

**Modalidade do manuscrito:** Artigo de revisão narrativa

**DENGUE: PRINCÍPIOS E ATUALIZAÇÕES – UMA REVISÃO NARRATIVA**

*DENGUE: PRINCIPLES AND UPDATES – A NARRATIVE REVIEW*

**DENGUE: PRINCÍPIOS E ATUALIZAÇÕES**

*DENGUE: PRINCIPLES AND UPDATES*

Fernanda Castilho Salles Borges<sup>1</sup>, Evandro Ramos Rodrigues<sup>2</sup>, Ármillon Iwken Assis Borges<sup>3</sup>, Edinalvo Teófilo de Lima<sup>4</sup>, Renato Ferreira da Silva Júnior<sup>5</sup>, Dwight Assis Chaves<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup> Faculdade UNA de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil. E-mail: fernandabiogen@gmail.com.

<sup>2</sup> Faculdade UNA de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil. E-mail: evandroramosjatai@gmail.com.

<sup>3</sup> Faculdade UNA de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil. E-mail: armillon@hotmail.com.

<sup>4</sup> Faculdade UNA de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil. E-mail: edinalvo1963@gmail.com.

<sup>5</sup> Faculdade UNA de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil. E-mail: renatojuniorjt@gmail.com.

<sup>6</sup> Faculdade UNA de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil. E-mail: dwightchaves@hotmail.com.

\***Autor correspondente:** Prof. Dr. Dwight Assis Chaves. Faculdade UNA de Jataí. Rua José de Carvalho, nº 1800, Setor Epaminondas II, Jataí – GO, CEP 75805-132. Contato: (64) 3636-0000. E-mail: dwightchaves@hotmail.com.

## RESUMO

**Objetivo:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que aborda aspectos práticos sobre a dengue, de modo a auxiliar na prática dos profissionais de saúde. **Revisão de Literatura:** A dengue é uma doença febril endêmica no Brasil, transmitida pelo *Aedes aegypti*, sendo causada por um *Flavivirus* com quatro sorotipos circulantes. A clínica da doença inclui febre, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro-orbitária, náuseas, e sinais de alarme como dor abdominal, vômitos persistentes, hepatomegalia, sangramentos, hipotermia, sonolência e hipotensão. Para o diagnóstico laboratorial, destaca-se a detecção da proteína viral NS1 e de anticorpos IgM e IgG. Para que haja um adequado controle da doença, com impacto na redução de casos e óbitos, é essencial o controle do vetor, o diagnóstico precoce e o manejo clínico. **Conclusão:** Frente ao impacto da doença, estudos de revisão ganham importância para a sumarização de conceito e atualizações para os serviços de saúde.

**Palavras-chave:** Dengue, Infecções por arbovírus, Aedes, Saúde Pública.

## ABSTRACT

**Objective:** This is a narrative review of the literature that addresses practical aspects about dengue, in order to assist in the practice of health professionals. **Literature Review:** Dengue is an endemic febrile disease in Brazil, transmitted by *Aedes aegypti*, being caused by a *Flavivirus* with four circulating serotypes. The clinical features of the disease include fever, rash, myalgia, arthralgia, headache, retro-orbital pain, nausea, and warning signs such as abdominal pain, persistent vomiting, hepatomegaly, bleeding, hypothermia, drowsiness, and hypotension. For laboratory diagnosis, the detection of the NS1 viral protein and of IgM and IgG antibodies stands out. In order to have an adequate

control of the disease, with an impact on the reduction of cases and deaths, it is essential to control the vector, early diagnosis and clinical management. **Conclusion:** Faced with the impact of the disease, review studies gain importance for the concept summarization and updates for health services.

**Keywords:** Dengue, Arbovirus infections, Aedes, Public Health.

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose causada por um *Flavivirus* com quatro sorotipos identificados no Brasil – DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4. No país, o *Aedes aegypti* é o principal transmissor da doença, sendo o combate ao vetor uma importante medida de controle<sup>1</sup>.

A doença apresenta maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, apenas no ano de 2021, foram notificados 548 501 casos prováveis de dengue no Brasil, com 17 067 hospitalizações registradas e 249 óbitos pela causa<sup>2</sup>.

A doença pode se manifestar desde quadros leves, semelhantes à quadros gripais, até quadros severos de choque. O reconhecimento de sinais de alerta e de gravidade são essenciais para o manejo adequado e redução da mortalidade<sup>3</sup>. A amplitude dos sintomas geralmente está associada ao grau de comprometimento hepático, ao aumento da permeabilidade capilar e aos sangramentos<sup>4</sup>.

O diagnóstico precoce impacta diretamente no prognóstico dos pacientes com dengue. Além da suspeição clínica, diversas técnicas laboratoriais estão disponíveis para a identificação do vírus, de produtos virais ou de anticorpos contra o vírus. A escolha do método laboratorial deve levar em consideração a disponibilidade da técnica, o custo-benefício e a evolução natural da doença<sup>5</sup>.

O manejo dos pacientes deve levar em consideração a gravidade dos sintomas, as alterações laboratoriais e a presença de comorbidades. O estadiamento proposto pelo Ministério da Saúde categoriza os pacientes em quatro grupos – A, B, C e D – considerando a presença de sinais de alarme, sinais de gravidade e comorbidades<sup>6</sup>.

A dengue é, portanto, uma doença com importante morbimortalidade, sendo alvo de estudos que busquem atualizações no contexto da prevenção, do diagnóstico e do manejo clínico, sobretudo considerando o aumento exponencial de casos<sup>4</sup>. Frente ao exposto, verifica-se a importância de estudos de revisão que abordem aspectos práticos sobre a dengue, de modo a auxiliar na prática dos profissionais de saúde, sendo este o objetivo deste trabalho.

## **HISTÓRICO DA DOENÇA**

A primeira descrição da circulação do vírus da dengue foi realizada em uma enciclopédia médica chinesa no ano de 992 a.C. Contudo, apesar dos relatos, a determinação do real início da circulação do vírus não foi possível em virtude do subdiagnóstico da doença<sup>7</sup>.

Brathwaite Dick et al. (2012) descreveram a história de surtos da dengue nas Américas, contemplando quatro fases: introdução da dengue (1600 a 1946), plano continental para erradicação do *Aedes aegypti* (1947 a 1970), reinfestação do *Aedes Aegypti* (1971 a 1999) e aumento da dispersão do mosquito e do vírus (2000 a 2010)<sup>8</sup>.

Na primeira fase, estima-se que as primeiras epidemias de quadros semelhantes ao da dengue ocorreram nos anos de 1635 em Martinica e Guadalupe e em 1699 no Panamá<sup>8</sup>. No Brasil, o primeiro relato de um caso de dengue ocorreu na cidade de Recife, no ano de 1685. Após sete anos, uma epidemia de dengue foi registrada em Salvador.

Novos surtos foram documentados em diferentes Estados, destacando-se o estado de São Paulo, com diversas epidemias no período de 1846 a 1916<sup>7</sup>.

Na segunda fase, a tentativa de erradicação do mosquito foi iniciada em Cuba, em 1901, após a identificação do *Aedes aegypti* como vetor da dengue. No Brasil, a iniciativa também foi proposta em São Paulo, em 1901, e no Rio de Janeiro, em 1903, após iniciativas de Oswaldo Cruz. Neste período, foram realizadas ações para eliminação de focos do mosquito, fumigação e destruição de recipientes abandonados. As campanhas de eliminação do vetor foram intensificadas com o apoio da Fundação Rockefeller, sendo atingida a marca de erradicação do mesmo em 1950, no Brasil<sup>8</sup>.

A terceira fase, marcada pela reinfestação do vetor, se deve, sobretudo, à deterioração dos programas de controle na década de 60. Em 1981, uma nova epidemia de dengue foi registrada em Roraima. Posteriormente, novas epidemias foram registradas, com distribuição por toda a América do Sul<sup>8</sup>.

A última fase é caracterizada pela dispersão do vetor e do Vírus, com aumento substancial no número de casos. Foram registados dois surtos pan-americanos nos anos de 2002 e 2010<sup>8</sup>. Em 2002, mais de um milhão de casos foi relatado, sendo o Brasil responsável por mais de 75% do total de casos<sup>9</sup>. Em 2010, o surto ultrapassou a marca de 1,7 milhão de casos, com taxa de letalidade de 2,6%. No Brasil, neste período, mais de 1 milhão de casos foram relatados<sup>8</sup>.

## **ETIOLOGIA**

A dengue é causada por um *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*, sendo um vírus de RNA fita simples. Foram identificados quatro sorotipos do vírus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4). Morfologicamente, identificou-se que o vírus apresenta estrutura

esférica, com aproximadamente 50 nanômetros de diâmetro, apresentando uma membrana lipoproteica e um núcleo de nucleocapsídeo<sup>10</sup>. Foram identificadas três proteínas estruturais – capsídeo, membrana e envelope – e sete proteínas não estruturais – NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5<sup>11</sup>.

A conformação do vírus é alterada de acordo com o pH do meio, sendo observados dois estados morfológicos – um estado imaturo, com estrutura pontiaguda, em pH baixo, e um estado maduro, com alterações na proteína do envelope, na vigência de pH neutro, tendo maior potencial infeccioso<sup>11,12</sup>.

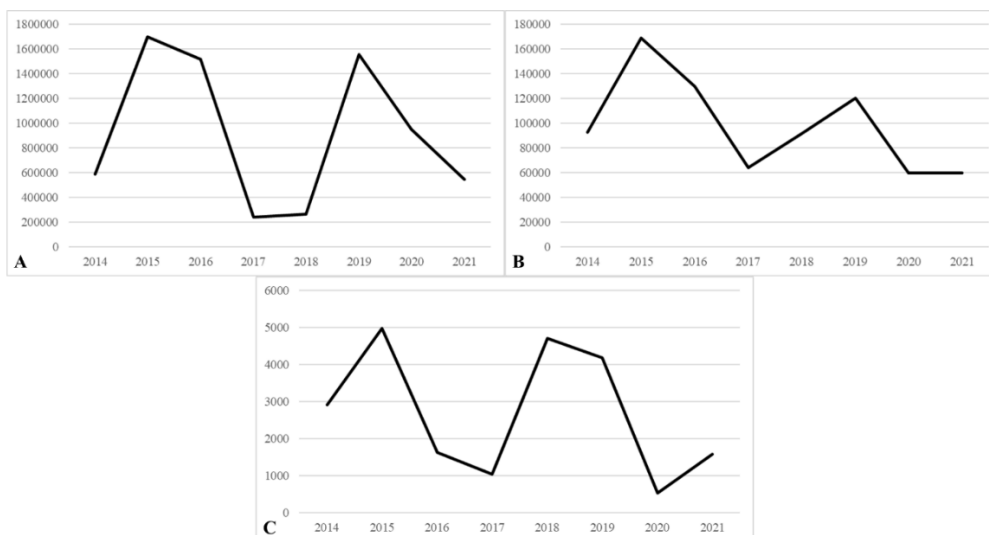
A entrada do vírus nas células ocorre por meio de endocitose mediada por receptor. Após a entrada do vírus, a acidificação do endossomo resulta na fusão da membrana viral com a membrana da célula, ocorrendo liberação do nucleocapsídeo no citoplasma da célula infectada. O material é, então, transportado para o retículo endoplasmático, onde é traduzido e replicado, seguindo para a síntese proteica e maturação viral com posterior liberação viral<sup>12</sup>.

Após a infecção do vírus na pele, o vírus infecta queratinócitos, macrófagos e células dendríticas, com posterior viremia a partir da replicação viral e infecção de células imunes. O vírus apresenta importante tropismo por células imunes, sobretudo macrófagos, células estromais e hepatócitos. A replicação viral resulta em morte celular com consequente liberação de produtos imunogênicos, ativação do sistema de coagulação e resposta inflamatória. Na medula óssea, a replicação viral promove, ainda, supressão da hematopoiese. Acredita-se que a resposta inflamatória também esteja associada a reação cruzada de anticorpos com células endoteliais, potencializando o quadro de fragilidade capilar. A doença resulta, portanto, em resposta inflamatória exacerbada, hepatotoxicidade, disfunção endotelial e distúrbios da coagulação<sup>13</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

A dengue é considerada endêmica em mais de 100 países, incluindo o Brasil. Estima-se que cerca de 390 milhões de pessoas são infectadas anualmente no mundo<sup>1</sup>. Em uma estimativa dos anos de 1995 a 2009, o Brasil atingiu a quinta posição em incidência dentre os países da América Latina e Caribe<sup>14</sup>.

No ano de 2021, no Brasil, foram notificados 548 501 casos prováveis de dengue, sendo que, destes, 34,3% foram notificados na região sudeste. Contudo, ao avaliando-se o número de casos por 100 000 habitantes, a maior incidência de novos casos de dengue ocorreu na região centro-oeste, com cerca de 674,11 casos, sendo o Estado de Goiás responsável por cerca de 52,7% dos casos. No município de Jataí, foram notificados 1 603 casos em 2021, representando cerca de 1 553 casos por 100 000 habitantes<sup>2,15</sup>. A evolução temporal de casos de dengue no Brasil, em Goiás e em Jataí de 2014 a 2021 pode ser visualizada na figura 1. Em 2022, no Estado de Goiás, 87 042 casos já foram notificados até o início do mês de abril, o que representa um aumento de quase 300% em relação ao ano anterior<sup>16</sup>.



**Figura 1.** Evolução dos casos de dengue no período de 2014 a 2021 no (A) Brasil, em (B) Goiás e em (C) Jataí. Fonte: BRASIL, 2022<sup>2</sup>.

Por se tratar de um país tropical com clima quente e úmido, o Brasil tem ambiente propício para a proliferação do vetor da dengue. A maioria dos casos da doença ocorre de dezembro a maio, meses com maior precipitação de chuva e temperaturas mais altas<sup>1</sup>.

No Brasil, a dengue é transmitida, sobretudo, pelo *Aedes aegypti*. Os vetores estão adaptados ao ambiente peridoméstico, sendo os recipientes com retenção de água o principal reservatório dos ovos. Regiões com clima quente e úmido, saneamento básico ineficiente e situação socioeconômica precária são importantes fatores que favorecem a proliferação do vetor e, conseqüentemente, o aumento dos casos de dengue<sup>17</sup>.

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O espectro clínico da dengue é variável, desde casos assintomáticos ou leve até formas graves com hemorragia e choque. Na forma clássica da doença, a doença pode ser dividida em três fases: fase febril, fase crítica e fase de recuperação<sup>18</sup>.

Na fase febril, observa-se o início súbito de febre alta, com duração de 2 a 7 dias, associada à exantema, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro-orbitária, odinofagia, conjuntivite, anorexia, náuseas e vômitos. Na fase crítica, ocorre redução parcial da febre, porém com aumento da permeabilidade capilar, podendo estar presentes sinais de alerta para sangramento, coagulação intravascular disseminada, choque e disfunção orgânica. Na fase de recuperação, os pacientes apresentam melhora dos sintomas, com reestabelecimento da hemostasia, podendo ocorrer bradicardia<sup>18</sup>.

Dentre os sinais clínicos de alarme, destacam-se: dor abdominal, vômitos persistentes, hepatomegalia, letargia, sangramento de mucosas, ascite, hipotensão postural, sonolência e/ou irritabilidade, hipotermia e desconforto respiratório<sup>19</sup>.

Na dengue denominada hemorrágica, além dos sinais clássicos, os pacientes apresentam importantes quadros hemorrágicos, dor abdominal intensa, hipotermia, sudorese excessiva, hepatomegalia dolorosa e redução da pressão de pulso, com pulso rápido e fraco. O quadro pode evoluir para diversas complicações, incluindo disfunção cardíaca, insuficiência respiratória aguda, insuficiência hepática, insuficiência renal e encefalopatia<sup>4</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

Diversos métodos foram desenvolvidos para o diagnóstico de dengue, apresentando variações de sensibilidade e especificidade de acordo com a técnica utilizada e a evolução natural da doença<sup>5</sup>.

O diagnóstico clínico é uma importante ferramenta diagnóstica. Conforme estabelecido pela OMS, a avaliação dos sintomas clínicos permite a definição de um caso provável de dengue a partir da identificação de paciente procedente de área endêmica que apresente febre e mais dois sintomas, incluindo náuseas, vômitos, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro-orbitária, petéquias, prova do laço positiva e leucopenia<sup>20</sup>.

A prova do laço é uma ferramenta clínica para avaliação da fragilidade capilar. Inicialmente, verifica-se a pressão arterial do paciente, identificando-se o valor médio das pressões sistólica e diastólica. Em seguida, o manguito é insuflado até o valor médio da pressão, sendo mantido por 5 minutos para adultos e por 3 minutos para crianças. Identifica-se, então, a área com maior número de petéquias, sendo realizado um desenho

de um quadrado de 2,5 por 2,5 cm para a contagem do número de petéquias. O teste é considerado positivo se mais de 20 petéquias estiverem presentes em adultos ou mais de 10 petéquias em crianças<sup>21</sup>.



**Figura 2.** Esquemática da prova do laço. Fonte: ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ, 2020<sup>22</sup>.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado a partir da detecção viral, de produtos virais ou de anticorpos. Os testes diferem quanto à complexidade técnica e quanto ao momento em que devem ser realizados<sup>23</sup>.

O isolamento viral é um método tradicional que consiste na cultura de amostras de sangue em células de mosquito, mamíferos ou mesmo em mosquitos vivos. A coleta da amostra deve ser realizada em até 5 dias do início do quadro febril. Apesar de ser eficaz na detecção viral, a ferramenta tem entrado em desuso em virtude da dificuldade técnica e do tempo prolongado para o resultado<sup>23</sup>. Atualmente, a detecção viral tem sido realizada

a partir de técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), que permite a detecção do ácido ribonucleico (RNA) viral. Trata-se de um método sensível, específico e com melhor custo-benefício para a detecção viral<sup>24</sup>.

Outra importante ferramenta é a detecção da proteína viral NS1, a qual pode ser detectada do início dos sintomas até cerca de 9 dias após. A ferramenta é especialmente útil no diagnóstico precoce da dengue, posto que os anticorpos não são detectados em fases iniciais. Habitualmente, utiliza-se um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a detecção da proteína<sup>25</sup>.

Por fim, destaca-se o uso do diagnóstico sorológico, que consiste na dosagem de anticorpos imunoglobulina (Ig) M e/ou IgG. A detecção pode ser realizada por diferentes técnicas, incluindo os ensaios de inibição da hemaglutinação, ensaios de dot-blot, Western blotting, imunofluorescência, testes de fixação do complemento, testes de neutralização e ELISA, destacando-se, o último, como a ferramenta mais amplamente utilizada. Cabe salientar que a coleta da amostra deve ser realizada em tempo oportuno, sendo que os anticorpos IgM aparecem a partir do 3º ao 5º dia na infecção primária e os anticorpos IgG são detectados em infecções subsequentes<sup>23</sup>.

Além dos testes já citados, destaca-se, ainda, a importância dos testes rápidos no diagnóstico da dengue. Existem diversos testes comerciais disponíveis, e estes baseiam-se no método de imunocromatografia, permitindo a detecção de NS1, IgM, IgG e/ou IgA em amostras de sangue total, soro e/ou plasma. Os métodos ganham sua importância dada sua praticidade, custo-benefício e rapidez diagnóstica<sup>26</sup>.

Apesar da efetividade dos métodos, a correlação clínica é essencial, posto que a especificidade dos testes ainda apresenta algumas falhas, sobretudo em virtude de reações

cruzadas. Neste sentido, destaca-se a reação cruzada com infecção pelo Zika vírus e pelo coronavírus<sup>27,28</sup>.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial da dengue é amplo, sobretudo considerando a diversidade de formas clínicas da doença. A síndrome febril clássica deve ser diferenciada de outras infecções como as enterovirose, virose respiratórias, hepatites virais, malária e outras arboviroses. Na vigência de exantema, deve-se considerar, ainda, outras doenças exantemáticas, como rubéola, sarampo, eritema infeccioso, exantema súbito, escarlatina, mononucleose infecciosa, dentre outras<sup>6</sup>.

No Brasil, o diagnóstico diferencial entre a dengue e outras arboviroses é essencial, considerando o cenário epidemiológico, sobretudo a chikungunya e a infecção pelo Zika vírus<sup>6</sup>. As principais características diferenciais estão apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1. Diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e zika**

<b>Característica</b>	<b>Dengue</b>	<b>Chikungunya</b>	<b>Zika</b>
Intensidade da febre	++	+++	+/-
Exantema	+ (D5-D7)	++ (D1-D4)	+++ (D2-D3)
Mialgia	++	+	+
Artralgia	+/-	+++	+
Dor retroorbital	+++	+	++
Conjuntivites	+/-	-	+++
Sangramentos	++	-/+	-
Choque	-/+	-	-
Plaquetopenia	+++	+	-
Leucopenia	+++	++	-
Evolução após fase aguda	Fadiga	Artralgia crônica	-

Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016<sup>29</sup>.

+++ = 70 a 100% dos pacientes; ++ = 40 a 60%; + = 10 a 39%; +/- = < 10%; - = 0%.

A Chikungunya foi inicialmente notificada no Brasil em 2014. Na doença, tem-se quadro de febre alta, cefaleia, dor lombar, mialgia, náuseas, vômitos, exantema,

conjuntivite, edema articular e poliartrite. O exantema, quando presente, aparece já nos primeiros dias da doença. O diagnóstico diferencial com a dengue é apontado, sobretudo, pela importante artralgia presente na Chikungunya. Sangramento e choque são poucos comuns na doença, diferindo da dengue<sup>29</sup>.

A infecção pelo Zika vírus foi documentada, no Brasil, no ano de 2015. Diferindo das outras arboviroses, as infecções pelo Zika vírus geralmente são assintomáticas. Quando presentes, os sintomas são exantema pruriginoso importante, cefaleia, febre baixa, conjuntivite não purulenta e artralgia e mialgia discretas. A doença ganha importância, sobretudo, no contexto da transmissão vertical associada a casos de microcefalia em neonatos<sup>29</sup>.

## **CLASSIFICAÇÃO E PROGNÓSTICO**

Conforme proposto pelo Ministério da Saúde (2016)<sup>29</sup>, a dengue pode ser classificada em quatro grupos, de acordo com as manifestações clínicas e laboratoriais, sendo:

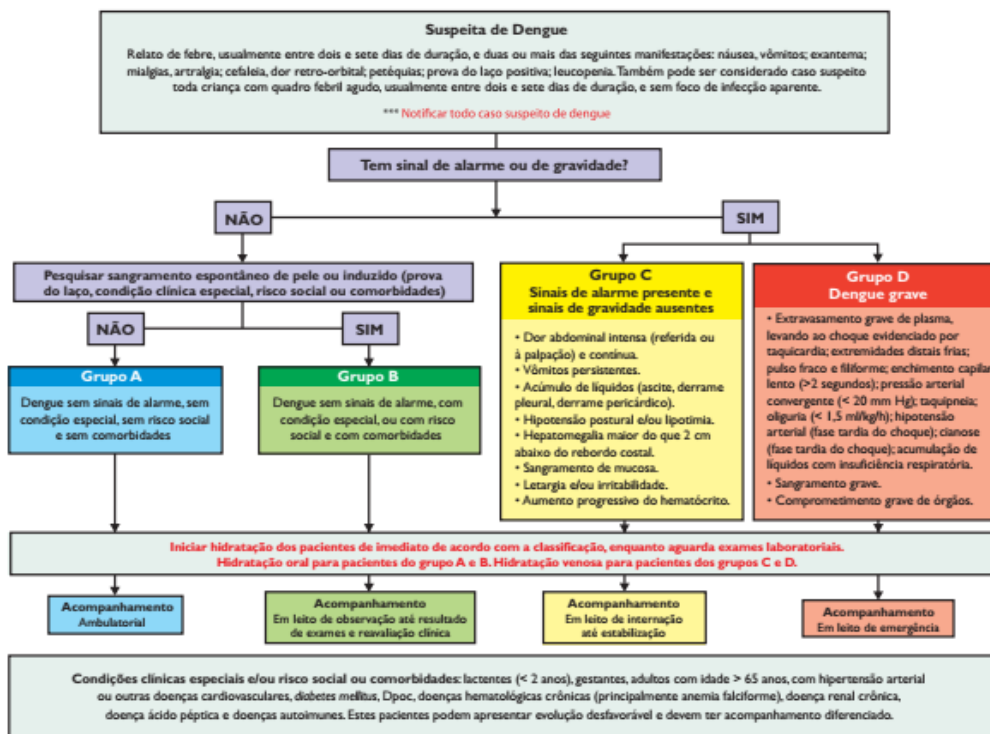
Grupo A: apresentam sintomas clássicos na ausência de sinais de alarme, sinais de sangramento, comorbidades ou condições clínicas que possam agravar o quadro.

Grupo B: apresentam sintomas clássicos na ausência de sinais de alarme, porém com sinais de sangramento espontâneo ou induzido e/ou condições clínicas potencialmente agravantes, como gestação, idade acima de 65 anos, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças hematológicas, dentre outras.

Grupo C: apresentam sintomas clássicos na vigência de algum dos sinais de alarme, incluindo os sinais clínicos (dor abdominal intensa, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, hipotensão, sangramentos importantes, alterações

neuropsiquiátricas, oligúria, hipotermia, desconforto respiratório) ou laboratoriais (queda abrupta das plaquetas ou aumento do hematócrito).

Grupo D: apresentam, além dos sintomas clássicos, sinais de choque, disfunção orgânica e/ou desconforto respiratório.



**Figura 3.** Fluxograma de classificação de risco da dengue. Fonte: BRASIL, 2016<sup>6</sup>.

Dada a importância da dengue no contexto epidemiológico de morbimortalidade, diversos estudos foram desenvolvidos na tentativa de identificar algoritmos para a definição prognóstica dos pacientes<sup>30-32</sup>.

Em crianças vietnamitas, identificou-se um modelo de prognóstico que considerou como fatores preditores de casos graves a história de vômitos, a baixa contagem de plaquetas, o aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e a positividade do teste rápido de NS1<sup>30</sup>.

Em um estudo desenvolvido com adultos, buscou-se identificar fatores preditores de óbito até 3 dias do início dos sintomas, até 7 dias do início dos sintomas e em um modelo geral de mortalidade. No primeiro modelo, sangramento gastrointestinal nas primeiras 72 horas, trombocitopenia no início do quadro e lesão renal aguda após o início da internação foram identificados como preditores. No segundo, sangramento gastrointestinal nas primeiras 72 horas, hemoconcentração e leucocitose após a internação foram os fatores identificados para gravidade. No terceiro modelo, além dos fatores identificados no segundo, também se concluiu que a trombocitopenia foi um fator preditor de mortalidade geral<sup>32</sup>.

Em uma meta-análise, foi identificado que redução dos níveis de plaquetas, maiores níveis de AST, presença de dor abdominal, vômitos e hepatomegalia foram preditores de casos graves de dengue. Contudo, o estudo aponta que os preditores clínicos apresentaram menor heterogeneidade entre os estudos quando comparados aos preditores laboratoriais<sup>31</sup>.

Em geral, o prognóstico da dengue é dependente do diagnóstico precoce, da identificação dos sinais de alarme e do tratamento com ênfase nos cuidados de suporte e na reposição de fluidos<sup>4</sup>.

## **DENGUE NA GESTAÇÃO**

Um estudo vietnamita identificou a dengue como causa mais comum de febre durante a gestação. Neste sentido, a identificação de desfechos maternos, gestacionais e fetais é de suma importância no contexto do manejo clínico das pacientes infectadas<sup>33</sup>.

Alguns estudos identificaram que a dengue durante a gestação aumentou o risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hemorragias na gestação e óbitos

maternos. Contudo, não houve associação com o desenvolvimento de malformações congênitas<sup>34,35</sup>.

Um estudo brasileiro identificou que o risco de óbito por dengue é maior em gestantes quando comparadas a mulheres em idade fértil não gestantes, sobretudo no terceiro trimestre gestacional<sup>36</sup>.

Uma meta-análise indicou que a infecção sintomática por dengue durante a gestação aumentou o risco de aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso ao nascer, alertando para a necessidade do adequado diagnóstico e manejo destas gestantes<sup>37</sup>.

## **PREVENÇÃO E CONTROLE**

Para a implantação adequada de medidas de prevenção e controle, destaca-se a importância da vigilância epidemiológica, compreendendo a notificação de casos suspeitos, a identificação de casos graves e óbitos, a confirmação laboratorial dos casos e a identificação dos sorotipos em circulação. Além disso, é essencial que sejam adotadas estratégias diversas de vigilância, incluindo a vigilância sindrômica, a vigilância sentinela e a busca ativa de casos<sup>38</sup>.

Além das medidas de vigilância epidemiológica, destaca-se o papel da vigilância ambiental para o controle do vetor. Para tanto, ganha importância a identificação de padrões climáticos e de fatores ambientais que favorecem a disseminação do vetor, incluindo a presença de água estagnada em recipientes em casas habitadas ou abandonadas, a gestão inadequada de resíduos e a falta de saneamento básico<sup>39</sup>.

As medidas de controle podem ser classificadas em: controle físico, controle biológico e controle químico. O controle físico inclui a identificação dos focos de maior transmissão da dengue, com eliminação de focos de oviposição do vetor, extermínio de

criadouros de mosquitos e educação em saúde para a prevenção de novos focos de transmissão. O controle biológico é marcado, sobretudo, pelo uso de bactérias simbióticas modificadas para colonização de vetores e limitação da transmissão da doença; além disso, também podem ser empregados métodos genéticos para supressão da população de vetores e liberação de vetores esterilizados para a redução das taxas de fecundidade. Por fim, o controle químico inclui o uso de inseticidas artificiais e/ou derivados de plantas, o uso de reguladores de crescimento de insetos e o uso de feromônios para atração de vetores e posterior extermínio<sup>40</sup>.

## **DESENVOLVIMENTO DE VACINAS**

Frente ao cenário epidemiológico da dengue no Brasil e no mundo, verifica-se a importância de novas medidas preventivas para o controle da doença, incluindo o desenvolvimento de vacinas. Atualmente, diversas técnicas tem sido utilizadas, incluindo vacinas de vírus vivo atenuado, vírus inativado, subunidade recombinante, vetor viral e vacina de DNA<sup>41</sup>.

Os principais desafios no desenvolvimento de vacinas contra a dengue são a ausência de um modelo animal acessível, barato e sensível para o estudo e a dificuldade de desenvolvimento de uma vacina com resposta persistente contra os sorotipos circulantes<sup>41,42</sup>.

As vacinas de vírus vivo atenuado apresentam a vantagem da amplitude de antígenos protetores associados e da proteção a longo prazo. Dentre as vacinas desenvolvidas para a dengue com esta tecnologia, destacam-se a tetravalente de vírus quimérico da febre amarela (CYD-TDV), a vacina recombinante com DENV-4 mutante (rDEN4Δ30) e a vacina de vírus da dengue atenuado tetravalente (DENVax)<sup>32</sup>.

As vacinas de vírus inativado são desenvolvidas com o uso de substâncias capazes de inativar o patógeno, mantendo o desenvolvimento de resposta imune contra o patógeno vivo. Dentre as opções desenvolvidas, destacam-se a vacina inativada contra o DENV2 (S16803), a vacina tetravalente de vírus inativado com formalina purificada (TPIV). Nestas vacinas, diversos componentes virais podem ser utilizados como alvo, incluindo os componentes C, M, E e NS1<sup>41</sup>.

As vacinas de subunidades recombinantes utilizam proteínas virais antigênicas expressas em células procariotas ou eucariotas com o objetivo de estimular uma resposta imune persistente. Dentre as técnicas utilizadas, destacam-se a expressão de proteína do envelope recombinante (EDIII) em *Escherichia coli*, a vacina tetravalente com adjuvante de alúmen, a vacina com proteínas recombinantes virais em formulação lipídica, a vacina com EDIII em *Neisseria meningitidis* (EDIII-P64K), dentre outras<sup>41</sup>.

As vacinas com vetores virais utilizam determinados vírus, como os adenovírus, para o transporte de antígenos da dengue. Tais vacinas apresentam capacidade de induzir fortes respostas de imunidade celular, sendo preferido o uso de adenovírus como vetores dada sua maior facilidade de tecnológica e maior expressão antigênica. Algumas das vacinas desenvolvidas incluem as vacinas cAdVaxD (1-2) e (3-4) e a vacina rAd com expressão de EDIII<sup>41</sup>.

Por fim, a vacina de DNA utiliza um plasmídeo com um ou mais genes capazes de codificar antígenos virais e desencadear uma resposta imune. A principal técnica utilizada objetivou a expressão da proteína E do vírus<sup>41,43</sup>.

Atualmente, a vacina Dengvaxia®, desenvolvida pela companhia Sanofi-Pausteur, é licenciada em mais de 20 países. Trata-se de uma vacina tetravalente com uso do vírus quimérico da febre amarela como tecnologia. No Brasil, a vacina é aprovada para

uso em indivíduos de 9 a 45 anos procedentes de áreas endêmicas da dengue e com documentação de infecção prévia pelo vírus<sup>44,45</sup>.

## **CONCLUSÕES**

A dengue é uma doença endêmica no Brasil e em diversos países do mundo, com importante impacto na morbimortalidade. A compreensão dos mecanismos patogênicos da doença e a identificação de sinais clínicos é essencial na prática clínica e laboratorial. Para que haja um adequado controle da doença, com impacto na redução de casos e óbitos, é essencial o controle do vetor, o diagnóstico precoce e o manejo clínico. Frente ao impacto da doença, estudos de revisão ganham importância para a sumarização de conceito e atualizações para os serviços de saúde. Ressalta-se ainda, a necessidade do desenvolvimento constante de estudos para o aprimoramento do manejo clínico e, sobretudo, para a identificação de fatores que contribuam para a prevenção e diagnóstico precoce.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Fares RCG, Souza KPR, Añez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *Biomed Res Int.* 2015;2015:321873.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Sistemas de informação de agravos de notificação [Internet]. 2022 [citado 2022 abr 3]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/doencas-e-agravos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/>
3. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses.* 2020 Jul;12(8):829.
4. Tantawichien T, Thisayakorn U. Dengue. *Neglected Trop Dis - South Asia.*

2017;329–48.

5. Raafat N, Blacksell SD, Maude RJ. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019 Nov;113(11):653–60.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Atenção em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. 5th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 58 p.
7. Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, Dos Santos CR, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors.* 2018 Apr;11(1):264.
8. Brathwaite Dick O, San Martín JL, Montoya RH, del Diego J, Zambrano B, Dayan GH. The history of dengue outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Oct;87(4):584–93.
9. Siqueira JBJ, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio AC da R, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis.* 2005 Jan;11(1):48–53.
10. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, Pletnev S V, Corver J, Lenches E, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell.* 2002 Mar;108(5):717–25.
11. Perera R, Kuhn RJ. Structural proteomics of dengue virus. *Curr Opin Microbiol.* 2008 Aug;11(4):369–77.
12. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol.* 2021 Oct;67(10):687–702.

13. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. 2021 Jan;78(1):17–32.
14. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr;496(7446):504–7.
15. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades de Federação [Internet]. 2022 [citado 2022 abr 12]. Disponível em: [https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm\\_source=portal&utm\\_medium=popclock&utm\\_campaign=novo\\_popclock](https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock)
16. Secretaria de Saúde do Estado de Goiás. Saúde de Goiás realiza força tarefa no entorno do DF para combate à dengue [Internet]. 2022 [citado 2022 abr 19]. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/noticias/15197-saude-de-goias-realiza-forca-tarefa-no-entorno-do-df-para-combate-a-dengue#:~:text=Casos em Goiás,aumento de 295%2C32%25>
17. Rodrigues NB, Godoy RSM, Orfano AS, Chaves BA, Campolina TB, Costa BDA, et al. Brazilian *Aedes aegypti* as a Competent Vector for Multiple Complex Arboviral Coinfections. *J Infect Dis*. 2021 Jul;224(1):101–8.
18. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 [citado 2022 abr 12]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/>
19. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis poverty*. 2021 Oct;10(1):123.
20. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. World Health Organization; 2009. 160 p.

21. Grande AJ, Reid H, Thomas E, Foster C, Darton TC. Tourniquet Test for Dengue Diagnosis: Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug;10(8):e0004888.
22. Escola de Saúde Pública do Ceará. Arboviroses: entenda o que é e como funciona a prova do laço [Internet]. 2020 [citado 2022 abr 29]. Disponível em: <https://www.esp.ce.gov.br/2020/01/20/entenda-o-que-e-e-como-funciona-a-prova-do-laco/>
23. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*. 2017 Mar;215(suppl\_2):S89–95.
24. Teoh BT, Sam SS, Tan KK, Johari J, Danlami MB, Hooi PS, et al. Detection of dengue viruses using reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *BMC Infect Dis*. 2013 Aug;13:387.
25. Casenghi M, Kosack C, Li R, Bastard M, Ford N. NS1 antigen detecting assays for diagnosing acute dengue infection in people living in or returning from endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May;2018(5).
26. Yow KS, Aik J, Tan EYM, Ng LC, Lai YL. Rapid diagnostic tests for the detection of recent dengue infections: An evaluation of six kits on clinical specimens. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249602.
27. Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, Asmara DW, Nainu F, Harapan H, Sasmono RT. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:152–4.
28. Felix AC, Souza NCS, Figueiredo WM, Costa AA, Inenami M, da Silva RMG, et al. Cross reactivity of commercial anti-dengue immunoassays in patients with acute Zika virus infection. *J Med Virol*. 2017 Aug;89(8):1477–9.

29. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de investigação de óbitos por arbovírus urbanos no Brasil - Dengue, Chikungunya e Zika. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 35 p.
30. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VVC, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An Evidence-Based Algorithm for Early Prognosis of Severe Dengue in the Outpatient Setting. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar;64(5):656–63.
31. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda A Ben, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, et al. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Oct;15(10):e0009808.
32. Lee IK, Huang CH, Huang WC, Chen YC, Tsai CY, Chang K, Chen YH. Prognostic Factors in Adult Patients with Dengue: Developing Risk Scoring Models and Emphasizing Factors Associated with Death  $\leq 7$  Days after Illness Onset and  $\leq 3$  Days after Presentation. *J Clin Med*. 2018 Oct;7(11).
33. Chansamouth V, Thammasack S, Phetsouvanh R, Keoluangkot V, Moore CE, Blacksell SD, et al. The Aetiologies and Impact of Fever in Pregnant Inpatients in Vientiane, Laos. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Apr;10(4):e0004577.
34. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Nov;147(1):29–32.
35. Machado C, Machado E, Rohloff R, Azevedo M, Campos D, Bruniera R, Brasil P. Is Pregnancy Associated with Severe Dengue? A Review of Data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 May 1;7:e2217.
36. Nascimento LB do, Siqueira CM, Coelho GE, Bosco SJ. Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. *Epidemiol e Serviços Saúde*.

2017;26(3):433–42.

37. Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul 1;16(7):857–65.

38. Angelo M, Ramalho WM, Gurgel H, Belle N, Pilot E. Dengue Surveillance System in Brazil: A Qualitative Study in the Federal District. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar;17(6).

39. Johansen IC, do Carmo RL, Correia Alves L, Bueno M do CD. Environmental and demographic determinants of dengue incidence in Brazil. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2018;20(3):346–51.

40. Rather IA, Parray HA, Lone JB, Paek WK, Lim J, Bajpai VK, Park YH. Prevention and Control Strategies to Counter Dengue Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:336.

41. Deng SQ, Yang X, Wei Y, Chen JT, Wang XJ, Peng HJ. A Review on Dengue Vaccine Development. *Vaccines*. 2020 Feb;8(1).

42. Sariol CA, White LJ. Utility, limitations, and future of non-human primates for dengue research and vaccine development. *Front Immunol*. 2014;5:452.

43. Kochel T, Wu SJ, Raviprakash K, Hobart P, Hoffman S, Porter K, Hayes C. Inoculation of plasmids expressing the dengue-2 envelope gene elicit neutralizing antibodies in mice. *Vaccine*. 1997 Apr;15(5):547–52.

44. Park J, Kim J, Jang YS. Current status and perspectives on vaccine development against dengue virus infection. *J Microbiol*. 2022 Mar;60(3):247–54.

45. Sanofi Pasteur. Dengvaxia®: bula para o profissional de saúde [Internet]. 2016 [citado 2022 abr 26]. Disponível em: <https://www.sbmt.org.br/portal/wp->

content/uploads/2019/03/PDF3.pdf