

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

MIKELLY ANDRADE DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DA PROTEÍNA NÃO ESTRUTURAL NS1  
NA PATOGENICIDADE DO VÍRUS DA DENGUE: UMA  
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

JOÃO PESSOA/PB  
OUTUBRO - 2024

MIKELLY ANDRADE DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DA PROTEÍNA NÃO ESTRUTURAL NS1 NA  
PATOGENICIDADE DO VÍRUS DA DENGUE: 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

OUTUBRO - 2024

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S586i Silva, Mikelly Andrade da.

A importância da proteína não estrutural NS1 na  
patogenicidade do vírus da dengue: uma revisão  
bibliográfica / Mikelly Andrade da Silva. - João  
Pessoa, 2024.  
35 f. : il.

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

1. Arbovirose. 2. DENV. 3. Proteína NS1. 4.  
Patogenicidade. 5. Dengue. I. Oliveira, Thompson Lopes.  
II. Título.

UFPB/CCS

CDU 577.112:616.98(043.2)

MIKELLY ANDRADE DA SILVA

# **A IMPORTÂNCIA DA PROTEÍNA NÃO ESTRUTURAL NS1 NA PATOGENICIDADE DO VÍRUS DA DENGUE: 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 17 de outubro de 2024.



Documento assinado digitalmente

**THOMPSON LOPES DE OLIVEIRA**

Data: 06/11/2024 12:07:02-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Orientador: Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Documento assinado digitalmente

**FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA**

Data: 06/11/2024 17:35:08-0300

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: 06/11/2024 20:41:52-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Examinador 2: Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

“Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês”, diz o Senhor, “planos de fazê-los prosperar e não de causar dano, planos de dar a vocês esperança e um futuro”.

Jeremias 29:11

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Deus da minha vida, tudo o que eu sou e faço. Ao verbo que se fez carne e me guia pelo caminho, pela verdade e pela vida que leva ao Pai. Ao Espírito, que no princípio pairava sobre as águas e hoje, me inspira a ter coragem, força e fé, para que o nome do Senhor seja glorificado através da minha vida.

Aos meus pais, Maria Andrade e João Crisortomo, por tanto esforço, debaixo de tanto sol, para me apoiar nos meus sonhos e me possibilitar chegar aqui, na sombra.

À minha irmã, Mikaelly Andrade, por ser a minha melhor amiga e conselheira nesta vida.

Ao meu noivo, Vitor Amorim, por ser um lindo presente de Deus na minha vida, por estar comigo em todos os momentos, segurando a minha mão e lutando junto comigo as minhas batalhas e por iluminar os meus dias com tanto amor e companheirismo, sempre trazendo à tona a minha melhor versão.

Às minhas tias, Célia e Gorette, por serem tão amorosas e sempre terem apoiado a minha vida acadêmica.

Ao meu orientador, Thompson Oliveira, por todo acolhimento, dedicação, apoio em realizar este trabalho e por honrar sua vocação, exercendo-a com diligência e excelência.

SILVA, M. A. A importância da proteína não estrutural NS1 na patogenicidade do vírus da dengue: Uma revisão bibliográfica. Curso de Farmácia. Trabalho de Conclusão de Curso, CCS/UFPB. João Pessoa-PB, 2024.

## RESUMO

A Dengue é a arbovirose com maior prevalência em humanos em todo o mundo, causando aproximadamente 390 milhões de infecções a cada ano, em mais de 120 países e cerca de 20 mil óbitos. Predominantemente concentrada nas regiões tropicais e subtropicais, a doença é transmitida através da fêmea de mosquitos *Aedes aegypti* infectados pelo vírus de RNA de fita simples, do gênero Flavivirus, pertencente à família Flaviviridae, sendo considerado uma ameaça global à saúde pública. O vírus da dengue possui 4 sorotipos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, com perfil de antigenicidade de grau variado. A resposta imunológica para a infecção é do tipo monotípica, de mecanismo heterólogo, possibilitando a forma grave da doença, em infecções subseqüentes. A dengue pode apresentar amplo espectro clínico, desde quadros assintomáticos, sintomáticos e evolução com formas graves, inclusive o óbito. A proteína não estrutural NS1 é a única proteína secretada pelas células infectadas pelo vírus da dengue e está envolvida nas alterações fisiológicas observadas durante a instalação e progressão da doença. Objetivou-se a realização de levantamento bibliográfico acerca da importância da proteína não estrutural NS1 na patogenicidade do vírus da dengue. As elucidações foram obtidas na base de dados *PubMed*. A proteína NS1 do DENV apresenta um pleiotropismo funcional e estrutural que, em conjunto, influenciam principalmente: na formação e consolidação do complexo de replicação viral, viabilizando a replicação viral, juntamente com outras proteínas não estruturais e através da modulação da membrana do retículo endoplasmático; na modulação da imunidade inata e adaptativa, através de interações com componentes do sistema complemento e receptores de células alvo; na interação com a lipoproteína de alta densidade e o seu receptor e no rompimento das barreiras epiteliais vasculares, atuando na destruição do glicocálice endotelial e perturbação das junções comunicantes. Tendo em vista os aspectos analisados, a proteína NS1 é considerada essencial para a viabilidade e patogênese do vírus da dengue. No entanto, a totalidade de sua função biológica específica no processo da doença e o seu comportamento nas diferentes situações clínicas, ainda não estão completamente elucidados, justificando a continuidade e ampliação dos estudos e pesquisas relacionadas a este marcador biológico.

Palavras-chave: Arbovirose; DENV; Proteína NS1; Patogenicidade.

SILVA M. A. The importance of the nonstructural protein NS1 in pathogenicity of dengue virus: A literature review. Curso de Farmácia. Trabalho de Conclusão de Curso, CCS/UFPB. João Pessoa-PB, 2024.

## **ABSTRACT**

Dengue is the most prevalent arbovirus in humans worldwide, causing approximately 390 million infections each year in more than 120 countries and around 20,000 deaths. Predominantly concentrated in tropical and subtropical regions, the disease is transmitted by female *Aedes aegypti* mosquitoes infected by the single-stranded RNA virus of the Flavivirus genus, belonging to the Flaviviridae family, and is considered a global threat to public health. The dengue virus has 4 serotypes, DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4, with varying degrees of antigenicity. The immune response to the infection is monotypic, with a heterologous mechanism, allowing the severe form of the disease in subsequent infections. Dengue can present a broad clinical spectrum, from asymptomatic to symptomatic conditions and progression to severe forms, including death. The nonstructural protein NS1 is the only protein secreted by cells infected by the dengue virus and is involved in the physiological changes observed during the onset and progression of the disease. The objective of this study was to conduct a bibliographic survey on the importance of the nonstructural protein NS1 in the pathogenicity of the dengue virus. The elucidations were obtained from the PubMed database. The DENV NS1 protein presents a functional and structural pleiotropy that, together, influence mainly: the formation and consolidation of the viral replication complex, enabling viral replication, together with other nonstructural proteins and through the modulation of the endoplasmic reticulum membrane; the modulation of innate and adaptive immunity, through interactions with components of the complement system and target cell receptors; the interaction with high-density lipoprotein and its receptor and the disruption of vascular epithelial barriers, acting in the destruction of the endothelial glycocalyx and disruption of gap junctions. Considering the aspects analyzed, the NS1 protein is considered essential for the viability and pathogenesis of the dengue virus. However, its specific biological function in the disease process and its behavior in different clinical situations have not yet been fully elucidated, justifying the continuation and expansion of studies and research related to this biological marker.

**Keywords:** Arbovirus; DENV; NS1 protein; Pathogenicity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>Figura 1.....</b> | <b>15</b> |
| <b>Figura 2.....</b> | <b>16</b> |
| <b>Figura 3.....</b> | <b>18</b> |
| <b>Figura 4.....</b> | <b>20</b> |
| <b>Figura 5.....</b> | <b>21</b> |
| <b>Figura 6.....</b> | <b>25</b> |
| <b>Figura 7.....</b> | <b>25</b> |
| <b>Figura 8.....</b> | <b>31</b> |
| <b>Figura 9.....</b> | <b>32</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

|                                |                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>ApoA-1</b>                  | Apolipoproteína A-1                                    |
| <b>Asn</b>                     | Asparagina                                             |
| <b>CIVD</b>                    | Coagulação Intravascular Disseminada                   |
| <b>CriEM</b>                   | Microscopia Eletrônica Criogênica                      |
| <b>DENV</b>                    | Vírus da Dengue                                        |
| <b>DENV-NS1</b>                | Proteína Não Estrutural 1 do Vírus da Dengue           |
| <b>GPI</b>                     | Glicosilfosfatidilinositol                             |
| <b>HDL</b>                     | Lipoproteína de Alta Densidade                         |
| <b>IL-1R</b>                   | Receptor de Interleucina 1                             |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>  | Interleucina 1 beta                                    |
| <b>IL-6</b>                    | Interleucina 6                                         |
| <b>IL-8</b>                    | Interleucina 8                                         |
| <b>iNS1</b>                    | Proteína Não Estrutural 1 intracelular                 |
| <b>JEV</b>                     | Vírus da Encefalite Japonesa                           |
| <b>mo-DCs</b>                  | Células Dendríticas Derivadas de Monócitos             |
| <b>MS</b>                      | Ministério da Saúde                                    |
| <b>Neu1</b>                    | Neuraminidase 1                                        |
| <b>Neu2</b>                    | Neuraminidase 2                                        |
| <b>Neu3</b>                    | Neuraminidase 3                                        |
| <b>NF-<math>\kappa</math>B</b> | Fator Nuclear kappa B                                  |
| <b>NS1</b>                     | Proteína Não Estrutural 1                              |
| <b>OMS</b>                     | Organização Mundial de Saúde                           |
| <b>pmNS1</b>                   | Proteína Não Estrutural 1 ligada à membrana plasmática |
| <b>RE</b>                      | Retículo Endoplasmático                                |
| <b>rsNS1</b>                   | Proteína Não Estrutural 1 solúvel recombinante         |
| <b>RT-PCR</b>                  | Reação em Cadeia Polimerase com Transcriptase Reversa  |
| <b>SARA</b>                    | Síndrome da Angústia Respiratória Aguda                |
| <b>SBP</b>                     | Sociedade Brasileira de Pediatria                      |
| <b>SINAN</b>                   | Sistema de Informação de Agravos de Notificação        |
| <b>SIRS</b>                    | Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica            |
| <b>sNS1</b>                    | Proteína Não Estrutural 1 solúvel                      |

|                                |                                                           |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>SRB1</b>                    | Receptor de Eliminação de HDL B1                          |
| <b>SUS</b>                     | Sistema Único de Saúde                                    |
| <b>TBEV</b>                    | Vírus da Encefalite Transmitida por Carrapatos            |
| <b>TLR4</b>                    | Receptor do tipo <i>Toll-like</i> 4                       |
| <b>TNFR</b>                    | Receptor do Fator de Necrose Tumoral                      |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Fator de Necrose Tumoral alfa                             |
| <b>TRAF6</b>                   | Fator 6 associado ao Receptor do Fator de Necrose tumoral |
| <b>WNV</b>                     | Vírus do Nilo Ocidental                                   |
| <b>YFV</b>                     | Vírus da Febre Amarela                                    |
| <b>ZIKV</b>                    | Vírus ZIKA                                                |

## SUMÁRIO

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                                                 | 12 |
| <b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b>                                        | 14 |
| <b>2.1 DENGUE</b>                                                   | 14 |
| 2.1.1 Epidemiologia da dengue                                       | 14 |
| 2.1.2 Vírus da dengue                                               | 16 |
| 2.1.2.1 Características e morfologia da proteína não estrutural NS1 | 19 |
| 2.1.2.2 Estados multiméricos da proteína NS1                        | 20 |
| 2.1.3 Imunopatogênese da dengue                                     | 22 |
| 2.1.4 Aspectos clínicos da dengue                                   | 23 |
| <b>3 OBJETIVOS</b>                                                  | 26 |
| 3.1 Objetivos gerais                                                | 26 |
| 3.2 Objetivos específicos                                           | 26 |
| <b>4 METODOLOGIA</b>                                                | 27 |
| 4.1 Tipo e local de estudo                                          | 27 |
| 4.2 Estratégias de busca                                            | 27 |
| 4.3 Instrumentos                                                    | 27 |
| 4.4 Procedimentos                                                   | 27 |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>                                     | 28 |
| 5.1 Importância da proteína NS1 no complexo de replicação viral     | 28 |
| 5.2 A proteína NS1 interage com o HDL e com o seu receptor          | 29 |
| 5.3 A proteína NS1 interage com componentes do sistema imune        | 29 |
| 5.4 Papel da proteína NS1 no vazamento vascular                     | 31 |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                                       | 33 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                                  | 34 |

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue é a arbovirose mais prevalente no mundo, com notáveis impactos na saúde pública e na economia das regiões acometidas (GLASNER, D. R. et al, 2018). O vírus da dengue (DENV) pertence ao gênero Flavivírus, que também abrange o vírus da febre amarela (YFV), o vírus ZIKA (ZIKV), o vírus do Nilo Ocidental (WNV), o vírus da encefalite japonesa (JEV) e o vírus da encefalite transmitida por carrapatos (TBEV) (CHEW, A.; LIANG, B., 2024). A transmissão da doença ocorre, principalmente, mediante a picada da fêmea mosquito *Aedes aegypti* infectada pelo sorotipo DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4. A manifestação da infecção pode ocorrer na forma não grave, descrita por um quadro assintomático ou febril leve (que pode ou não apresentar sinais de alerta) ou na forma grave, com possibilidade de choque e até o óbito (SILVA, Á. S. A. DA et al, 2024).

De acordo com as evidências históricas, a chegada da dengue no Brasil ocorreu com a vinda dos navios negreiros, que partiram da África, trazendo consigo o vetor. Entretanto, esta arbovirose só foi documentada clínica e laboratorialmente, a partir da década de 1980, em Boa Vista, Roraima. Em 1986, mais de um milhão de casos de dengue foram notificados nos estados de Rio de Janeiro e algumas capitais do nordeste, marcando uma epidemia da doença no país. Atualmente, a dengue é uma das doenças infecciosas mais predominantes no país, com períodos de exacerbações no número de casos, em consequência de alteração do sorotipo predominante, introdução de novos sorotipos e expansão/adaptabilidade do mosquito vetor (Ministério da Saúde, 2024).

Durante a infecção pelo DENV, a maquinaria celular do hospedeiro é utilizada para produzir proteínas estruturais, que formam novos clones virais e proteínas não estruturais, que se relacionam com a efetividade da replicação viral e com os danos orgânicos causados durante a infecção. Dentre estas, destaca-se a proteína não estrutural 1 (NS1) de DENV, a qual apresenta um caráter multifuncional, que se relaciona com os mecanismos de patogenicidade deste vírus (GLASNER, D. R. et al, 2018).

Estudos demonstraram que a proteína NS1 é um componente fundamental no complexo de replicação viral, sendo sintetizada e secretada pelas células infectadas pelo DENV (GLASNER, D. R. et al, 2018). Além disso, a proteína NS1 está diretamente relacionada ao vazamento vascular, fenômeno observado na dengue grave (GLASNER, D. R. et al, 2017). Essa proteína ainda atua na modulação dos componentes das imunidades inata e adaptativa, mediante interações com constituintes do sistema imune, incluindo as células alvo do DENV (GLASNER, D. R. et al, 2018; LO, N. T. N. et al, 2022).

Em virtude dos fatos mencionados, o objetivo do presente trabalho foi documentar dados na literatura, que elucidem a importância da proteína não estrutural NS1 na patogenicidade e diagnóstico laboratorial do DENV, além de fomentar o estudo acerca desse tema, cooperando, assim, para o aprimoramento de métodos diagnósticos e possibilitar o desenvolvimento de imunizantes, que venham a contribuir para a diminuição dos índices de morbidade e mortalidade por DENV no mundo.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DENGUE

#### 2.1.1 Epidemiologia da dengue

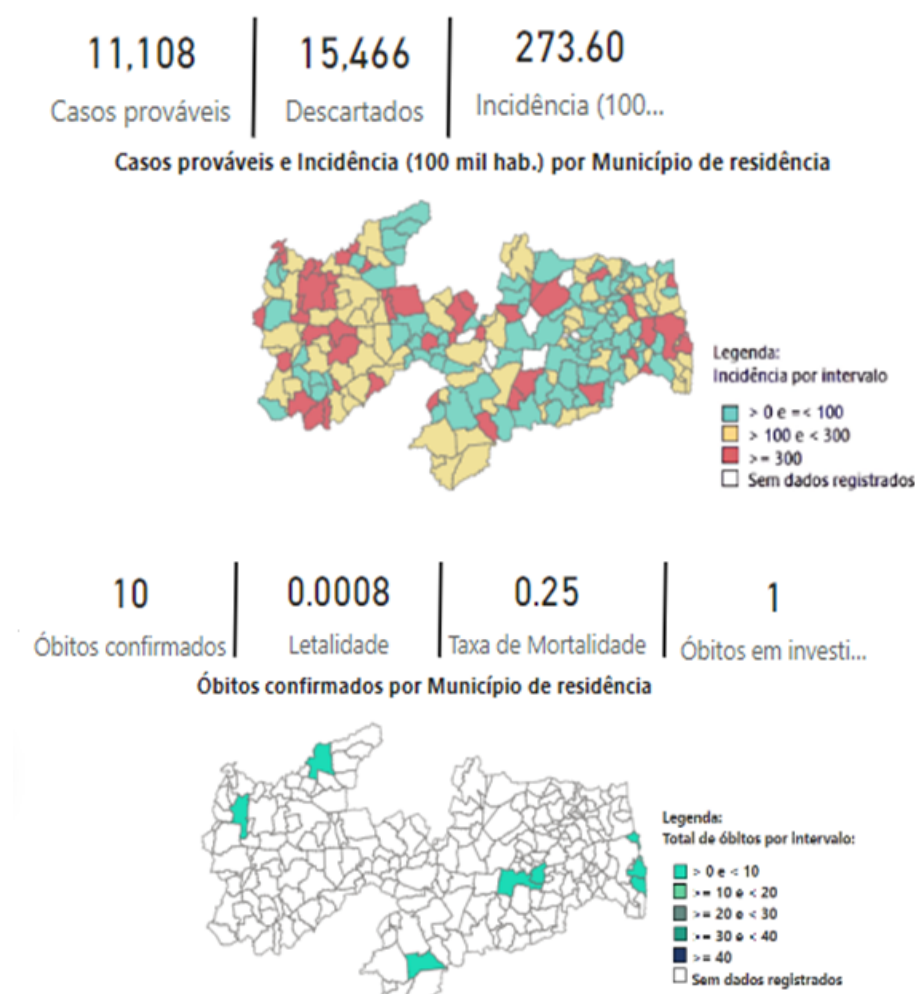
A infecção pelo DENV é considerada uma ameaça global à saúde pública, com dois terços da população em risco, causando aproximadamente 390 milhões de infecções a cada ano, em mais de 120 países com cerca de 20 mil óbitos (KHAN, M. B. et al, 2023). A transmissão da doença ocorre principalmente por via vetorial, através da picada de fêmeas de *Aedes aegypti* infectadas, podendo ocorrer também por via vertical ou em casos mais raros, através de transfusões sanguíneas (Ministério da Saúde, 2024). A predominância dos casos concentra-se nas regiões tropicais e subtropicais, em especial nas áreas urbanas e semi-urbanas, visto que ambas propiciam condições de temperatura e umidade favoráveis à proliferação do vetor (KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C., 2022).

No Brasil, a Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, estabelece a dengue como uma doença de notificação compulsória. Dessa forma, é obrigatório que todo caso suspeito e/ou confirmado seja notificado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Além disso, nos casos suspeitos de dengue, as notificações são registradas na Ficha de Notificação/Investigação da dengue e chikungunya e introduzidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Em todas as esferas do Sistema Único de Saúde (SUS), os casos suspeitos de óbitos pela infecção do vírus da dengue (DENV) são de notificação obrigatória e imediata, em até 24h, após o seu conhecimento, pela via de recebimento de dados mais rápida disponível. Logo após esse processo, os dados são inseridos no SINAN (Ministério da Saúde, 2024).

Nas primeiras sete semanas de 2024, o Brasil notificou 688.461 casos prováveis de dengue, com uma incidência de 339.0, além de 5.561 casos diagnosticados como dengue grave, com sinais de alarme, 122 óbitos confirmados e 456 óbitos em investigação (Ministério da Saúde, 2024). Nos primeiros sete meses de 2024, o Estado da Paraíba registrou 11.108 casos

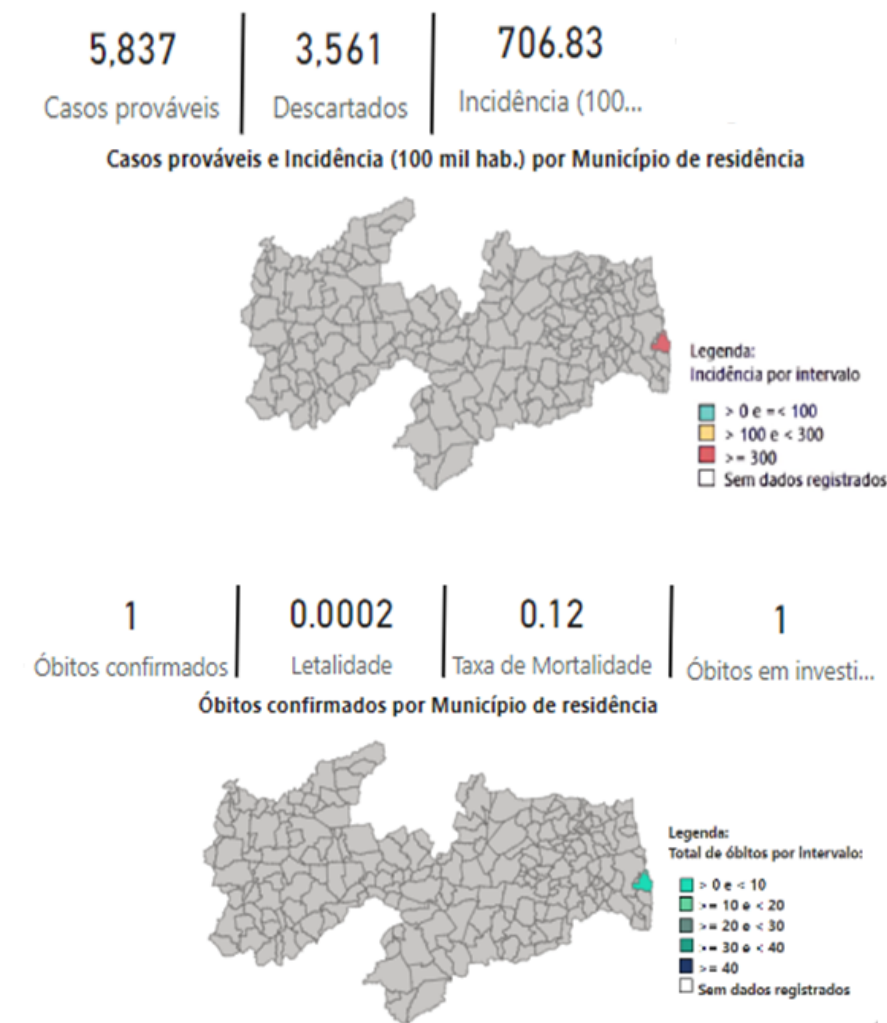
prováveis de dengue, com incidência de 273.60 a cada 100 mil habitantes, somando-se 10 óbitos confirmados e 01 óbito em investigação (figura 1). No mesmo período, o município de João Pessoa notificou 5.837 casos prováveis, com incidência de 706.83 a cada 100 mil habitantes, 01 óbito confirmado e 1 óbito em investigação (figura 2) (Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba, 2024).

**Figura 1:** Epidemiologia da dengue nos primeiros sete meses de 2024 no Estado da Paraíba.



**Fonte:** Adaptado de: Secretaria do Estado da Paraíba - Painéis de monitoramento de arboviroses. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMWNiODhYjQtdGE1OC00NDk2LWlwOWMtZmViNmRiYWWM3MTk2liwidCI6IjgxYzUyNzVvLTlxMjMtNDU0Y0Y1IiMjEwLTl4MWI0NjVmZGI4YSJ9>. Acesso em: 30 de julho de 2024.

**Figura 2:** Epidemiologia da dengue nos primeiros sete meses de 2024 no município de João Pessoa/PB.



**Fonte:** Adaptado de: Secretaria do Estado da Paraíba - Painéis de monitoramento de arboviroses. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojMWVNiODhYjQ0tNGE1OC00NDk2LWlwOWMtZmViNmRiYWVWM3MTk2IiwidCI6IjgxYzUyNzVhLTlxMjMtNDU0Yi1iMjEwLTl4MWI0NjVmZGI4YSJ9>. Acesso em: 30 de julho de 2024.

### 2.1.2 Vírus da dengue

O vírus da dengue (DENV), trata-se de um flavivírus de RNA de fita simples de sentido positivo (ss+RNA) de 10,7 kb, pertencente ao gênero *Flavivirus* e família *Flaviviridae* (CHEW, A.; LIANG, B., 2024; KHAN, J. et al, 2024). Atualmente, são reconhecidos quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, estes, apresentam distinta antigenicidade, esclarecendo as variações

de patogenicidade e manifestações clínicas. Esta particularidade também explica a imunidade vitalícia adquirida a um dos sorotipos, quando um indivíduo é acometido por este, em detrimento da suscetibilidade do mesmo indivíduo em desenvolver a doença, quando infectado pelos demais sorotipos (FISHER, R. et al, 2023).

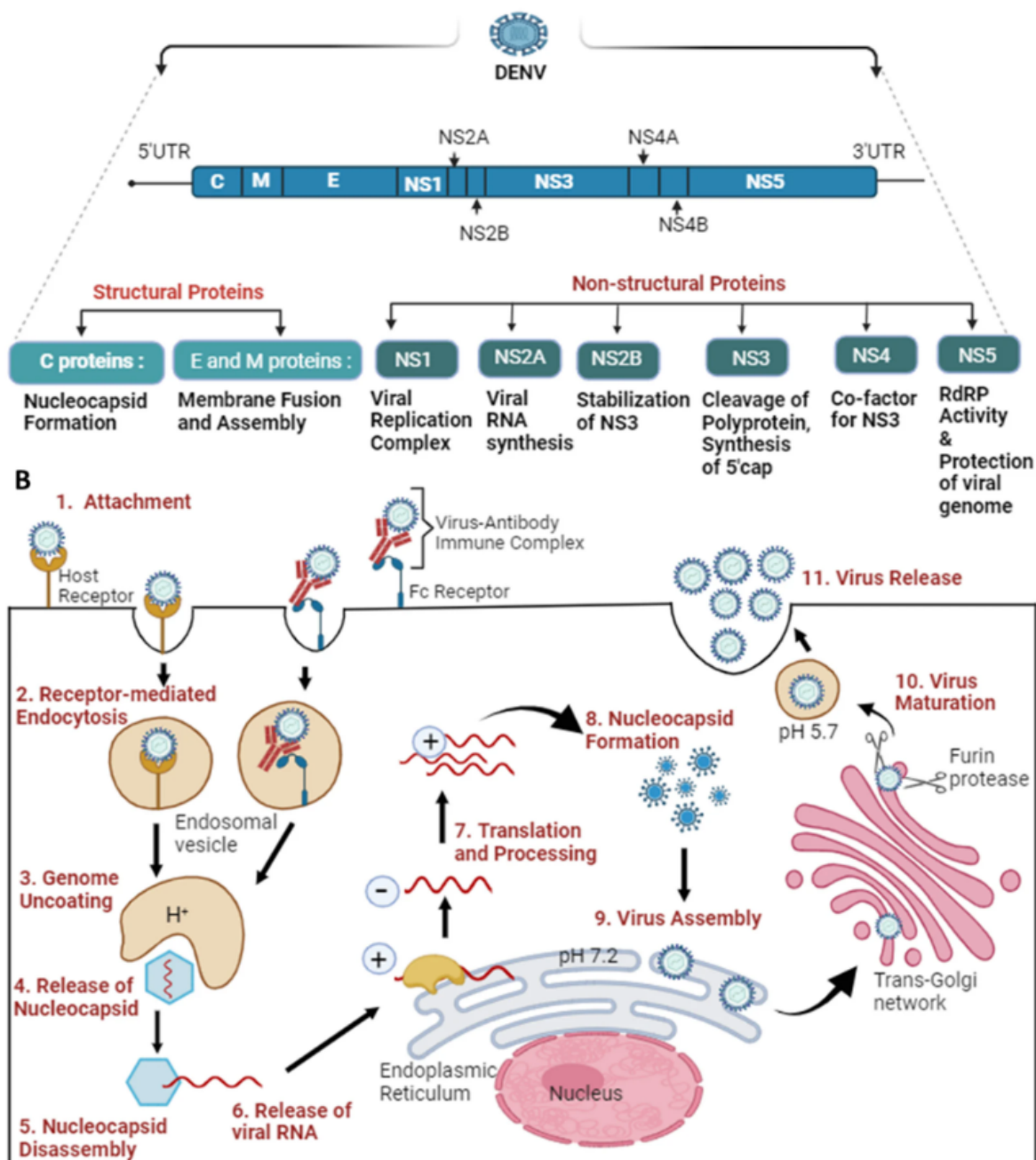
O principal foco de infecção do DENV no hospedeiro são as células de linhagem mieloide, como células dendríticas, monócitos e macrófagos (GLASNER, D. R. et al, 2018). No entanto, relatou-se seu tropismo pelos hepatócitos, onde este vírus se replica de forma eficaz (ALCALÁ, A. C. et al, 2022). A invasão viral ocorre mediante interação com receptores presentes na superfície das células hospedeiras (receptor Fcγ). Uma vez que o DENV se encontra no meio intracelular, mediante a formação do endossomo, a acidificação desta organela promove uma mudança conformacional na proteína E do vírus, propiciando a liberação do capsídeo viral no citoplasma, em que o genoma viral é traduzido em uma única poliproteína, que posteriormente é clivada em dez proteínas virais, tanto por proteases virais, quanto do hospedeiro (figura 3) (SINHA, S. et al, 2024).

A clivagem do precursor lipoprotéico dá origem a três proteínas estruturais, que constituem as partículas virais, que sofrem maturação e são secretadas da célula infectada, são proteínas estruturais: glicoproteínas C (capsídeo), proteína M (membrana), tendo um precursor da proteína M (prM) e proteína E (envelope). Este processamento também forma sete proteínas não estruturais (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5, as quais têm um papel fundamental na replicação viral, montagem e modulação das respostas imunes do hospedeiro (figura 3) (HAFIRASSOU, M. L. et al, 2017; SINHA, S. et al, 2024).

O complexo de replicação viral é formado pelo RNA viral, proteínas NS virais e fatores das células hospedeiras. Dessa forma, a presença de RNA NS5 e helicase NS3 é necessária para a síntese da RNA polimerase, a qual promove a replicação do RNA viral no interior de vesículas derivadas de invaginações da membrana do retículo endoplasmático (RE). Posteriormente, ocorre a montagem das partículas virais (HAFIRASSOU, M. L. et al, 2017). As remodelações pós-traducionais e maturação das partículas virais recém formadas ocorrem tanto

no RE, quanto no complexo de Golgi, formando por fim, partículas virais maduras, que são liberadas da célula hospedeira (figura 3) (SINHA, S. et al, 2024).

**Figura 3:** Organização estrutural e ciclo de vida do vírus da dengue.



**Fonte:** SINHA, S. et al. Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. **Journal of biomedical science**, v. 31, n. 1, 2024.

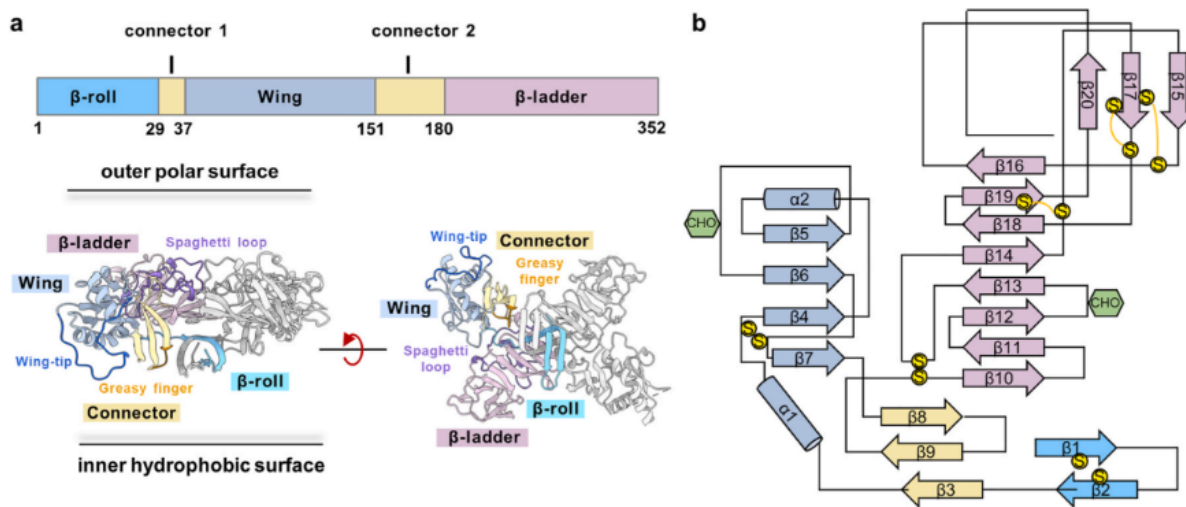
### 2.1.2.1 Características e morfologia da proteína não estrutural NS1

A NS1 é uma glicoproteína, altamente imunogênica, codificada unicamente pelos integrantes do gênero *Flavivirus* (HAFIRASSOU, M. L. et al, 2017; CHEW, A.; LIANG, B., 2024). O antígeno NS1 é a única proteína secretada pelas células infectadas por DENV e seus níveis séricos são proporcionais à viremia (GLASNER, D. R. et al, 2017; FISHER, R. et al, 2023). Esse marcador biológico é secretado juntamente com as partículas de DENV para o meio extracelular, tornando-a uma verdadeira “arma viral” intracelular e extracelular, envolvida nas alterações das dinâmicas imunológica e orgânica, observadas no processo de instalação e progressão da infecção (ALCALÁ, A. C. et al, 2022).

A proteína NS1 é sintetizada como um monômero solúvel na célula infectada, contendo duas  $\alpha$ -hélices e 20 fitas  $\beta$ , que são estabilizadas por 12 pares de ligações dissulfeto intramoleculares (figura 3). A NS1 monomérica sofre N-glicosilação, através da inserção de glicanos ricos em manose, no RE e na rede *trans*-Golgi. Esse processo ocorre em dois locais da proteína: N130 (glicano complexo) e N207 (glicano rico em manose). Após a glicosilação, os monômeros de NS1 se entrelaçam e dimerizam, formando uma proteína de 352 aminoácidos, com uma massa molecular aparente de 40-50 kDa, a depender do seu estado de glicosilação (CHEW, A.; LIANG, B., 2024; HUANG, S. et al, 2024).

A arquitetura da NS1 dimérica consiste em três domínios altamente conservados:  *$\beta$ -ladder* (resíduos 181-352, sendo um domínio central, que consiste em nove suportes beta, que organizam-se antiparalelamente por cada monômero, estabelecendo uma folha beta constante, ao longo de todo o dímero),  *$\beta$ -roll* (resíduos 1-29, que origina-se do entrelaçamento de dois grampos beta) e *wing  $\alpha/\beta$*  (resíduos 38-151, que se arranjam mediante a junção de um subdomínio alfa-beta e um conector, que fica oposto ao primeiro domínio), apresentando vários resíduos hidrofóbicos. Além disso, os resíduos 30-37 e 152-180 ( $\beta$ 3,  $\beta$ 8 e  $\beta$ 9) são segmentos conectores, responsáveis pela ligação entre os resíduos principais (CHEW, A.; LIANG, B., 2024; KHAN, J. et al, 2024).

**Figura 4:** Representação esquemática do dímero NS1 (a) e monômero NS1 (b).



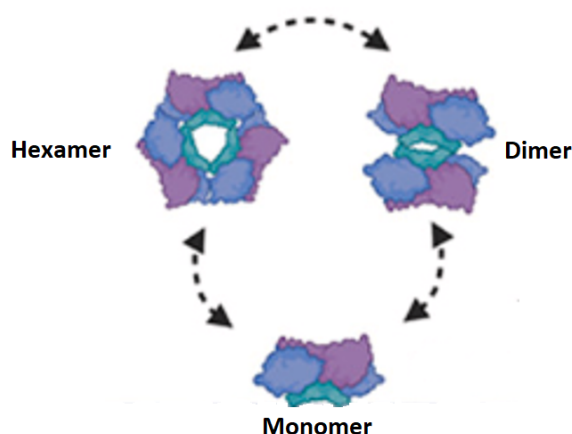
**Fonte:** CHEW, A.; LIANG, B. Structural biology of flavivirus NS1 protein and its antibody complexes. *Antiviral research*, v. 227, 2024.

### 2.1.2.2 Estados multiméricos da proteína NS1

O pleiotropismo estrutural é uma característica marcante da proteína NS1, que ainda não está completamente decifrada. No entanto, estudos relataram que, após tradução, translocação e clivagem do polipeptídeo viral, o dímero NS1 é formado, glicosilado e se ancora à membrana do RE, supostamente através do domínio *wing*  $\alpha/\beta$ , consolidando-se como NS1 intracelular (iNS1). Essa ancoragem facilita a glicosilação e o dobramento adequado da proteína (GLASNER, D. R. et al, 2018; CHOY, M. M. et al, 2020). Além disso, sugere-se que a NS2A possui uma sequência de sinal âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI) no seu N-terminal que não é possível ser clivada, possibilitando o pinçamento das vesículas contendo NS1 dimérico no RE, as quais se direcionam à novos processos de glicosilação no aparelho de Golgi e, posteriormente, são translocadas e fundidas com a superfície da membrana celular, promovendo a associação da NS1 à membrana plasmática (pmNS1). Esses fenômenos possibilitam que o dímero NS1 se encontre tanto no meio intracelular, quanto no extracelular (CHEW, A.; LIANG, B., 2024).

Outra hipótese levantada sobre a dinâmica multimérica da NS1 é que a sequência do sinal âncora GPI é separada do NS2A em algum momento da via, permitindo que as superfícies hidrofóbicas internas de dois dímeros interajam entre si, através do domínio *roll*  $\beta$  e dois conectores, formando os tetrâmeros de NS1 (que possuem formato de “H” reclinado), ou que ocorra a associação da superfície interna de três dímeros, empilhadas, com as superfícies externas voltadas para o solvente, formando assim, o NS1 hexamérico, que é estabilizado mediante glicosilação em asparagina (Asn130 e Asn207), facilitando sua excreção. Tanto o dímero NS1, quanto às demais formas oligoméricas (principalmente tetrâmeros) podem se conectar à HDLs circulantes e serem transportadas no plasma, consolidando-se como NS1 solúvel (sNS1). Estudos em Microscopia Eletrônica Criogênica (CriEM) revelaram que a NS1 solúvel recombinante (rsNS1) de DENV e ZIKV, encontra-se em equilíbrio dinâmico entre os estados multiméricos de dímero-tetrâmero-hexamero (figura 5) (CHEW, A.; LIANG, B., 2024). Além disso, relatou-se que o sNS1 pode exercer um papel na infecção viral, evasão imunológica precoce e indução da hiperpermeabilidade endotelial, cooperando para a disseminação do vírus (GLASNER, D. R. et al, 2018).

**Figura 5:** Estados multiméricos da proteína NS1.



**Fonte:** Adaptado de: GLASNER, D. R. et al. The good, the bad, and the shocking: The multiple roles of dengue virus nonstructural protein 1 in protection and pathogenesis. **Annual review of virology**, v. 5, n. 1, p. 227–253, 2018.

### 2.1.3 Imunopatogênese da dengue

O evento tem início a partir da picada do mosquito infectado, com inoculação local do vírus, que prontamente infecta células dendríticas de Langerhans subdérmicas, iniciando o processo de replicação nestas células. A viremia é consolidada mediante a migração do vírus para os linfonodos regionais, nestes órgãos, monócitos e macrófagos são infectados e caem na circulação, propagando o vírus para órgãos sólidos e medula óssea (KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C., 2022).

O estudo da imunopatogênese na infecção do DENV gerou a consolidação de hipóteses que ampliaram o entendimento da patologia, especialmente em casos graves. Assim, a exposição em infecções repetidas por sorotipos diferentes do DENV pode desencadear a forma grave da doença. Esse pressuposto explica-se pelo aumento dependente de anticorpos, fenômeno em que os anticorpos subneutralizantes de uma infecção por DENV preexistente podem contribuir para a formação de imunocomplexos, formados por: anticorpos subneutralizantes, para o sorotipo da infecção passada, anexados ao sorotipo da infecção atual. O complexo tem a capacidade de fixar o complemento e aumentar a captação viral em células que possuem o receptor Fcγ na superfície celular, culminando na infecção das células imunes alvo, onde ocorre replicação viral exponencial e como consequência, exacerbação da viremia (KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C., 2022). Esta, apresenta um pico na fase aguda, que ocorre entre os dias um a quatro, a partir do início dos sintomas, enquanto as manifestações da dengue grave ocorrem após o período de defervescência (diminuição da febre), na chamada fase crítica, entre os dias quatro a seis (GLASNER, D. R. et al, 2018).

Uma outra suposição acerca da patogenia da dengue envolve células T CD4+ e CD8+ com reatividade cruzada de sorotipos. A partir da ativação dessas células de memória na infecção secundária, são produzidos fator de necrose tumoral (TNF)-α e interferon-γ, gerando um estímulo adicional à ativação de monócitos e macrófagos, que produzem e liberam citocinas inflamatórias, como: (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e TNF-α, fenômeno este chamado de “tempestade de citocinas”. Ademais, os mastócitos, plaquetas e outros constituintes do sistema

imune também participam diretamente desses mecanismos, produzindo e liberando fator ativador de plaquetas, histamina e leucotrienos. Esses mediadores inflamatórios promovem a hiperpermeabilidade vascular característica dos eventos hemorrágicos, descritos pelo extravasamento de fluidos e proteínas do lúmen vascular para o interstício e cavidades serosas, causando o choque, que é o principal determinante da mortalidade por dengue, devido à hipoperfusão tecidual, que causa disfunções orgânicas (GLASNER, D. R. et al, 2018).

#### **2.1.4 Aspectos clínicos da dengue**

Considerando a evolução clínica, a correta e atual classificação da dengue se divide em duas categorias: dengue grave e dengue não grave. Objetivando facilitar a decisão terapêutica e prevenir a dengue grave, a forma não grave da doença ainda foi subdividida em: dengue com sinais de alerta e sem sinais de alerta (Organização Mundial de Saúde - OMS, 2009). Dessa forma, a literatura descreve o curso da doença desde quadros assintomáticos à sintomáticos, sendo a dengue não grave, a principal forma de manifestação, esta é autolimitada, porém debilitante, caracterizada por febre alta, erupção cutânea e dor muscular, retro-orbital e/ou articular (GLASNER, D. R. et al, 2018).

Entretanto, alguns pacientes podem evoluir para dengue grave, com sinais de alerta que podem incluir: dor abdominal, vômito persistente, manifestações de sangramento, letargia, inquietação, hepatomegalia e indícios laboratoriais de hemoconcentração (aumento do hematócrito e quebra abrupta na contagem de plaquetas). Estes sinais e sintomas podem indicar vazamento vascular iminente e progressão para hipovolemia, hipoperfusão tecidual e sangramentos (KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C., 2022).

Os termos característicos da sepse-símile, caracterizada por disfunções orgânicas graves presentes em diferentes conjunturas, foram considerados para facilitar o entendimento geral da fisiopatologia da dengue grave e contribuir para uma conduta adequada do corpo clínico, frente aos sinais de alarme e choque, são estes: (Organização Mundial da Saúde, 2009).

- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS);
- Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), caracterizada por desconforto respiratório grave, que ocorre em detrimento de diversas condições que causam o acúmulo de líquido nos pulmões, dificultando as trocas gasosas;
- Coagulação intravascular Disseminada (CIVD), descrita pela formação de coágulos sanguíneos por toda a extensão do leito vascular.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2019) destacou outros sinais de alerta para dengue grave, especialmente em pacientes pediátricos, os quais incluem: hipotensão postural, dor abdominal intensa, vômitos persistentes, irritabilidade ou sonolência, hemorragias, hepatomegalia dolorosa, diminuição da diurese, queda abrupta das plaquetas, dificuldade respiratória e aumento do hematócrito.

De forma complementar, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu a prova do laço como elemento de triagem da dengue para determinar a necessidade de um monitoramento clínico e laboratorial mais consistente para aquele indivíduo (figura 6). Além disso, o MS adotou o novo sistema de classificação da OMS, que tendo como base a gravidade da doença, agrupa os casos em duas categorias: dengue com ou sem sinais de alarme e dengue grave, estabelecendo a conduta clínica de acordo com os grupos descritos na figura 7.

**Figura 6:** Protocolo de realização da prova do laço em adultos e crianças com suspeita de dengue.

| REALIZAÇÃO DA PROVA DO LAÇO                                                                                                                                     |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Verificar a pressão arterial e calcular o valor médio pela fórmula (PAS+PAD) / 2.                                                                               |  |
| <b>Exemplo:</b> PA 100x 60 mmHg. É igual a $(100+60) / 2$ , que resulta em $160/2 = 80$ . Então a média da PA é 80 mmHg.                                        |  |
| Insuflar o manguito até o valor médio e manter durante cinco minutos, em adultos, e três minutos em crianças.                                                   |  |
| Desenhar um quadrado com 2,5 cm de lado no antebraço e contar o número de petéquias formadas dentro dele.                                                       |  |
| <b>PROVA POSITIVA:</b>                                                                                                                                          |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adultos:</b> se houver 20 ou mais petéquias.</li> <li>• <b>Crianças:</b> se houver 10 ou mais petéquias.</li> </ul> |  |
| Atentar para o surgimento de possíveis petéquias em todo o antebraço, dorso das mãos e nos dedos.                                                               |  |

**Fonte:** BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024. ISBN 978-65-5993-577-2

**Figura 7:** Classificação de risco de acordo com os sinais e sintomas da dengue.

|          |                |                                                               |
|----------|----------------|---------------------------------------------------------------|
| AZUL     | <b>Grupo A</b> | Atendimento conforme horário de chegada.                      |
| VERDE    | <b>Grupo B</b> | Prioridade não urgente.                                       |
| AMARELO  | <b>Grupo C</b> | Urgência, atendimento o mais rápido possível.                 |
| VERMELHO | <b>Grupo D</b> | Emergência, paciente com necessidade de atendimento imediato. |

**Fonte:** BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024. ISBN 978-65-5993-577-2

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos gerais**

Documentar dados na literatura que elucidem a importância da proteína não estrutural NS1 na patogenicidade do vírus da dengue.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Apresentar a dinâmica das funções biológicas específicas da NS1 no processo da infecção pelo DENV;
- Fomentar a continuidade e amplificação de estudos e pesquisas relacionadas a este marcador biológico.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo e local de estudo**

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, realizada a partir de base de dados digital acerca do papel da proteína não estrutural NS1 na patogenicidade do vírus da dengue.

### **4.2 Estratégias de busca**

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **a) Critérios de inclusão**

Artigos escritos em língua portuguesa ou inglesa que abordassem a participação da proteína não estrutural NS1 nas alterações orgânicas e funcionais, durante a infecção pelo vírus da dengue.

#### **b) Critérios de exclusão**

Foram excluídos da seleção artigos redigidos em línguas diferentes da portuguesa ou inglesa; estudos fora do contexto do tema principal ou sem disponibilidade de leitura na íntegra.

### **4.3 Instrumentos**

A pesquisa foi realizada na base de dados *PubMed*. Todos os artigos incluídos no trabalho estavam disponíveis em texto completo e online, no período de 2016 a 2024. Utilizou-se os descritores: proteína não estrutural NS1; vírus da dengue; NS1 e a patogenicidade do DENV.

### **4.4 Procedimentos**

A elaboração do trabalho foi feita da seguinte forma: leitura dos títulos dos artigos resultantes da pesquisa das palavras chave, leitura dos artigos escolhidos na íntegra e, por último, realização de fichamento do repertório bibliográfico selecionado.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Importância da proteína NS1 no complexo de replicação viral

A suscetibilidade à replicação de DENV é aumentada em células hepáticas ou dendríticas humanas pré-expostas à NS1 (ALCALÁ, A. C. et al, 2022). Além disso, PŁASZCZYCA, A. e colaboradores (2019) demonstraram que a iNS1 interage com o intermediário de clivagem NS4A-2K-4B (precursor de NS4A e NS4B maduros), mediante resíduos presentes na região conectora do domínio *wing*. A formação desse complexo desempenha uma ação direta na amplificação e replicação do RNA viral. Nesse contexto, a iNS1 encontra-se em compartimentos de membrana, denominados pacotes de vesículas, juntamente com RNA viral de fita dupla e os demais constituintes do complexo de replicação viral. Essa evidência revela o papel da NS1 na replicação e síntese de RNA viral de cadeia negativa (GLASNER, D. R. et al, 2018).

Relatou-se também, que os dímeros de iNS1 encontram-se ancorados à moléculas de colesterol presentes nas membranas celulares e possuem domínios hidrofóbicos que facilitam sua interação com a membrana do RE e que durante a infecção por flavivírus, a proteína iNS1 pode contribuir com as alterações lipídicas celulares, recrutando colesterol e triglicerídeos para o complexo de replicação viral. Além disso, esse grupo de pesquisa destacou que a iNS1 também interage fisicamente com proteínas estruturais (como proteínas E e prM), adquirindo assim, um comportamento estrutural, juntamente com outras proteínas virais. Interessantemente, a eliminação da NS1 evita a replicação viral e a infecção (GLASNER, D. R. et al, 2018).

Além disso, observou-se que a interrupção da glicosilação, por meio de mutações pontuais (no sítio de N-glicosilação) ou tratamento com tunicamicina (bloqueador da formação de N-acetilglicosamina) ocasionou a agregação anormal do NS1 no RE, não interferindo na sua ligação à membrana, mas causando defeitos na remodelação do RE e impossibilitando a formação dos complexos de replicação virais (HUANG, S. et al, 2024). Nesse cenário, a NS1 contribui tanto para a produção dos compartimentos de membrana, quanto para a adesão do

complexo de replicação às membranas, facilitando tanto a replicação do RNA viral, quanto a montagem e a liberação do vírus (GLASNER, D. R. et al, 2018).

## **5.2 A proteína NS1 interage com o HDL e com o seu receptor**

BENFRID, S. et al (2022) relataram a presença do complexo NS1 : Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) no soro de pacientes hospitalizados, infectados por DENV e que quando testado em macrófagos humanos primários, esse complexo parecia desencadear sinais pró inflamatórios, induzindo a produção de citocinas pró inflamatórias nessas células. Ademais, CHEW B. L. A. e colaboradores (2024) descreveram que a formação do complexo NS1 : HDL ocorre mediante interações hidrofóbicas entre o domínio *wing* do dímero NS1 e a Apolipoproteína AI (ApoA-1), principal transportador de HDL no plasma.

Considerando que os fatores específicos do hospedeiro que favorecem a ligação e entrada da proteína NS1 tanto nos hepatócitos, quanto nas demais células ainda não estavam completamente esclarecidos, ALCALÁ A. C. e colaboradores (2022) descreveram que tanto em células hepáticas humanas, quanto em células C6/36 de mosquitos, a proteína sNS1 foi capaz de se ligar ao Receptor de Eliminação de HDL B1 (SRB1) e que anticorpos anti-SRB1 bloquearam a internalização da proteína NS1, bem como a incubação prévia dessas células com HDL foi capaz de reduzir consideravelmente a entrada da NS1 em ambas as linhagens celulares. Esses dados sugerem a capacidade da proteína NS1 de usurpar receptores de HDL para entrar nas células, explicando as alterações dos níveis séricos dessa lipoproteína, observadas durante a infecção por DENV.

## **5.3 A proteína NS1 interage com componentes do sistema imune**

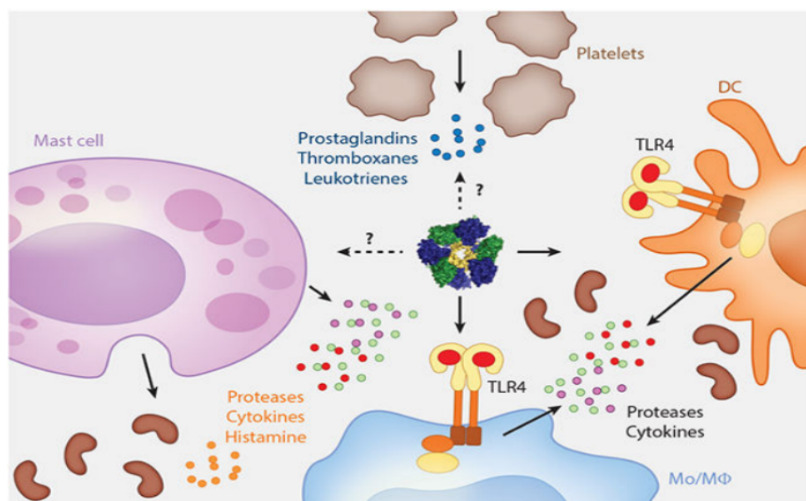
Estudos demonstraram que tanto *in vitro* quanto em indivíduos infectados por DENV, que a proteína NS1 é capaz de se ligar à vitronectina, que é um regulador do complemento, bem como inibir a polimerização da proteína C9 do complemento e o complexo de ataque à membrana (CONDE, J. N. et al, 2016). Observou-se também que o NS1 se liga à componentes-chave da ativação do

complemento, como a lectina de ligação à manose, proporcionando a proteção do DENV contra a via da lectina do complemento (THIEMMECA, S. et al, 2016).

Dados da literatura também relataram que a proteína NS1 do vírus da dengue (DENV-NS1) é capaz de ligar-se à proteína C4 do complemento e de recrutar e ativar a proteína C1s (que cliva C4 em C4b). Esses fenômenos reduzem tanto a deposição da C4b nas superfícies celulares, quanto a atividade da C3 convertase (produzida por C4b2Cb), protegendo o DENV circulante no plasma e as células infectadas da neutralização mediada pelo complemento e da lise, respectivamente. Além disso, relatou-se que DENV-NS1 se liga à receptores do tipo *Toll-like* 4 (TLR4), em macrófagos da medula óssea e em células mononucleares do sangue periférico humano, induzindo a secreção da IL-6 e a transcrição de genes que codificam outros mediadores inflamatórios como: TNF- $\alpha$ , interleucina 1 beta IL-1 $\beta$  e IL-8 (figura 8) (GLASNER, D. R. et al, 2018).

A proteína NS1 de diferentes sorotipos de DENV também é capaz de interagir com o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e com o fator 6 associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAF6), que é pertencente às vias de sinalização originadas dos receptores *toll-like* (TLRs), dos receptores de IL-1 (IL-1R) e receptor do fator de necrose tumoral (TNFR) (KHAN, J. et al, 2024). Outras hipóteses relacionadas à interação da proteína NS1 com constituintes do sistema imune sugerem que essa proteína também pode se ligar e ativar outras moléculas fundamentais na patogênese do DENV, como mastócitos e plaquetas, levando à ativação desses componentes, que, por sua vez, secretam eicosanóides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) ou proteases, que podem contribuir para o vazamento vascular, característico da dengue grave (figura 8) (GLASNER, D. R. et al, 2018).

**Figura 8:** A proteína NS1 ativa as células imunes.



**Fonte:** GLASNER, D. R. et al. The good, the bad, and the shocking: The multiple roles of dengue virus nonstructural protein 1 in protection and pathogenesis. **Annual review of virology**, v. 5, n. 1, p. 227–253, 2018.

#### 5.4 Papel da proteína NS1 no vazamento vascular

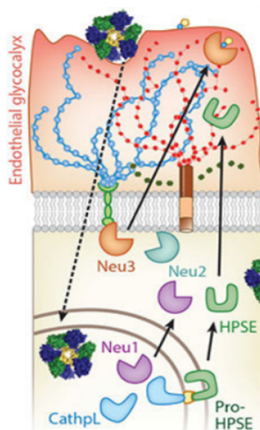
Sialidases circulantes mais altas são determinantes importantes no estado da infecção por DENV (PAPA, P., 2024). Em células endoteliais microvasculares pulmonares humanas, NS1 derivado de DENV-2 foi capaz de desencadear disfunção endotelial, mediante indução da expressão e ativação de enzimas degradantes do glicocálice endotelial, tais como: neuraminidases humanas (Neu1, Neu2 e Neu3), catepsina L e heparanase (figura 9) (GLASNER, D. R. et al, 2018). Também foi demonstrado o aumento da catepsina L e degradação do ácido siálico, após tratamento com NS1 em células endoteliais microvasculares humanas (PUERTA-GUARDO, H.; GLASNER, D. R.; HARRIS, E., 2016). Nesse sentido, DENV-NS1 tem uma ação direta nas células endoteliais, promovendo vazamento vascular *in vivo*, independentemente de citocinas inflamatórias, mas dependente dos constituintes do glicocálice (GLASNER, D. R. et al, 2017). Paralelamente, a liberação de citocinas vasoativas contribui adicionalmente para o fenômeno de vazamento vascular (GLASNER, D. R. et al, 2018).

BIERING, S. B. e colaboradores (2021) demonstraram que o anticorpo monoclonal reativo cruzado 2B7, específico para NS1 dos flavivírus foi capaz de

se ligar firmemente com dois peptídeos no domínio *β-ladder* e atuou por meio de impedimento estérico indireto no domínio *wing*. Em síntese, o anticorpo 2B7 mostrou diminuir o extravasamento do conteúdo vascular promovido por infecção de DENV-2 em células endoteliais microvasculares pulmonares humanas, relevando a importância dos domínios *wing* e *β-ladder* da proteína NS1, na ligação a superfície das células endoteliais e no desencadeamento de eventos posteriores, respectivamente.

Tendo em vista que as junções comunicantes, presentes entre as células endoteliais, são complexos-chave, essenciais para a adesão, comunicação e manutenção da barreira de proteção, relatou-se que, em células endoteliais dérmicas *in vitro*, DENV-NS1 induz a produção do fator da migração de macrófagos (MIF), culminando na autofagia das proteínas das junções intercelulares (GLASNER, D. R. et al, 2018). Além disso, demonstrou-se que a entrada de DENV-NS1 nas células endoteliais é realizada por endocitose mediada por clatrina. Uma vez no meio intracelular, o NS1 se integra aos endossomos e enzimas ativas, que degradam o glicocálice e interferem na dinâmica das junções comunicantes. Esses fenômenos resultam na perturbação da integridade das barreiras endoteliais, causando hiperpermeabilidade endotelial a soluções e fluidos (LO, N. T. N. et al, 2022).

**Figura 9:** Efeito direto da proteína NS1 na destruição do glicocálice endotelial.



**Fonte:** Adaptado de: GLASNER, D. R. et al. The good, the bad, and the shocking: The multiple roles of dengue virus nonstructural protein 1 in protection and pathogenesis. **Annual review of virology**, v. 5, n. 1, p. 227–253, 2018.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos resultados encontrados, consideramos que a NS1 é uma das proteínas mais pleiotrópicas codificadas por flavivírus, especialmente pelo DENV. A proteína não estrutural NS1 está relacionada com a viabilidade viral e com os mecanismos de patogenicidade desenvolvidos no curso da doença, principalmente nas formas graves. Os dados disponíveis na literatura não elucidam a totalidade da relação desse marcador biológico com os sistemas orgânicos, durante a infecção por DENV. Porém, os estudos encontrados revelaram a importância desta proteína nas alterações fisiológicas que levam ao desenvolvimento dos sinais e sintomas da dengue grave.

Dessa forma, este trabalho contribui na discussão acerca desse tema, fomentando a continuidade de estudos que visem elucidar esse componente indispensável para a patogenicidade do DENV e que colaborem para o desenvolvimento de tratamentos e/ou novos métodos diagnóstico, que contribuam para a diminuição dos índices de morbidade e riscos eminentes de mortalidade por dengue no mundo.

## REFERÊNCIAS

ALAYLI, F.; SCHOLLE, F. Dengue virus NS1 enhances viral replication and pro-inflammatory cytokine production in human dendritic cells. **Virology**, v. 496, p. 227–236, 2016.

ALCALÁ, A. C. et al. Dengue virus NS1 uses scavenger receptor B1 as a cell receptor in cultured cells. **Journal of virology**, v. 96, n. 5, p. e0166421, 2022.

BENFRID, S. et al. Dengue virus NS1 protein conveys pro-inflammatory signals by docking onto high-density lipoproteins. **EMBO reports**, v. 23, n. 7, p. e53600, 2022.

BIERING, S. B. Structural basis for antibody inhibition of flavivirus NS1-triggered endothelial dysfunction. " Science. **Science**, v. 371, p. 194–200, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024. ISBN 978-65-5993-577-2. Acesso em: 13 de julho de 2024.

CHEW, A.; LIANG, B. Structural biology of flavivirus NS1 protein and its antibody complexes. **Antiviral research**, v. 227, 2024.

CHEW, B. L. A. et al. Secreted dengue virus NS1 from infection is predominantly dimeric and in complex with high-density lipoprotein. **eLife**, v. 12, 2024.

CHOY, M. M. et al. A non-structural 1 protein G53D substitution attenuates a clinically tested live dengue vaccine. **Cell reports**, v. 31, n. 6, p. 107617, 2020.

CONDE, J. N. et al. Inhibition of the membrane attack complex by dengue virus NS1 through interaction with vitronectin and terminal complement proteins. **Journal of virology**, v. 90, n. 21, p. 9570–9581, 2016.

FISHER, R. et al. The role of NS1 protein in the diagnosis of Flavivirus infections. **Viruses**, v. 15, n. 2, p. 572, 2023.

GLASNER, D. R. et al. Dengue virus NS1 cytokine-independent vascular leak is dependent on endothelial glycocalyx components. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 11, p. e1006673, 2017.

GLASNER, D. R. et al. The good, the bad, and the shocking: The multiple roles of dengue virus nonstructural protein 1 in protection and pathogenesis. **Annual review of virology**, v. 5, n. 1, p. 227–253, 2018.

HAFIRASSOU, M. L. et al. A global interactome map of the dengue virus NS1 identifies virus restriction and dependency host factors. **Cell reports**, v. 21, n. 13, p. 3900–3913, 2017.

HUANG, S. et al. The glycosylation deficiency of flavivirus NS1 attenuates virus replication through interfering with the formation of viral replication compartments. **Journal of biomedical science**, v. 31, n. 1, p. 60, 2024.

KHAN, J. et al. Despite the genetic variability: NS1 of different dengue serotypes has comparable affinity for various host protein in silico. **Journal of King Saud University. Science**, v. 36, n. 3, p. 103108, 2024.

KHAN, M. B. et al. Dengue overview: An updated systemic review. **Journal of infection and public health**, v. 16, n. 10, p. 1625–1642, 2023.

KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. **Clinical medicine (London, England)**, v. 22, n. 1, p. 9–13, 2022.

LO, N. T. N. et al. Molecular determinants of tissue specificity of Flavivirus nonstructural protein 1 interaction with endothelial cells. **Journal of virology**, v. 96, n. 19, p. e0066122, 2022.

Ministério da Saúde - Notificação de casos suspeitos de dengue. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/casos-suspeitos>. Acesso em: 22 de julho de 2024.

Ministério da Saúde - Saúde de A a Z - Dengue. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. Acesso em: 22 de julho de 2024.

Ministério da Saúde - Centro de Operações de Emergências (COE), Informe Semanal. Edição Nº 02 | SE 01 a 07/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/informe-semanal/informe-semanal-no-02-coe>. Acesso em: 23 de julho de 2024.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente - Boletim Epidemiológico Volume 55 | N.º 11 | 4 Jul. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-11.pdf>. Acesso em: 25 de julho de 2024.

PAPA, P. Dengue NS1 antibodies are associated with clearance of viral NS1.” **The Journal of infectious diseases**, **jiae299**. [s.l.: s.n.], 2024.

PLASZCZYCA, A. et al. A novel interaction between dengue virus nonstructural protein 1 and the NS4A-2K-4B precursor is required for viral RNA replication but not for formation of the membranous replication organelle. **PLoS pathogens**, v. 15, n. 5, p. e1007736, 2019.

PUERTA-GUARDO, H.; GLASNER, D. R.; HARRIS, E. Dengue virus NS1 disrupts the endothelial glycocalyx, leading to hyperpermeability. **PLoS pathogens**, v. 12, n. 7, p. e1005738, 2016.

Secretaria do Estado da Paraíba - Painéis de monitoramento de arbovirozes.

Disponível em:

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojMWNiODhYjQtdGE1OC00NDk2LWlwOWMtZmViNmRiYW3MTk2IiwidCI6Ijg5YzUyNzVkLTlxMjMtNDU0Yi1iMjEwLTl4MWI0NjVmZGI4YSJ9>. Acesso em: 30 de julho de 2024.

SILVA, Á. S. A. DA et al. Analysis of signs and symptoms in confirmed cases of severe dengue among children aged 0 to 10 years old. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 22, p. eAO0546, 2024.

SINHA, S. et al. Dengue virus pathogenesis and host molecular machineries. **Journal of biomedical science**, v. 31, n. 1, 2024.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Dengue - Guia prático de atualização.

Rio de Janeiro: SBP; 2019. Disponível em:

[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/\\_21998c-GPA\\_-\\_Dengue.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21998c-GPA_-_Dengue.pdf).

Acesso em: 21 de julho de 2024.

THIEMMECA, S. et al. Secreted NS1 protects dengue virus from mannose-binding lectin-mediated neutralization. **The journal of immunology**, v. 197, n. 10, p. 4053–4065, 2016.

World Health Organization 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. ISBN 978 92 4 154787 1. Disponível em:

<https://www.paho.org/en/node/63568>. Acesso em: 29 de julho de 2024.