).

Figura 5. Representação esquemática do dímero NS1 (à esquerda) e do hexâmero NS1 (à direita).



Fonte: Scaturro *et al.*, 2015.

2.3 Imunopatogênese da Zika

A imunopatogênese da Zika é fundamental para entender como o sistema imunológico do hospedeiro responde à infecção e como essa resposta pode, em algumas situações, contribuir para a gravidade da doença. O Zika vírus pode desencadear reações imunes que variam de leves à graves, dependendo da saúde do indivíduo e de fatores genéticos. (Culshaw; Mongkolsapaya; Screaton, 2018).

O sistema imunológico responde ao ZIKV por meio da produção de anticorpos e células T, que reconhecem e neutralizam o vírus. Os anticorpos contra a proteína NS1 e a glicoproteína da cápside viral são essenciais para a proteção contra infecções subsequentes. No entanto, essa resposta pode ser inadequada ou até prejudicial em algumas circunstâncias. Em casos mais graves, a resposta imunológica pode se tornar exacerbada, aumentando a permeabilidade vascular e provocando lesões nos tecidos, especialmente nos vasos sanguíneos. Isso pode levar à vasculite, uma condição

caracterizada pela inflamação dos vasos sanguíneos e pelo aumento da permeabilidade, resultando em sangramentos e choque (Giraldo; Gonzalez-Orozco; Rajsbaum, 2023).

Um fenômeno importante na imunopatogênese do Zika é o aprimoramento dependente de anticorpos (ADE). Esse fenômeno ocorre quando anticorpos gerados por uma infecção anterior com outro flavivírus, como o da dengue, aumentam a replicação do Zika em vez de protegê-lo. A interação entre os anticorpos de uma infecção prévia e o vírus Zika pode desencadear uma resposta imunológica desregulada, agravando os sintomas da doença. Esse fenômeno é particularmente preocupante em regiões endêmicas, onde a co-circulação de flavivírus aumenta a probabilidade de infecções múltiplas (Bhardwaj *et al.*, 2021).

A resposta imunológica também pode ser influenciada por respostas inflamatórias exacerbadas, mediadas por citocinas. Em infecções mais graves, a produção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa, pode ser aumentada, contribuindo para o aumento da permeabilidade vascular e o desenvolvimento de edema. Isso pode explicar por que algumas infecções por Zika evoluem para formas graves da doença, como síndrome de choque e hemorragias (Yau *et al.*, 2021).

A patogênese do Zika vírus também está intimamente relacionada à capacidade do vírus de evadir a detecção do sistema imune. O Zika possui mecanismos que permitem escapar de respostas imunes iniciais, como a interferência com a resposta de interferon, uma linha de defesa crucial contra infecções virais. Isso permite que o vírus se multiplique rapidamente e se espalhe pelo corpo do hospedeiro antes que a resposta imunológica consiga controlá-lo adequadamente (Ferraris; Yssel; Missé, 2019).

Compreender a imunopatogênese da Zika é essencial para o desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais. Identificar as vias de evasão imunológica e as condições que levam a respostas imunes exacerbadas pode ajudar a criar intervenções mais eficazes para prevenir ou tratar infecções graves por Zika (Giraldo; Gonzalez-Orozco; Rajsbaum, 2023).

2.4 Aspectos clínicos da Zika

Os aspectos clínicos da infecção pelo vírus Zika apresentam uma grande variação entre os indivíduos. Na maioria dos casos, a infecção é leve ou até assintomática, com sintomas típicos de uma infecção viral, como febre baixa, erupções cutâneas, dor nas articulações, conjuntivite e dor muscular. Esses sintomas geralmente têm duração entre 2 e 7 dias e não resultam em complicações graves. A infecção por Zika é frequentemente autolimitada, desaparecendo por conta própria sem a necessidade de tratamento intensivo (Pielnaa *et al.*, 2020).

No entanto, em alguns casos, a infecção por Zika vírus pode levar a complicações mais graves, especialmente em mulheres grávidas. O principal risco associado à infecção durante a gestação é o desenvolvimento de microcefalia nos recém-nascidos. A microcefalia é uma condição neurológica grave, na qual o cérebro do bebê não se desenvolve adequadamente, resultando em uma cabeça anormalmente pequena. O primeiro trimestre da gravidez é particularmente crítico, pois é quando o sistema nervoso fetal se desenvolve de forma intensa e é mais suscetível aos danos causados pelo vírus (Mwaliko *et al.*, 2021).

A Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba definiu um protocolo que tem como objetivo orientar profissionais de saúde na investigação e acompanhamento de casos de microcefalia relacionados à infecção pelo vírus Zika. Esse documento adapta diretrizes nacionais para a realidade local, estabelecendo critérios para diagnóstico, monitoramento e notificação dos casos. Além disso, define fluxos de atendimento e exames necessários para confirmação da infecção (Figura 6). (SES-PB, 2015).

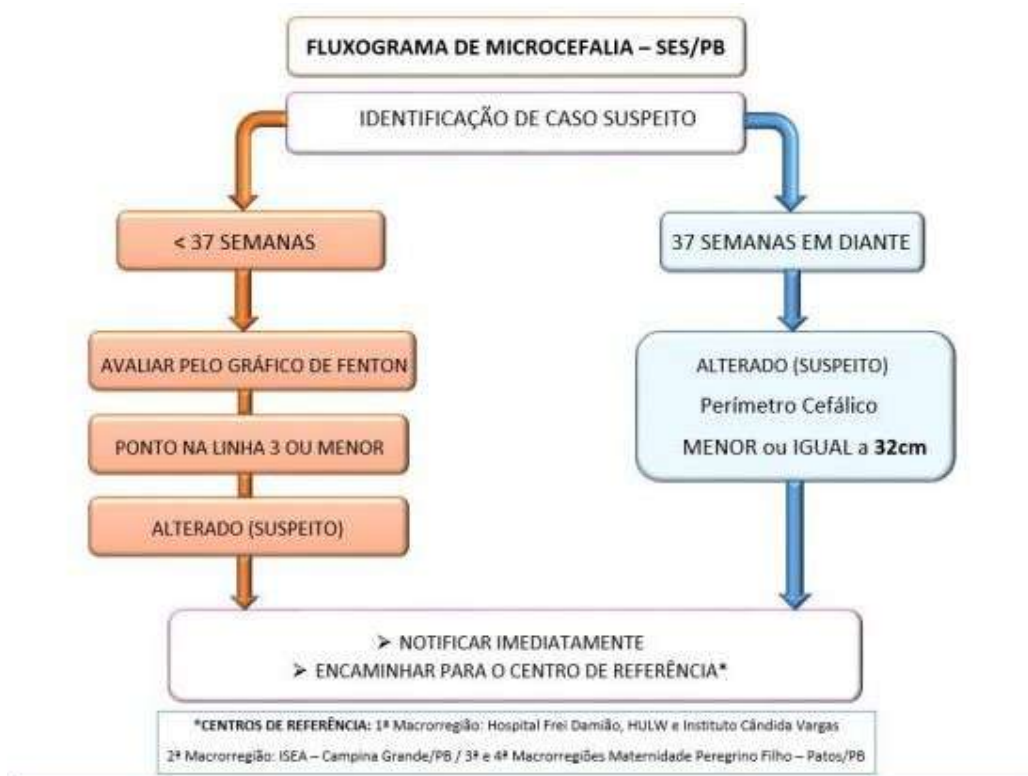
A infecção por Zika também pode estar relacionada a outras anomalias neurológicas em bebês, como atrasos no desenvolvimento motor e cognitivo, convulsões e deficiência intelectual. Estudos indicam que o vírus pode afetar diretamente as células nervosas do feto, danificando o sistema nervoso central. Esses efeitos levantam preocupações sobre as consequências a longo prazo para as crianças nascidas de mães infectadas durante a gestação (Bhardwaj *et al.*, 2021).

Além dos efeitos no feto, a infecção por Zika vírus tem sido associada à Síndrome de Guillain-Barré, uma condição rara e potencialmente fatal, na qual o sistema

imunológico ataca os nervos periféricos. Esse distúrbio neurológico é caracterizado por fraqueza muscular e paralisia, podendo evoluir para insuficiência respiratória em casos graves. A síndrome de Guillain-Barré foi observada com maior frequência em adultos infectados pelo ZIKV, e a relação entre o vírus e essa condição continua sendo objeto de intensa pesquisa (Komarasamy *et al.*, 2022).

Ainda que a infecção por Zika vírus tenha uma natureza em grande parte assintomática ou leve em adultos, ela pode ter um impacto clínico significativo em grupos vulneráveis, como mulheres grávidas e pessoas com sistemas imunes comprometidos. O desenvolvimento de tratamentos eficazes e vacinas contra o Zika é crucial para reduzir os riscos associados a essas complicações graves e proteger tanto as gestantes quanto às populações de risco (Sá-Guimarães; Moreira, 2022).

Figura 6. Protocolo de investigação de microcefalia no Estado da Paraíba.



Fonte: SES-PB, 2025.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Apresentar uma revisão de literatura sobre a importância da proteína NS1 e suas implicações no diagnóstico da infecção.

3.2 Objetivos específicos

Descrever a interação da proteína NS1 com o sistema imunológico do hospedeiro.

Apresentar os métodos diagnósticos baseados na detecção da proteína NS1.

Destacar as limitações e desafios do uso da proteína NS1 no diagnóstico da infecção por Zika.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo e local de estudo

A revisão bibliográfica da literatura permitiu a síntese de múltiplos estudos, proporcionando uma compreensão abrangente sobre a análise da proteína NS1 do vírus da Zika, seus desafios e implicações no diagnóstico. Este estudo foi conduzido através de uma revisão integrativa da literatura científica publicada em bases de dados reconhecidas. O local de estudo compreendeu a pesquisa em bases de dados *online*, incluindo a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que tem as bases indexadas da: MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Pubmed e SciELO.

4.2 Estratégias de busca

A estratégia de busca foi realizada utilizando descritores controlados e não controlados, alinhados com os termos indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Os descritores utilizados incluíram termos como "Zika virus", "NS1 protein", "diagnosis", "serological tests", "molecular methods" e

"challenges". Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025, em português e inglês, que se encontravam disponíveis na íntegra. Sendo excluídos aqueles que estavam duplicados.

4.3 Instrumentos

Para a coleta e análise dos dados, foi utilizado um instrumento padronizado contendo informações como título do estudo, autores, ano de publicação, objetivos, metodologia, principais achados e conclusões. Este instrumento facilitou a organização das informações e a categorização dos estudos selecionados, permitindo uma análise comparativa entre os achados das diferentes pesquisas.

4.4 Procedimentos

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, categorizando os principais desafios e protocolos encontrados na literatura. Para garantir a validade e confiabilidade dos achados, foram priorizados estudos com maior nível de evidência.

Foi elaborado três estratégias de buscas para poder encontrar os artigos desta revisão, no quadro 1 estão expostas as estratégias de buscas utilizadas.

Quadro 1. Estratégias de buscas.

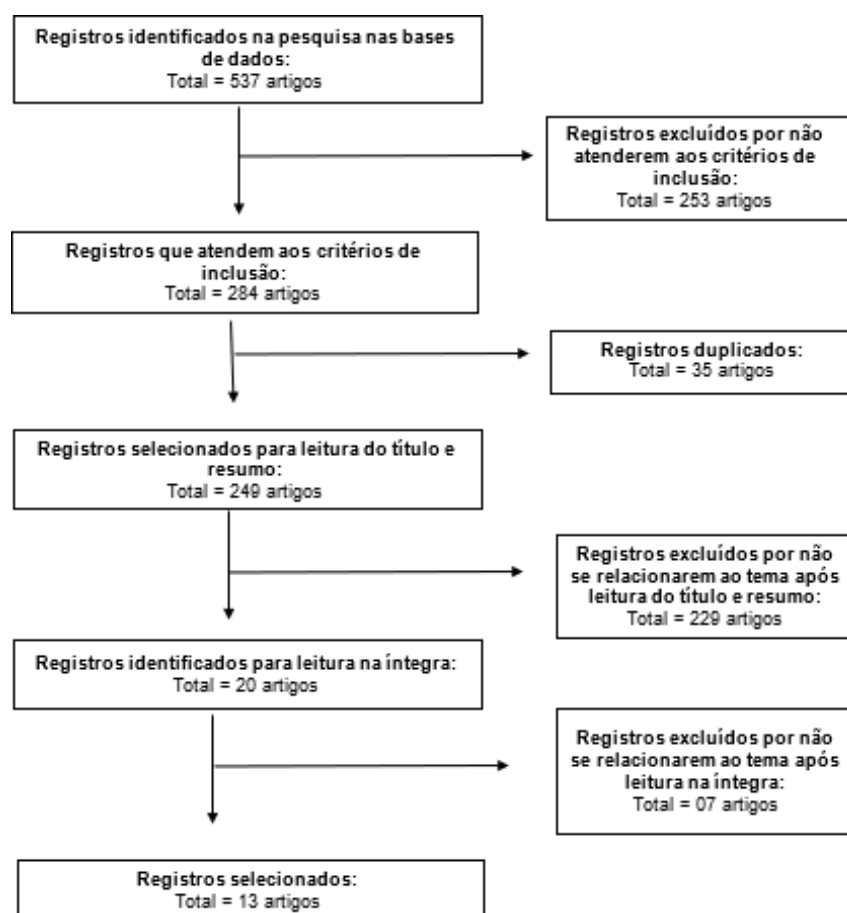
Base de Dados	Estratégia	Quantidade inicial de artigos encontrados
BVS	(Zika virus) AND (NS1 protein) AND (diagnosis) OR (serological tests) OR (molecular methods)	366
Pubmed	(Zika virus) AND (NS1 protein) AND (diagnosis)	169
SciELO	(Zika virus) AND (NS1 protein) AND (diagnosis) OR (serological tests) OR (molecular methods)	2

Fonte: Autora, 2025.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados com a aplicação dos descritores, encontrou-se 537 artigos. Com o uso dos filtros dos critérios de inclusão, foram incluídos 284 estudos, contudo, deste total 35 estavam duplicados, restando 249 artigos para serem lidos os títulos e resumos, após a leitura restaram 20 artigos, dentre eles 13 contemplavam o objetivo desta pesquisa após a leitura na íntegra. Na figura 7 observa-se o fluxograma da seleção dos artigos.

Figura 7. Fluxograma de seleção dos artigos para a presente revisão integrativa.



Fonte: Autora, 2025.

No Quadro 2 estão expostas as informações extraídas dos artigos, com título, objetivo e principais resultados, em que foi visto que na literatura mostra diversos tipos de tratamento, em que os artigos encontrados são bem recentes.

Quadro 2 - Síntese de artigos da amostra conforme autores, ano de publicação, título, objetivo e principais resultados. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2025. (n = 13).

Cod.	Autores/Ano	Título	Objetivo	Principais resultados
A1	Morales <i>et al.</i> (2024)	Development of a quantitative NS1 antigen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Zika virus detection using a novel virus-specific mAb	Investigar a dinâmica de expressão e secreção deste antígeno em linhagens celulares humanas e de mosquitos e abordar sua aplicabilidade como um marcador diagnóstico de infecção aguda.	Embora detectáveis em sobrenadantes de cultura, concentrações mais altas de NS1 foram predominantemente associadas a células.

A2	Delfin-Riela <i>et al.</i> (2023)	Nanobody- Based Blocking of Binding ELISA for the Detection of Anti-NS1 Zika- Virus-Specific Antibodies in Convalescent Patients	Realizar um arranjo adequado desses nanocorpos para desenvolver um novo ensaio sorológico.	Utilizando o ensaio de bloqueio de ligação desenvolvido, foi possível discriminar entre anticorpos específicos para Zika e anticorpos de reação cruzada em amostras de soro de infecções por Zika e outros flavivírus.
A3	Prudencio <i>et al.</i> (2023)	Identification of Zika Virus NS1- Derived Peptides with Potential Applications in Serological Tests	Obter ferramentas para o desenvolvimento de testes sorológicos aprimorados para a detecção da infecção por ZIKV	A disponibilidade dessas ferramentas abre perspectivas para o desenvolvimento de testes sorológicos baseados em NS1 com sensibilidade aprimorada em relação a outros flavivírus.

A4	Almeida <i>et al.</i> (2022)	DNA aptamer selection and construction of an aptasensor based on graphene FETs for Zika virus NS1 protein detection	Obter aptâmeros de DNA para a proteína NS1 do ZIKV.	Esses resultados apontam para a aplicabilidade de biossensores baseados no aptâmero ZIKV60 para o diagnóstico diferencial do vírus Zika.
A5	Beddingfield <i>et al.</i> (2021)	Zika Virus Non-Structural Protein 1 Antigen-Capture Immunoassay	Descrever o desenvolvimento de um ensaio de diagnóstico de captura de NS1 que utiliza anticorpos policlonais purificados por afinidade	Os anticorpos policlonais de cabra para a variante NS1 do ZIKV foram purificados por afinidade para remover os anticorpos que se ligam à proteína NS1 intimamente relacionada do DENV
A6	Roldán; Cassola; Castillo (2021)	Development of a novel NS1 competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the early detection	Obter anticorpos monoclonais (mAbs) contra a proteína não estrutural 1 (ZNS1) monomérica	Um icELISA confiável baseado em 1F5 que constitui uma ferramenta de diagnóstico promissora para estratégias de controle e prevenção

		of Zika virus infection	desnaturada do ZIKV	da propagação do ZIKV
A7	Yap <i>et al.</i> (2021)	Engineered NS1 for Sensitive, Specific Zika Virus Diagnosis from Patient Serology	Desenvolver testes sorológicos específicos que pudessem diferenciar infecções por ZIKV de DENV por meio da engenharia da proteína não estrutural 1 (NS1) do ZIKV.	Embora os testes sorológicos tenham sido geralmente menos sensíveis com amostras agudas, os anticorpos ZIKV NS1 foram capazes de complementar os testes sorológicos para atingir maior sensibilidade na detecção de infecções precoces.

A8	Lustig <i>et al.</i> (2020)	Screening and exclusion of Zika virus infection in travellers by an NS1-based ELISA and qRT-PCR	Avaliar a capacidade do ELISA baseado em NS1 de excluir a infecção pelo ZIKV e servir como uma ferramenta de triagem de primeira linha para viajantes.	O ELISA baseado em NS1 e o RT-PCR em sangue total são altamente confiáveis para identificação de casos negativos e positivos para ZIKV, respectivamente.
A9	Wang <i>et al.</i> (2020)	Evaluation of a Universal and Supersensitive NS1-Based Luciferase Immunosorbent Assay to Detect Zika Virus-Specific IgG	Adotar uma nova plataforma chamada ensaio imunossorvente de luciferase (LISA) para a detecção ultrasensível de infecção por ZIKV usando a proteína NS1 do ZIKV como antígeno	Como uma plataforma de detecção de alto rendimento, pode ser útil para estudos epidemiológicos sorológicos em larga escala de infecção por ZIKV.

A10	Jääskeläinen et al. (2019)	Validation of serological and molecular methods for diagnosis of zika virus infections	Validar métodos sorológicos e moleculares para diagnosticar a infecção por ZIKV .	O ensaio ZIKV RT-qPCR demonstrou ser específico e sensível (um genoma por reação) e adequado para uso diagnóstico de rotina utilizando extração automatizada de ácido nucleico.
A11	Sherman et al. (2019)	Zika virus replication and cytopathic effects in liver cells	Caracterizar a replicação do ZIKV em linhagens celulares derivadas de hepatócitos.	As linhas celulares derivadas de hepatócitos são permissivas para a replicação do ZIKV e produzem um efeito citopático evidente consistente com o desenvolvimento de uma hepatite viral aguda.

A12	Tedder <i>et al.</i> (2019)	Modulated Zika virus NS1 conjugate offers advantages for accurate detection of Zika virus specific antibody in double antigen binding and Ig capture enzyme immunoassays	Descrever o desempenho desses ensaios e a nova abordagem para extinguir a reatividade não específica em face de anticorpos para vírus da zika	Continua havendo uma necessidade clara de melhores ferramentas sorológicas para ZKV para fins diagnósticos e epidemiológicos
A13	Warnecke <i>et al.</i> (2019)	Added value of IgA antibodies against Zika virus non-structural protein 1 in the diagnosis of acute Zika virus infections	Examinar a prevalência e a cinética dos anticorpos IgA, IgG e IgM do ZIKV no estágio virêmico inicial e agudo de casos de ZIKV confirmados por RT-PCR	Em pontos de tempo após a PCR pode detectar o vírus, a determinação de IgA anti-ZIKV NS1 pode melhorar a precisão no diagnóstico de infecção aguda por ZIKV em regiões endêmicas.

Legenda: A sigla “A” seguida de numeração (A1 a A13) refere-se aos artigos seleccionados e analisados neste estudo, conforme listagem no quadro. As referências completas encontram-se listadas ao final do trabalho, em ordem alfabética.

5.1 Importância da proteína NS1 no complexo de replicação viral

A NS1 é uma glicoproteína essencial no ciclo de replicação dos flavivírus, como o vírus Zika. Após a infecção, o marcador é rapidamente produzida nas células hospedeiras

e participa de vários processos importantes para garantir uma replicação viral eficiente. Ao contrário das proteínas estruturais, que formam a partícula viral, a NS1 tem funções tanto dentro quanto fora da célula, ajudando na organização e no funcionamento do complexo de replicação viral. Ela é encontrada principalmente no retículo endoplasmático, onde interage com outras proteínas virais e componentes da célula hospedeira (Roldán; Cassola; Castillo, 2021).

A principal função da NS1 no ciclo replicativo do Zika é manter e estabilizar o complexo de replicação, que é formado por proteínas virais e fatores celulares trabalhando juntos para a síntese do RNA viral. A NS1 facilita a formação de membranas associadas à replicação, criando um ambiente adequado para a produção do genoma viral. Além disso, ela interage diretamente com a RNA polimerase dependente de RNA (NS5), o que ajuda a potencializar a replicação viral (Morales *et al.*, 2024).

Outro aspecto importante da NS1 é a sua participação no transporte intracelular do RNA viral. Estudos mostram que a proteína auxilia no deslocamento dos genomas recém-replicados para as áreas onde serão encapsulados e liberados como novos virions. Essa função é fundamental para a continuidade do ciclo infeccioso e para a disseminação do vírus no corpo. A NS1 também pode afetar a expressão de proteínas celulares para favorecer a replicação do vírus e impedir respostas antivirais rápidas (Beddingfield *et al.*, 2021).

Destaca-se também a concentração da NS1 na forma secretada, circulando no sangue de pessoas infectadas. A NS1 extracelular tem sido associada à modulação da resposta imune e à facilitação da infecção de novas células. Por isso, ela se torna um alvo importante tanto para estudos sobre como o vírus causa a doença quanto para o desenvolvimento de métodos diagnósticos. A presença de NS1 no sangue de pacientes infectados pode ser usada como um biomarcador precoce para identificar a infecção por flavivírus (Wang *et al.*, 2020).

A multifuncionalidade da NS1 a torna um elemento chave na biologia do vírus Zika. Sua participação no complexo de replicação viral e interação com componentes celulares é fundamental para a persistência do vírus no organismo. Pesquisas continuam a explorar a possibilidade de usar a NS1 como um alvo terapêutico, buscando formas de inibir sua função e, assim, reduzir a replicação viral (Jääskeläinen *et al.*, 2019).

Assim, o papel da proteína NS1 é de componente crucial no ciclo replicativo do vírus Zika. Sua atuação na formação do complexo de replicação, no transporte do RNA viral e na modulação da resposta imune a torna um alvo valioso para novas estratégias antivirais. Compreender melhor suas funções pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e diagnósticas (Yap *et al.*, 2021).

5.2 A proteína NS1 interage com componentes do sistema imune

A proteína NS1 desempenha um papel marcante na interação do vírus Zika com o sistema imunológico do hospedeiro. Sua forma extracelular permite que ela modifique a resposta imune, influenciando diversas vias de defesa do organismo. Um dos mecanismos mais investigados é a capacidade da NS1 de inibir a ativação do sistema complemento, que é uma das primeiras linhas de defesa da imunidade inata (Beddingfield *et al.*, 2021).

A inibição ocorre por meio da interação da NS1 com proteínas reguladoras do complemento, impedindo a formação de complexos de ataque à membrana, o que protege as células infectadas da lise causada por essa via do sistema imune. Com isso, o vírus Zika consegue escapar da resposta imune inicial, o que favorece a sua replicação no corpo (Sherman *et al.*, 2019).

Além de bloquear a ativação do complemento, a NS1 também influencia a resposta inflamatória do hospedeiro. Ela pode induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , o que resulta em um estado inflamatório generalizado. Esse efeito pode estar relacionado às complicações neurológicas associadas à infecção pelo Zika, como a síndrome de Guillain-Barré (Delfin-Riela *et al.*, 2023).

Um aspecto relevante da NS1 é a geração de respostas imunes, a partir da interação com o sistema imunológico é sua capacidade de induzir respostas autoimunes. Alguns estudos indicam que a NS1 possui semelhanças estruturais com proteínas do próprio hospedeiro, o que pode levar à ativação de respostas imunológicas cruzadas. Isso pode causar danos a tecidos não infectados e contribuir para o desenvolvimento de manifestações autoimunes associadas à infecção (Prudencio *et al.*, 2023).

Além disso, a NS1 também modula a resposta das células imunes adaptativas, afetando a ativação dos linfócitos T e B e impactando a produção de anticorpos contra o vírus Zika. A presença contínua de NS1 na corrente sanguínea pode dificultar a eliminação do vírus, comprometendo a formação de uma resposta imunológica eficiente (Morales *et al.*, 2024).

Por essas razões, a NS1 é considerada um dos principais fatores de virulência do vírus Zika. Sua capacidade de evadir a resposta imune e de promover a inflamação faz dela um alvo importante para o desenvolvimento de novas terapias. O bloqueio da função da NS1 poderia ajudar a limitar a disseminação viral e reduzir os danos imunopatológicos causados pela infecção (Warnecke *et al.*, 2019).

5.3 Métodos diagnósticos na detecção da proteína NS1

A detecção da proteína NS1 tem se mostrado uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce de infecções por flavivírus, como o vírus Zika. A presença da NS1 no sangue dos pacientes nos primeiros dias de infecção possibilita sua identificação antes que o organismo desenvolva anticorpos, o que torna esse teste uma vantagem em relação aos métodos sorológicos tradicionais (Lustig *et al.*, 2020).

O teste mais recomendado para detectar a NS1 é o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Esse método emprega anticorpos específicos para capturar a proteína NS1 presente na amostra do paciente, gerando uma reação colorimétrica cuja intensidade é proporcional à concentração da proteína. O ELISA possui uma sensibilidade superior a 87% e uma especificidade superior a 97%, tornando-se uma ferramenta importante para a triagem de infecções agudas (Roldán; Cassola; Castillo, 2021).

Os métodos imunocromatográficos, são opções de detecção da NS1. Esses testes funcionam de maneira semelhante, utilizando anticorpos para capturar a proteína, mas oferecem resultados em poucos minutos, o que facilita o diagnóstico, especialmente em locais com recursos laboratoriais limitados (Wang *et al.*, 2020).

A RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa) pode ser utilizada junto com a detecção de NS1 para melhorar a precisão do diagnóstico. Enquanto a RT-PCR detecta diretamente o RNA viral, a identificação da NS1 confirma a

presença da proteína viral circulante, complementando os resultados (Warnecke *et al.*, 2019).

Entretanto, os testes baseados na NS1 têm algumas limitações, como reações cruzadas com outros flavivírus, como o da dengue. Isso pode gerar falsos positivos, o que dificulta a diferenciação entre as infecções por Zika e dengue, especialmente em áreas endêmicas.

Apesar dessas limitações, a NS1 continua sendo um marcador diagnóstico importante. Pesquisas em andamento buscam aprimorar esses testes, aumentando sua especificidade e sensibilidade, o que tornará a detecção da NS1 ainda mais eficaz no diagnóstico da infecção pelo vírus Zika (Tedder *et al.*, 2019).

5.4 Limitações e desafios do uso da proteína NS1 no diagnóstico da infecção por Zika

O uso da proteína NS1 como biomarcador no diagnóstico da infecção pelo vírus Zika apresenta uma série de limitações e desafios. Embora seja uma ferramenta promissora para a detecção precoce da infecção, sua confiabilidade diagnóstica pode ser comprometida por fatores como a variação nos níveis de NS1 no sangue, a ocorrência de reações cruzadas com outros flavivírus e a janela limitada de detecção. Esses fatores dificultam a adoção da NS1 como um método diagnóstico definitivo para o Zika vírus (Tedder *et al.*, 2019).

Um dos principais desafios está na curta duração da detecção da NS1 no sangue dos pacientes. A proteína é mais abundante nos primeiros dias de infecção, geralmente entre o primeiro e o sétimo dia após o início dos sintomas. Após esse período, os níveis de NS1 diminuem rapidamente, tornando a detecção menos eficiente. Isso significa que pacientes que buscam atendimento após a fase aguda da infecção podem apresentar resultados falso-negativos, dificultando um diagnóstico preciso (Wang *et al.*, 2020).

Um outro problema relevante é a reação cruzada da NS1 com outros flavivírus, especialmente o vírus da dengue. Como o Zika e a dengue possuem uma alta similaridade genética e estrutural, os testes para detecção de NS1 podem identificar erroneamente a proteína NS1 de um vírus diferente. Essa reatividade cruzada pode levar

a diagnósticos imprecisos, confundindo infecções por Zika com casos de dengue e vice-versa. Esse fator é particularmente preocupante em regiões endêmicas para múltiplos flavivírus, onde a coinfecção ou infecções sequenciais são comuns (Almeida *et al.*, 2022).

Além disso, a variação nos níveis de NS1 entre diferentes cepas do vírus Zika e entre diferentes hospedeiros também pode comprometer a precisão dos testes. Algumas linhagens virais podem produzir quantidades menores de NS1, reduzindo a sensibilidade do teste diagnóstico. Fatores individuais, como a resposta imune do paciente e a presença de anticorpos pré-existentes contra flavivírus, também podem influenciar a detecção de NS1, gerando variações nos resultados dos exames (Prudencio *et al.*, 2023).

A necessidade de testes mais específicos e sensíveis é outro desafio para o uso da NS1 no diagnóstico do Zika. Embora testes como ELISA e imunocromatografia sejam amplamente usados, eles ainda apresentam limitações na diferenciação entre infecções recentes e passadas. Além disso, a variabilidade na qualidade dos kits diagnósticos disponíveis no mercado pode impactar a confiabilidade dos resultados, destacando a necessidade de aprimorar a padronização dos ensaios (Yap *et al.*, 2021).

A implementação desses testes em áreas com infraestrutura limitada também continua sendo um obstáculo. O diagnóstico baseado na NS1 requer equipamentos laboratoriais específicos e insumos adequados, o que pode dificultar sua aplicação em regiões com recursos escassos. Para melhorar a acessibilidade, é necessário o desenvolvimento de testes rápidos e de baixo custo, que possam ser realizados em locais remotos, sem a necessidade de infraestrutura laboratorial sofisticada (Tedder *et al.*, 2019).

Diante dessas limitações e desafios, o uso da NS1 como biomarcador para a infecção por Zika ainda demanda aperfeiçoamento, apesar da excelente contribuição atual. Estratégias como o desenvolvimento de testes mais específicos, a combinação da NS1 com outros biomarcadores e o aprimoramento das metodologias diagnósticas são fundamentais para aumentar a eficácia dos testes e garantir diagnósticos mais precisos e acessíveis (Jääskeläinen *et al.*, 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proteína NS1 desempenha um papel essencial no ciclo replicativo do vírus Zika e tem sido amplamente investigada como biomarcador para o diagnóstico precoce da infecção. No entanto, seu uso apresenta desafios consideráveis, como a curta janela de detecção, a variação na expressão entre diferentes cepas virais e o percentual significativo de reatividade cruzada em determinadas situações com outros flavivírus, como o da dengue. Esses fatores comprometem a precisão dos testes diagnósticos e tornam difícil distinguir entre infecções virais, especialmente em áreas endêmicas.

Para enfrentar esses obstáculos, é necessário o desenvolvimento de testes mais sensíveis e específicos, capazes de reduzir tanto os resultados falsos positivos quanto os negativos. A combinação da detecção de NS1 com outros métodos diagnósticos, como RT-PCR e testes sorológicos, pode aumentar a confiabilidade do diagnóstico. Além disso, a elaboração de testes rápidos e acessíveis, particularmente em regiões com infraestrutura limitada, é crucial para um monitoramento mais eficaz da infecção e a contenção de surtos.

Embora a NS1 continue sendo um alvo promissor para diagnóstico e pesquisa, sua aplicação clínica requer aprimoramentos. Avanços na compreensão da interação da NS1 com o sistema imunológico podem abrir portas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e vacinais. O aperfeiçoamento dos testes diagnósticos, aliado a medidas eficazes de controle epidemiológico, será fundamental para melhorar a detecção do ZIKV e reduzir o impacto da doença na saúde pública.

REFERÊNCIAS

AHMAD, N. *et al.* Structural insights into the Zika virus NS1 protein inhibition using a computational approach. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 39, n. 8, p. 3004-3011, 2021.

ALMEIDA, N. B. F. *et al.* DNA aptamer selection and construction of an aptasensor based on graphene FETs for Zika virus NS1 protein detection. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 13, p. 873-881, 2022.

BEDDINGFIELD, B. J. *et al.* Zika virus non-structural protein 1 antigen-capture immunoassay. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1771, 2021.

BERNARDO-MENEZES, L.C. *et al.* An overview of Zika virus genotypes and their infectivity. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, 2022.

BHARDWAJ, U. *et al.* Gist of Zika Virus pathogenesis. **Virology**, v. 560, p. 86-95, ago. 2021.

BHARDWAJ, U. *et al.* Gist of Zika Virus pathogenesis. **Virology**, v. 560, p. 86-95, ago. 2021.

BOYER, S. *et al.* An overview of mosquito vectors of Zika virus. **Microbes and Infection**, v. 20, n. 11-12, p. 646-660, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento das Arboviroses**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-egypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 02 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

CAMPOS, D. M.O. *et al.* Avanços sobre o Zika vírus pós-pandemia: uma revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31, e-31208, 2021.

CHAN, K. R. *et al.* Serological crossreactivity among common flaviviruses. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 975398, 2022.

CHEW, B. L. A. *et al.* Structural biology of flavivirus NS1 protein and its antibody complexes. **Antiviral Research**, v. 227, jul. 2024.

CULSHAW, A.; MONGKOLSAPAYA, J.; SCREATON, G. The immunology of Zika Virus. **F1000Research**, v. 7, p. 203, 2018.

DANTAS, E.; TOSIN, M; CUNHA JUNIOR, A. Calibration of a SEIR-SEI epidemic model to describe the Zika virus outbreak in Brazil. **Applied Mathematics and Computation**, v. 338, p. 249-259, 2021.

DELFIN-RIELA, T. *et al.* Nanobody-based blocking of binding ELISA for the detection of anti-NS1 Zika-virus-specific antibodies in convalescent patients. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 1, p. 55, 2023.

FERRARIS, P.; YSSEL, H.; MISSÉ, D. Zika virus infection: an update. **Microbes and Infection**, v. 21, n. 8-9, p. 353-360, 2019.

FISHER, R. *et al.* The Role of NS1 Protein in the Diagnosis of Flavivirus Infections. **Viruses**, v. 15, n. 2, p. 572, 2023.

GALVÃO, L. Estudo utiliza nanotecnologia para diagnosticar dengue, zika e Chikungunya. **Universidade Federal Fluminense**, 2024. Disponível em: <https://www.uff.br/24-10-2024/estudo-utiliza-nanotecnologia-para-diagnosticar-dengue-zika-e-chikungunya/>. Acesso em: 17 fev. 2025.

GIRALDO, M. I.; GONZALEZ-OROZCO, M.; RAJSBAUM, R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 18, p. 181-203, 2023.

HUANG, C. *et al.* Ubiquitination of NS1 Confers Differential Adaptation of Zika Virus in Mammalian Hosts and Mosquito Vectors. **Advanced Science (Weinheim)**, v. 11, n. 39, p. 2408024, 2024.

JÄÄSKELÄINEN, A. J. *et al.* Validation of serological and molecular methods for diagnosis of Zika virus infections. **Journal of Virological Methods**, v. 263, p. 68-74, jan. 2019.

KOMARASAMY, T. V. *et al.* Zika Virus Neuropathogenesis: The Different Brain Cells, Host Factors and Mechanisms Involved. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 773191, 2022.

KURSCHEIDT, F. A. *et al.* Persistence and clinical relevance of Zika virus in the male genital tract. **Nature Reviews Urology**, v. 16, n. 4, p. 211–230, 2019.

LIMA, M. R. Q. *et al.* The inability of a dengue NS1 ELISA to detect Zika infections. **Scientific Reports**, v. 9, p. 18596, 2019.

LUSTIG, Y. *et al.* Screening and exclusion of Zika virus infection in travellers by an NS1-based ELISA and qRT-PCR. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 12, p. 1687.e7-1687.e11, 2020.

MACHMOUCHI, D. *et al.* The NS1 protein of contemporary West African Zika virus potentiates viral replication and reduces innate immune activation. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 8, e0012146, 2024.

MENDEZ, N.; MARTIN, H. Zika virus outbreak: a review of neurological complications, diagnosis, and treatment options. **Journal of NeuroVirology**, v. 24, n. 5, p. 603-611, 2018.

MOCELIN, H.J.S. *et al.* Variação na detecção da síndrome congênita do Zika em função de alterações em protocolos. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, v. 43, p. e79, 2019.

MORALES, S. V. *et al.* Development of a quantitative NS1 antigen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Zika virus detection using a novel virus-specific mAb. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 2544, 2024.

MWALIKO, C. *et al.* Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. **Pathogens and Global Health**, v. 115, n. 1, p. 21-39, 2021.

OLIVEIRA, C.V.S. *et al.* A emergência do Zika vírus no Brasil e a resposta federal dos Sistemas Nacionais de Vigilância em Saúde e de Vigilância Sanitária. **Physis**, v. 34, p. e34SP104, 2024.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Disease Outbreak News; Zika virus disease in India.** Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2025-DON549>. Acesso em: 20 fev. 2025.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Zika epidemiology update.** 2022. Genebra: OMS.

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

PRUDENCIO, C. R. *et al.* Identification of Zika virus NS1-derived peptides with potential applications in serological tests. **Viruses**, v. 15, n. 3, p. 654, 2023.

ROLDÁN, J. S.; CASSOLA, A.; CASTILLO, D. S. Development of a novel NS1 competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the early detection of Zika virus infection. **PLoS One**, v. 16, n. 8, p. e0256220, 2021.

SAADE, M. *et al.* Multimerization of Zika Virus-NS5 Causes Ciliopathy and Forces Premature Neurogenesis. **Cell Stem Cell**, v. 27, n. 6, p. 920-936.e8, 2020.

SÁ-GUIMARÃES, T. D. E.; MOREIRA, M. F. Evidence of Spreading Zika Virus Infection Caused by Males of Different Species. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 2047, 2022.

SCATURRO, P. *et al.* Dengue Virus Non-structural Protein 1 Modulates Infectious Particle Production via Interaction with the Structural Proteins. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 11, p. 1–32, 2015.

SES-PB. Governo do Estado da Paraíba. **Painel de Monitoramento das Arboviroses.** Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMWNiODhYjQtNGE1OC00NDk2LWlwOWMtZm>

ViNmRiYWM3MTk2liwidCI6ljgxYzUyNzVkLTlxMjMtNDU0Yi1iMjEwLTI4MWI0NjVmZGI4YSJ9. Acesso em: 02 abr. 2025.

SES-PB. Governo do Estado da Paraíba. **Protocolo de Manejo Clínico de Pacientes com Suspeita de Dengue, Chikungunya e Zika.** Disponível em: <https://static.paraiba.pb.gov.br/2015/06/protocolo-02-18.12.15.pdf>. Acesso em: 02 abr. 2025.

SHERMAN, K. E. *et al.* Zika virus replication and cytopathic effects in liver cells. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0214016, 2019.

SILVA, I. B. B. *et al.* Zika virus serological diagnosis: commercial tests and monoclonal antibodies as tools. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 26, e20200019, 2020.

SILVA, R.S., S.; GAO, S.J. Zika virus: an update on epidemiology, pathology, molecular biology, and animal model. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 8, p. 1291-1296, 2016.

SOLIMAN, M.; LYUBCHICH, V.; GEL, Y.R. Ensemble Forecasting of the Zika Space-Time Spread with Topological Data Analysis. **Environmetrics**, 2020.

TAMURA, T. *et al.* Secretory glycoprotein NS1 plays a crucial role in the particle formation of flaviviruses. **PLOS Pathogens**, v. 18, n. 6, e1010593, 2022.

TEDDER, R. S. *et al.* Modulated Zika virus NS1 conjugate offers advantages for accurate detection of Zika virus specific antibody in double antigen binding and Ig capture enzyme immunoassays. **PLoS One**, v. 14, n. 8, p. e0215708, 2019.

VAN DEN ELSEN, K.; QUEK, J. P.; LUO, D. Molecular Insights into the Flavivirus Replication Complex. **Viruses**, v. 13, n. 6, p. 956, 2021.

VAN LEUR, S. W. *et al.* Pathogenesis and virulence of flavivirus infections. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 2814-2838, 2021.

WANG, T. *et al.* Development and evaluation of a universal and supersensitive NS1-based luciferase immunosorbent assay to detect Zika virus-specific IgG. **Virologica Sinica**, v. 35, n. 1, p. 93-102, 2020.

WARNECKE, J. M. *et al.* Added value of IgA antibodies against Zika virus non-structural protein 1 in the diagnosis of acute Zika virus infections. **Journal of Virological Methods**, v. 267, p. 8-15, 2019.

YAP, T. L. *et al.* Engineered NS1 for sensitive, specific Zika virus diagnosis from patient serology. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 1427-1437, 2021.

YAU, C. *et al.* Dysregulated metabolism underpins Zika-virus-infection-associated impairment in fetal development. **Cell Reports**, v. 37, n. 11, 101118, 2021.

YU, L. *et al.* Monoclonal antibodies against Zika virus NS1 protein confer protection via Fcγ receptor-dependent and -independent pathways. **mBio**, v. 12, n. 1, e03179-20, 2021.

ZHAO, R. *et al.* Flavivirus: From Structure to Therapeutics Development. **Life**, v. 11, p. 615, 2021.