

Atualização Clínica sobre Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Dengue

Clinical Update on Diagnosis, Treatment and Prevention of Dengue

Jorge B.A. SEIXAS¹, Kleber GIOVANNI LUZ², Vitor LAERTE PINTO JUNIOR³✉
Acta Med Port 2024 Feb;37(2):126-135 • <https://doi.org/10.20344/amp.20569>

RESUMO

A dengue é uma doença transmitida por um vetor hematófago (mosquito) que possui um impacto significativo na saúde pública mundial. O mosquito transmissor pertence ao género *Aedes*. São duas as espécies responsáveis pela transmissão humana: o *Ae. aegypti*, que se adaptou ao ambiente urbano de áreas altamente populosas de países tropicais e subtropicais, resultando num aumento dramático dos casos de dengue ao longo dos anos; e o *Ae. Albopictus*, que representa uma potencial ameaça para os países de clima temperado pela sua capacidade de adaptação aos climas mais frios. A doença está presente em grande parte do mundo, colocando cerca de metade da população do planeta em risco. Embora a maioria dos casos seja assintomática, a dengue causa uma sobrecarga nos sistemas de saúde e impacta principalmente os jovens. A doença também tem vindo a alastrar-se a países de clima temperado, tornando-se uma ameaça global. As medidas de controlo vetorial e o desenvolvimento de vacinas têm sido as principais estratégias de prevenção, uma vez que não existe ainda um tratamento eficaz para a doença.

Palavras-chave: Dengue/diagnóstico; Dengue/prevenção e controlo; Dengue/tratamento; Dengue Grave; Vacina da Dengue; Vírus da Dengue

ABSTRACT

Dengue is a vector-borne disease that has a significant impact on global public health. The vector mosquito belongs to the genus *Aedes*. Two species play a key role in human transmission: *Ae. aegypti*, which has adapted to the urban environment of highly populated areas in tropical and subtropical countries, leading to a dramatic increase in dengue cases over the years, and *Ae. albopictus*, which poses a potential threat to temperate climate countries due to its ability to adapt to colder climates. The disease is widespread across the world, posing a risk to nearly half of the world's population. Although most cases are asymptomatic, dengue causes a burden on healthcare systems and mainly affects the younger population. The disease is also spreading to temperate climate countries, thus becoming a global threat. Vector control measures and vaccine development have been the main prevention strategies, as there is still no effective treatment for the disease.

Keywords: Dengue/diagnosis; Dengue/prevention and control; Dengue/therapy; Dengue Vaccines; Dengue Virus; Severe Dengue

INTRODUÇÃO

A dengue é a doença transmitida por um vetor com a maior importância sanitária e impacto no mundo.^{1,2} A adaptação do seu principal mosquito transmissor, *Aedes aegypti*, ao ambiente doméstico de cidades populosas de países tropicais e subtropicais, juntamente com a coexistência dos quatro serotipos do vírus da dengue, contribuíram para que a incidência da doença crescesse mais de 30 vezes nos últimos 60 anos. Estima-se que ocorram anualmente mais de 390 milhões de casos de dengue, com cerca de 3,9 mil milhões de pessoas em risco em todo o mundo.³

Apesar de na maioria dos casos a infeção ser assintomática ou ter baixa letalidade, a situação atual na maioria dos países é de hiperendemicidade alternada por epidemias acometendo principalmente as faixas etárias mais jovens, o que sobrecarrega os serviços de saúde já deficitários.^{4,5} A progressiva adaptação do mosquito *Aedes albopictus* ao clima temperado e a importação de casos de viajantes e migrantes têm causado o aumento de casos autóctones nestes países,^{6,7} contribuindo para a crescente expansão e impacto global da dengue.^{8,9}

As medidas de prevenção baseiam-se no controlo veto-

rial e, em menor escala, nas medidas individuais, tais como o uso de repelentes. Ainda não existe uma perspetiva para um medicamento eficaz, por isso a atenção tem sido dada ao desenvolvimento e licenciamento de vacinas, existindo já duas vacinas no mercado.¹⁰

Dado o facto de a dengue ser uma doença em expansão no mundo e com potencial para se disseminar para países de clima temperado, este artigo de revisão tem como objetivo discutir os aspetos básicos e o controlo da dengue, com ênfase na abordagem clínica e no uso das vacinas licenciadas atualmente.

ETIOLOGIA

O vírus da dengue pertence à família *Flaviviridae* e ao género *Orthoflavivirus*. Nesta mesma família encontram-se outros vírus, como o vírus da febre amarela, da encefalite das carraças, Zika, da encefalite japonesa e da encefalite do Nilo Ocidental.¹¹

Há quatro serotipos de vírus da dengue (DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4). A imunidade homóloga, isto é, direcionada ao serotipo que a induziu, é protetora e

1. Unidade de Ensino e Investigação de Clínica Tropical. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Departamento de Infectologia. Instituto de Medicina Tropical da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Hospital Giselda Trigueiro. Rio Grande do Norte. Brasil.

3. Clínica Universitária de Doenças Infecciosas. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Vitor Laerte Pinto Junior. vitorlaerte@gmail.com

Recebido/Received: 18/08/2023 - Aceite/Accepted: 07/09/2023 - Publicado/Published: 01/02/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



duradoura. A imunidade induzida contra um serotipo gera uma imunidade cruzada contra os demais serotipos (imunidade heteróloga) e a proteção que confere é de curta duração, sendo que a longo prazo pode estar envolvida no desenvolvimento da forma grave da doença.¹² Os serotipos DENV 2 e DENV 3 estão mais associados às formas graves da doença.¹³

EPIDEMIOLOGIA

Na atualidade, a dengue é a doença de transmissão vetorial de maior importância para a saúde pública, superando a malária.¹⁴ Distribui-se principalmente pelas regiões de clima tropical e subtropical (Fig. 1). Estima-se que cerca de 3,9 mil milhões de pessoas estejam em risco de contrair a doença, com 50 a 100 milhões de casos anualmente nos mais de 128 países onde a dengue é endêmica.^{15,16}

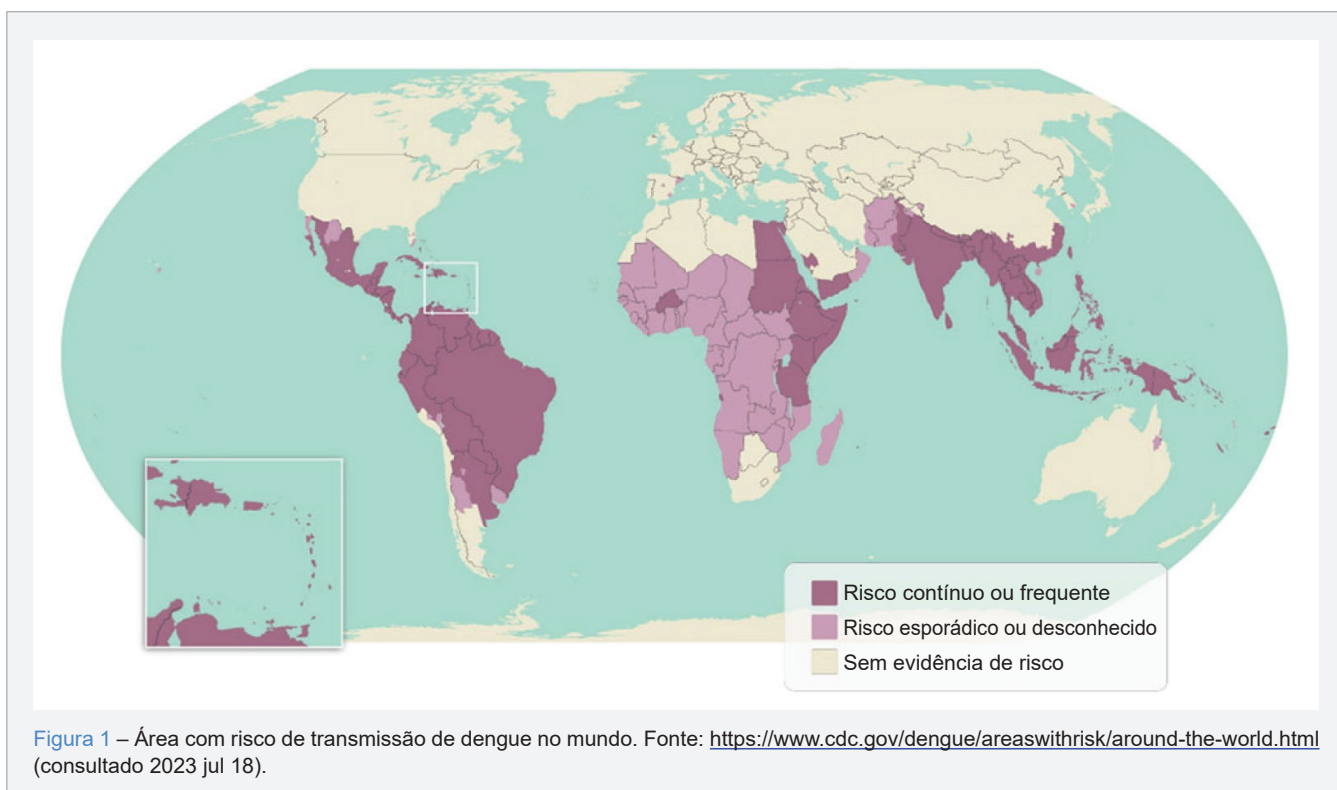
A rápida urbanização na Ásia e na América Latina tem proporcionado um aumento do número de casos de dengue e ampliação da sua distribuição geográfica.¹⁷ Na maioria destas áreas há co-circulação dos quatro serotipos do DENV, causando epidemias intercaladas por hiperendemicidade.¹⁸ Nos países europeus os casos autóctones começaram a ser detetados em 2010,¹⁹ com a maior epidemia sendo documentada na ilha da Madeira entre outubro de 2012 a janeiro de 2013, com mais de 2200 casos de DENV 1.²⁰

VETOR

A dengue é uma arbovirose transmitida por mosquitos hematófagos do género *Aedes sp.* A doença possui dois ciclos, o ciclo enzoótico (silvestre), mais antigo, e o ciclo urbano, no qual as fêmeas do mosquito *Ae. Aegypti* transmitem a dengue aos seres humanos.²¹ Atualmente, está distribuído em regiões tropicais e subtropicais, não ultrapassando as latitudes 45° N e 35° S.²²

É um mosquito de pequeno tamanho, preto e branco, altamente adaptado às condições urbanas. Tem um comportamento endofílico, ou seja, vive no interior das casas, onde a fêmea deposita os seus ovos em recipientes artificiais que acumulam água limpa.²³ Têm o hábito de interromper a sucção de sangue várias vezes, podendo picar várias pessoas num curto período. Isso explica como várias pessoas podem contrair a dengue no mesmo domicílio, com o mesmo período de incubação. *Ae. Aegypti* tem um comportamento diurno e prefere alimentar-se nas primeiras horas da manhã, embora possa picar em qualquer altura do dia.²⁴

O *Ae. Albopictus* atualmente distribui-se por todos os continentes, exceto a Antártida. Ao contrário do *Ae. Aegypti*, este mosquito tem hábitos silvestres adaptando-se também às proximidades dos domicílios e não possui preferência pelo ser humano.⁸ O *Ae. albopictus* tem a capacidade de se adaptar a climas temperados e já foi detetado em 26 países da Europa; em Portugal continental foi detetado inicialmente na região Norte do país em 2017, e no



mesmo ano há também o relato no Sul (cidade de Faro, no Algarve).²⁵ Mais recentemente, foi detetado no Alentejo e na região de Lisboa.²⁶⁻²⁸

FISIOPATOLOGIA

A patogenia da dengue é até ao presente momento motivo de debate.²⁹ No entanto, alguns fatores relacionados com o hospedeiro têm sido observados e associados a uma maior gravidade da doença em epidemias anteriores, incluindo a idade jovem, obesidade e fatores genéticos.³⁰⁻³²

Em relação aos fatores ligados ao vírus, existem três teorias que procuram explicar as manifestações mais graves: 1) virulência devido a maior capacidade replicativa; 2) maior aptidão replicativa e escape imunológico; e 3) mecanismo de amplificação da replicação viral mediado por anticorpos [*Antibody-Dependent Enhancement (ADE)*] causado pela infeção secundária por um serotipo diferente do vírus da dengue ao qual o indivíduo tenha sido anteriormente exposto.¹² O ADE ocorre uma vez que a produção de anticorpos heterólogos não neutralizantes facilita a entrada do vírus em células do sistema imunológico, resultando numa resposta inflamatória exacerbada e no aumento da permeabilidade capilar.^{33,34}

QUADRO CLÍNICO

A dengue é assintomática na maior parte dos casos; cerca de 25% das pessoas que desenvolvem a doença podem ter manifestações que podem variar desde quadros febris inespecíficos até sintomas graves como hemorragia e choque.¹¹ Clinicamente, a dengue pode ser dividida em três fases: a fase febril ou aguda, seguida da fase crítica, que se inicia com a regressão da febre, e a fase de recuperação espontânea.¹¹

Fase aguda

A fase aguda inicia-se após um período de incubação de três a 14 dias (média de cinco a sete dias) com surgimento abrupto de febre alta (38°C - 40°C) acompanhada de mialgia intensa, cefaleia com dor retroorbitária, náuseas, vômitos, prostração e manifestações hemorrágicas ligeiras como petéquias localizadas, sangramento gengival e nos locais de punção venosa. Alterações laboratoriais inespecí-

ficas incluem leucopenia e trombocitopenia ligeiras e, eventualmente, aumento das enzimas hepáticas.¹⁸

O quadro clínico muito se assemelha às outras arboviroses que também podem ocorrer em países tropicais (Tabela 1), parasitoses como a malária, doenças zoonóticas, como a leptospirose, hantavirose e rickettsioses, e, apesar de a dengue raramente se apresentar com manifestações respiratórias, na fase aguda pode ser confundida com síndrome gripal e viroses exantemáticas.^{35,36} O boletim de vacinas e a história recente de viagens devem ser investigados face ao atual panorama de aumento no número de casos autóctones na Europa.

Esta fase dura de dois a sete dias e, em cerca de 50% das pessoas, pode ocorrer exantema macular efêmero no terceiro ou quinto dia de doença. Na maioria dos casos, há melhoria dos sintomas e recuperação sem complicações. Em alguns casos, a fase aguda é seguida pela fase de convalescença, que pode durar vários meses, sendo caracterizada por queixas inespecíficas de prostração.¹¹

Fase crítica

A fase crítica inicia-se com a regressão da febre, caracterizando-se por uma síndrome de extravasamento capilar com hemoconcentração. Podem ocorrer manifestações hemorrágicas mais intensas, com agravamento da púrpura e do sangramento gengival e gastrointestinal.

A presença de um dos sinais clínicos descritos na Tabela 2 caracteriza o caso como dengue com sinais de alerta e a abordagem deve ser diferenciada da febre da dengue, ou dengue clássico como na classificação anterior, pelo risco de evolução para o choque.³⁷

O choque é causado pela perda excessiva de líquido dos capilares para o terceiro espaço, resultando em hipotensão e diminuição da amplitude dos pulsos periféricos. Há hipoperfusão orgânica, acidose metabólica e insuficiência de múltiplos órgãos, e o doente pode falecer em poucas horas.¹⁸

As manifestações atípicas de dengue com acometimento de órgãos como o fígado, coração e o sistema nervoso central estão associadas à forma mais grave de doença e podem determinar uma evolução mais prolongada da doença.³⁸

Tabela 1 – Sinais de alerta associados com a maior possibilidade de evolução para a forma grave de dengue (PAHO/OMS)

- Dor abdominal: progressiva até ser contínua ou sustentada e intensa, e no final da fase febril;
- Distúrbio sensitivo: irritabilidade, sonolência e letargia;
- Sangramento das mucosas: gengivorragia, epistaxe, sangramento vaginal não associado à menstruação ou mais sangramento menstrual do que o habitual e hematúria;
- Acúmulo de líquido: clínico, imagiológico ou ambos, no final da fase febril;
- Hepatomegalia: mais de 2 cm abaixo do rebordo costal e de estabelecimento abrupto;
- Vômitos: persistentes (três ou mais episódios em uma hora ou quatro episódios em seis horas);
- Aumento progressivo do hematócrito: em pelo menos duas medições consecutivas durante a monitorização do paciente.

Tabela 2 – Manifestações clínicas mais frequentes das febres de dengue, chikungunya e zika

Sintoma	Dengue	Chikungunya	Zika
Febre (intensidade)	+++	++	+
Mialgia	+++	++	+
Exantema	+	++	+++
Artralgia	+/-	+++	+
Cefaleia	+++	+	+
Conjuntivite	-	++	+++
Discrasia	++	+/-	-
Choque	+++	+/-	-
Trombocitopenia	+++	+/-	+/-
Neutropenia	++	+	-
Linfopenia	++	+++	-

Adaptado de Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. Vírus zika: revisão para clínicos. Acta Med Port. 2015;28:760-5.

Fase de regressão

A recuperação dá-se em cerca de dois a três dias com normalização da tensão arterial e da amplitude do pulso. Uma vez estabilizada, a reabsorção do líquido extravasado é rápida e resulta na normalização do hematócrito, com regressão dos sintomas gastrointestinais e retorno da diurese, sem sequelas. Alguns indivíduos podem apresentar erupção purpúrica, seguida de prurido intenso, principalmente nas palmas das mãos e face plantar dos pés e, durante a convalescença, pode haver queixas de astenia e sintomas depressivos com duração de poucas semanas até meses.

ABORDAGEM CLÍNICA E TRATAMENTO

A abordagem clínica inicial de um caso suspeito de dengue deve ser sempre baseada na avaliação clínica do doente e nos resultados das análises que determinarão em que fase da doença o doente se encontra, se há presen-

ça de sinais de alarme (Tabela 3) e se poderá ser tratado no domicílio ou internado.¹⁸ A confirmação etiológica não é absolutamente indispensável nesta fase inicial e não deve retardar o tratamento pela possibilidade de rápida evolução para a forma grave da doença.³⁹

A história deve conter obrigatoriamente informações sobre viagens recentes, o exame físico deve ser direcionado para avaliação do estado de consciência, estado de hidratação, estado hemodinâmico, padrão respiratório, dor abdominal (investigação de hepatomegalia e ascite) e presença de hemorragias, e a realização do teste do torniquete ou prova do laço, que tem o objetivo de avaliar a presença de fragilidade capilar. O teste é realizado por meio da insuflação da braçadeira de um esfigmomanómetro num dos braços do doente até ao ponto médio entre a pressão arterial máxima e mínima por um período de cinco minutos. O resultado é considerado positivo caso sejam observadas mais de 10 a 20 petéquias numa área de 2,5 cm² (aproximadamente a área de superfície do dedo polegar na região da pele localizada abaixo de onde a braçadeira do aparelho foi colocada).³⁹

O doente pode ser classificado em três grupos: grupo A (tratamento em ambulatório), B (observação ou internamento hospitalar) ou C (serviço de urgência/cuidados intensivos). A dengue é uma doença com evolução dinâmica, sendo possível a reclassificação do doente de acordo com as reavaliações.³⁹

No grupo A, o doente não tem comorbilidades e apresenta manifestações clínicas de dengue sem os sinais de alarme, devendo ser tratado com hidratação e tratamento sintomático por via oral no domicílio (Tabela 3). Deve ser orientado a voltar à unidade de saúde diariamente para reavaliação com determinação do hematócrito e contagem de plaquetas, principalmente na altura da cessação da febre ao fim da fase aguda.

No grupo B, o doente deve receber tratamento de

Tabela 3 – Abordagem clínica e terapêutica de acordo com a classificação de gravidade

Grupo de Risco	Abordagem
A	<ul style="list-style-type: none"> Evitar os AINE's e explicar sinais de alarme. Hidratação por via oral: 80 mL por quilo por dia – 1/3 com sais de reidratação oral, os outros 2 / 3 podem ser realizados com líquidos caseiros.
B – Sem sinais de alarme	<ul style="list-style-type: none"> Vigilância do hematócrito durante a reidratação. Hidratação oral, ou se não tolerar a via oral: <ul style="list-style-type: none"> Hidratação intravenosa na dose de manutenção: 4 mL/kg/h para os primeiros 10 kg de peso corporal + 2 mL/kg/h para os próximos 10 kg de peso corporal + 1 mL/kg/h para os quilogramas subsequentes – por hora de líquido isotónico.
B – Com sinais de alarme	<ul style="list-style-type: none"> Hematócrito de referência antes da reidratação. Hidratação venosa: iniciar com 5 – 7 mL/kg/h por 1 – 2 horas, depois 3 – 5 mL/kg/h por 2 – 4 horas e depois 2 – 3 mL/kg/h ou menos de acordo com a resposta clínica e redução do hematócrito. Somente líquidos isotónicos (soro fisiológico 0,9 % ou Ringer lactato).
C	<p>Avaliar estado hemodinâmico – hemograma de 2/2 h.</p> <p>Iniciar ressuscitação com fluídos (ver organigramas).</p>

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

rehidratação com supervisão médica ou internamento hospitalar se apresentar sinais de alarme (Tabela 3). O doente é classificado neste grupo se tiver comorbilidades como hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes, anemia falciforme, doença renal crónica, dispneia ou doenças autoimunes, assim como a existência de questões sociais ou residência longe da unidade de saúde. Se na reavaliação apresentar hemograma e hematócrito estáveis, estabilidade hemodinâmica e ausência de sinais de alarme, pode receber alta e prosseguir o tratamento como grupo A.

Os doentes do grupo B com sinais de alarme (dengue grave) necessitam de internamento por um mínimo de 48 horas. Devem ser realizados hemograma completo, dosagem das enzimas hepáticas, avaliação da função renal, ionograma, dosagem do nível de albumina sérica, tipagem sanguínea, gasimetria e exames de imagem (radiografia de tórax e/ou ecografia abdominal) para detetar derrames cavitários. A realização de um teste serológico ou molecular (teste rápido de diagnóstico ou reação em cadeia da polimerase) para despiste de infeção por DENV é obrigatória.

Deve iniciar-se a hidratação venosa de forma imediata com solução isotónica (soro fisiológico ou lactato de ringer) e vigilância (clínica e laboratorial) a cada duas horas. Se o doente em causa evoluir com estabilidade hemodinâmica, com diurese preservada e queda do hematócrito, poderá passar para a fase de manutenção (Tabela 3). Se este não melhorar após duas horas, deve-se repetir a rehidratação (grupo B, sinais de alarme – Tabela 3) até três vezes, e se a resposta for insatisfatória, reclassifica-se o doente como grupo C (choque grave). Os sinais de choque incluem: tempo de preenchimento capilar > 2s, queda da pressão arterial, pressão de pulso \leq 20 mmHg, PAS < 90 mmHg. Outros parâmetros avaliados incluem sensação de desconforto respiratório produzido pelos derrames cavitários causado pelo excesso de infusão de líquidos ou a presença de sangramento intenso como hemorragia digestiva alta ou baixa, disfunção orgânica como por exemplo aminotransferases acima de 1000 UI/L, sinais de miocardite, ou sinais de encefalite/encefalopatia.

Um indivíduo infetado com DENV e classificado como grupo C deve receber hidratação venosa com líquidos isotónicos e ser internado em unidade de cuidados intensivos (ressuscitação com cristalóide isotónico); a abordagem do choque compensado (hipoperfusão sem hipotensão) encontra-se ilustrada na Fig. 2 enquanto o choque descompensado é esquematicamente apresentado na Fig. 3. Após a reposição hídrica faz-se nova avaliação clínica e do hematócrito. Caso haja uma resposta clínica favorável, classifica-se o doente no grupo B; se mantiver instabilidade, avalia-se a infusão de colóides (albumina), ou hemotransfusão se houver evidência de hemorragia sinalizada pela não responsividade ou queda do hematócrito.

Perante um quadro de falta de resposta à terapia de ressuscitação e da queda do hematócrito, deve-se excluir a possibilidade de sangramento oculto, avaliando-se a indicação de hemotransfusão e investigando a existência de algum comprometimento orgânico como a insuficiência cardíaca congestiva.³⁹

A alta hospitalar deve ser considerada quando se alcançarem os seguintes critérios clínicos e laboratoriais: estabilidade hemodinâmica e do hematócrito, ausência de febre nas últimas 48 horas, contagem de plaquetas acima de 50 mil/ml e ausência de sinais de infeção secundária.

Controlo da febre

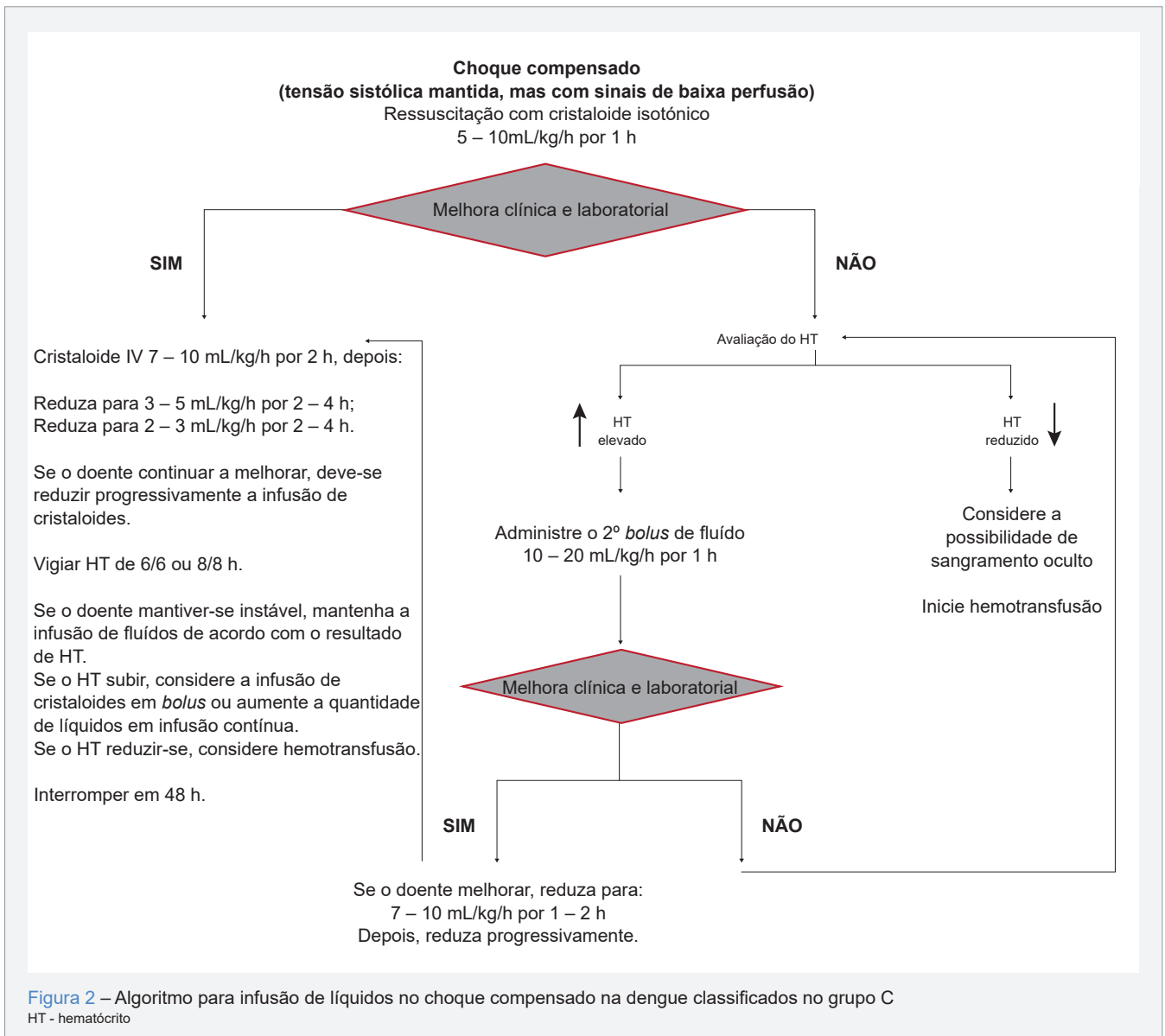
O controlo da febre e da dor é preferencialmente efetuado por terapia sintomática oral, evitando-se os salicilatos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) pelo risco de sangramento. O paracetamol deve ser administrado nas doses habituais, com seis horas de intervalo e máximo de 4 g/dia devido ao risco de hepatotoxicidade.⁴⁰ O controlo da febre pode ser desafiante, principalmente em crianças, podendo-se usar compressas mornas/frias. A febre persistente na fase aguda pode ser consequência de viremia elevada e indicador de gravidade.⁴¹

Testes de diagnóstico

O diagnóstico definitivo de dengue é realizado por meio da deteção direta do vírus (por isolamento viral por meio de cultura, amplificação genética por RT – PCR, deteção de antigénio NS1) ou pela deteção (e eventual titulação) de anticorpos IgG e IgM. A confirmação do caso de dengue tem utilidade nomeadamente na realização do diagnóstico diferencial, para fins de vigilância epidemiológica e para a investigação clínica. A escolha do melhor teste depende do uso que se fará do seu resultado e a fase em que se encontra a doença (Fig. 4).⁴²

Após o início dos sintomas, o vírus pode ser isolado a partir de amostras de sangue periférico até os quatro/cinco dias por meio de cultura viral e identificado por RT-PCR. A cultura viral requer pessoal e equipamentos especializados, além de um tempo considerável para obtenção dos resultados, o que inviabiliza a sua aplicação na prática clínica. Já a técnica de amplificação genética parcial do genoma vírus por meio de RT-PCR tem vindo a substituir a cultura viral dada a maior facilidade de execução e excelente precisão, podendo fornecer o diagnóstico no mesmo dia ou, no máximo, no dia seguinte à colheita. Adicionalmente, é capaz de amplificar o ARN e fornecer a informação sobre o serotipo causador da infeção. A desvantagem continua a ser a necessidade de laboratório com equipamento e pessoal especializado e o seu custo, o que limita o seu uso nos países onde a dengue é endémica.⁴³

Atualmente, o diagnóstico na fase aguda é realizado



principalmente por meio de testes rápidos de detecção de antígeno NS1. Este teste representou um grande avanço no manejo clínico da doença, apresentando uma grande vantagem em relação à serologia IgG/IgM e ao isolamento viral, principalmente no que diz respeito ao custo e ao tempo necessário para obtenção do resultado.⁴⁴ Adicionalmente, o antígeno NS1 pode ser encontrado até o nono dia de infecção, e portanto excede o período de viremia. No entanto, a sua sensibilidade é menor em comparação com a pesquisa de antígeno NS1 pela técnica ELISA realizada em laboratório, e pode ser afetada por anticorpos neutralizantes de infecções anteriores pois nestes casos pode haver redução dos antígenos livres por inativação por anticorpos. É de salientar que os testes rápidos de antígeno não permitem determinar o serotipo do vírus.^{45,46} Há no

mercado *kits* de testes rápidos de antígeno que combinam a detecção de antígeno NS1 com os anticorpos IgM e /ou IgG aumentando-se, assim, a sensibilidade.⁴⁷

A serologia é o teste considerado o padrão ouro do diagnóstico da dengue, sendo baseado na detecção de anticorpos IgM e IgG. Na primoinfecção, os anticorpos IgM surgem no quarto dia e atingem o pico entre o 10º e o 14º dia, desaparecendo meses depois. Os anticorpos IgG surgem após a fase aguda, sendo detetados em baixas concentrações entre o sétimo e o 10º dia, com um aumento progressivo das suas concentrações e persistência ao longo da vida. Na infecção secundária, os anticorpos IgM podem não ser detetados ou encontram-se em baixa concentração. No entanto, os anticorpos IgG podem ser encontrados nos primeiros dias da doença com rápida elevação dos seus

EDITORIAL
PERSPECTIVA
ARTIGO ORIGINAL
ARTIGO DE REVISÃO
CASO CLÍNICO
IMAGENS MEDICAS
NORMAS ORIENTAÇÃO
CARTAS

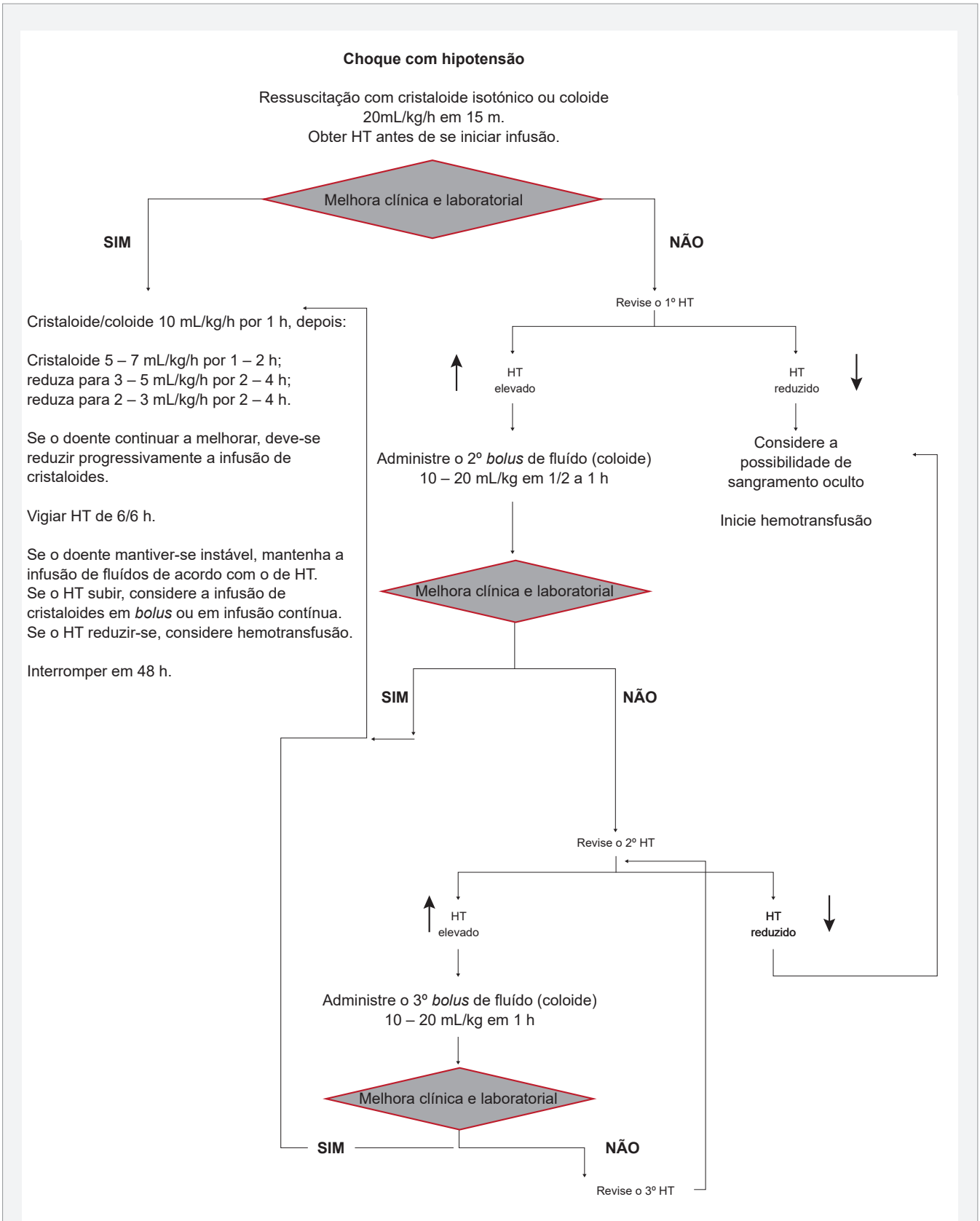


Figura 3 – Algoritmo para infusão de líquidos no choque hipotensivo na dengue classificada no grupo C
HT - hematócrito

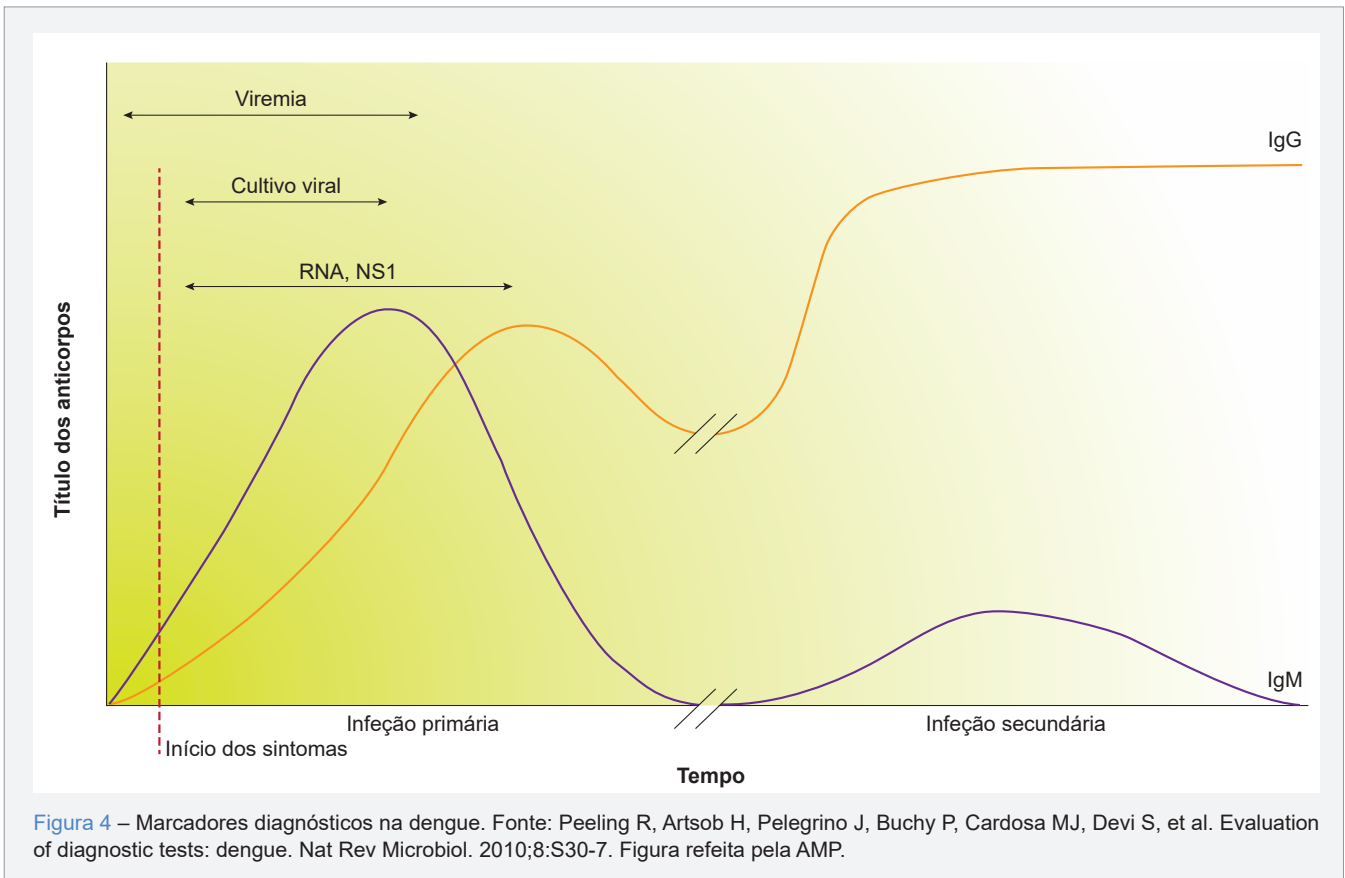


Figura 4 – Marcadores diagnósticos na dengue. Fonte: Peeling R, Artsob H, Pelegrino J, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. Nat Rev Microbiol. 2010;8:S30-7. Figura refeita pela AMP.

títulos devido à resposta imunológica preexistente. Assim, o diagnóstico serológico deve ser realizado idealmente com amostras emparelhadas, com intervalo de uma a duas semanas entre si. Uma limitação da serologia para a dengue é a possibilidade de reação cruzada com a infecção por outros ortoflavivírus.⁴⁸

Vacinas

A primeira vacina contra a dengue a ser comercializada foi a Dengvaxia®, em 2015. Trata-se de uma vacina recombinante de vírus com capacidade replicativa atenuada, com uma estrutura genética ('backbone') essencialmente derivada do vírus YF 17D, utilizado na vacina da febre-amarela, na qual foram 'enxertadas' as regiões codificantes das proteínas prM e E dos DENV 1 a DENV 4. Esta vacina tem eficácia agrupada demonstrada (proteção contra a doença, independentemente da gravidade, e formação de anticorpos neutralizantes após a aplicação de todas as doses preconizadas, ou seja, três doses com seis meses de intervalo entre elas) de 59,2 % contra DENV 1 – 4 nos ensaios clínicos considerados na sua aprovação pelas agências reguladoras. Foi licenciada para uso na faixa etária dos 9 aos 45 anos com infecção prévia documentada por meio de testes serológicos.⁴⁹ O risco de desenvolvimento da forma grave

da dengue quase duplicou em crianças seronegativas que receberam a vacina, podendo dever-se ao mecanismo de ADE, pois a vacinação funcionaria como uma infecção primária e a infecção de novo pelo vírus nativo pode desencadear o fenómeno com a ocorrência de forma grave.^{50,51}

Recentemente, foi lançada no mercado internacional a vacina Qdenga®. Tal como a anterior, trata-se de uma vacina tetravalente, mas os quatro vírus recombinantes que a vacina contém derivam do DENV 2 com fragmentos genéticos do DENV 1, 3 e 4, sendo uma vacina classificada como viva, atenuada e quimérica. Foi aprovada para uso em pessoas a partir dos quatro anos de idade até aos 60 anos, independentemente do estado serológico prévio, em duas tomas com intervalo de 90 dias entre elas. A eficácia específica para cada serotipo (considerada como a eficácia em evitar qualquer episódio de dengue após 30 dias da segunda dose da vacina) foi de 73,7% para DENV 1, 95,7% para DENV 2 e 62,6% para DENV 3; para o DENV 4 não houve casos suficientes para se avaliar este parâmetro.⁵² Outro desfecho analisado foi a hospitalização, ou seja, o desenvolvimento da forma grave, em que se obteve 94,4 % de proteção para todos os serotipos em sujeitos com imunidade prévia.⁵³

MEDIDAS DE PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção da dengue recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) concentram-se no controlo dos reservatórios de água que funcionam como criadouros para o mosquito. As ações incluem impedir que as formas aladas (mosquito adulto) tenham acesso aos reservatórios por meio do uso de inseticidas, eliminação de criadouros e controlo das formas larvárias através de substâncias químicas ou métodos biológicos.³⁹

A dificuldade no controlo dos vetores reside nomeadamente na resistência aos inseticidas e larvicidas, no desinteresse político de alguns países em eliminar o mosquito, na urbanização crescente com uma forte componente de bairros de lata e nas condições precárias de vida, bem como na fraca regulamentação da industrialização.²³

As medidas de cunho individual (uso de repelentes ou de redes protetoras) que visam evitar as picadas do vetor têm pouca eficácia no controlo do dengue nas áreas endémicas, exceto para os viajantes. A educação em saúde com o objetivo de se eliminar os criadores do vetor nas zonas urbanas tem sido aplicada com alguma taxa de sucesso.⁵⁴

CONCLUSÃO

A dengue representa um crescente desafio da saúde pública e é considerada pela OMS como a arbovirose de maior importância mundial. A doença vem-se expandindo para países de clima temperado, sendo imperativo que os profissionais estejam preparados para reconhecer prontamente os sintomas e aplicar estratégias eficazes de manejo clínico. A identificação precoce de casos de dengue permite igualmente a adoção de medidas de contenção de um eventual surto epidémico.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

JBAS, KGL: Elaboração e revisão do manuscrito.

VLPJ: Conceção, elaboração e revisão do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393:350-63.
2. Tian N, Zheng JX, Guo ZY, Li LH, Xia S, Lv S, et al. Dengue incidence trends and its burden in major endemic regions from 1990 to 2019. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7:180.
3. World Health Organization. Dengue and severe dengue. [consultado 2023 jul 12]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
4. Beatty ME, Beutels P, Meltzer MI, Shepard DS, Hombach J, Hutubessy R, et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:473-88.
5. Gubler DJ, Meltzer M. Impact of dengue/dengue hemorrhagic fever on the developing world. *Adv Virus Res*. 1999;53:35-70.
6. Buchs A, Conde A, Frank A, Gottet C, Hedrich N, Lovey T, et al. The threat of dengue in Europe. *New Microbes New Infect*. 2022;49-50:101061.
7. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med Clin North Am*. 2008;92:1377-90.
8. Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect*. 2009;11:1177-85.
9. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1271-80.
10. Kariyawasam R, Lachman M, Mansuri S, Chakrabarti S, Boggild AK. A dengue vaccine whirlwind update. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361231167274.
11. Gubler DJ, Ooi EE, Vasudevan S, Farrar J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. 2nd ed. Boston: CABI; 2014. p.606.
12. Murugesan A, Manoharan M. Dengue virus. Emerging and reemerging viral pathogens. 2020;281-359.
13. Fried JR, Gibbons RV, Kalayanaraj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon IK, et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLOS Negl Trop Dis*. 2010;4:e617.
14. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:S7-16.
15. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7.
16. Rigau-Pérez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:297-302.
17. Horstick O, Tozan Y, Wilder-Smith A. Reviewing dengue: still a neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003632.
18. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *New Eng J Med*. 2012;366:1423-32.
19. Tomasello D, Schlagenhaut P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:274-84.
20. Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F, Osório H, Luz T, Parreira P, et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill*. 2013;18:20398.
21. Powell JR, Tabachnick WJ. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108:11-7.
22. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microb Rev*. 1998;11:480-96.
23. Jansen CC, Beebe NW. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. *Microbes Infect*. 2010;12:272-9.
24. Consoli RA, Oliveira RL de. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Editora FIOCRUZ; 1994. [consultado 2023 jul 08]. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/th>.
25. Marabuto E, Rebelo MT. The Asian tiger mosquito, *Aedes albopictus* (Skuse, 1894), a vector of dengue, chikungunya and zika, reaches Portugal. *bioRxiv*; 2017: 192575. [consultado 2023 out 06]. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/192575v1>.
26. Barzon L, Gobbi F, Capelli G, Montarsi F, Martini S, Riccetti S, et al. Autochthonous dengue outbreak in Italy 2020: clinical, virological and entomological findings. *J Travel Med*. 2021;28:taab130.
27. Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Eurosurveill*. 2010;15:19509.
28. Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac. Relatório REVIVE 2022 - Culicídeos e Ixodídeos: Rede de Vigilância de Vetores. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2023. [consultado 2023 out 06]. Disponível em: <http://repositorio>.

- insa.pt/handle/10400.18/8611.
29. Coffey LL, Mertens E, Brehin AC, Fernandez-Garcia MD, Amara A, Després P, et al. Human genetic determinants of dengue virus susceptibility. *Microbes Infect.* 2009;11:143-56.
 30. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W, et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:180-3.
 31. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol.* 2006;80:11418-31.
 32. Oliveira M, Saraiva DP, Cavadas B, Fernandes V, Pedro N, Casademont I, et al. Population genetics-informed meta-analysis in seven genes associated with risk to dengue fever disease. *Infect Genet Evol.* 2018;62:60-72.
 33. Halstead SB. Dengue antibody-dependent enhancement: knowns and unknowns. *Microbiol Spectr.* 2014;2.
 34. OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Saborio S, et al. Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity. *Sci Transl Med.* 2011;3:114ra128.
 35. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Seneviratne SL, Fernando DJ. Dengue fever in travellers: a challenge for European physicians. *Eur J Intern Med.* 2007;18:185-92.
 36. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chem.* 2007;13:125-33.
 37. Pan American Health Organization. Guidelines for the clinical diagnosis and treatment of dengue, chikungunya, and zika. 2022. [consultado 2023 jul 22]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55867>.
 38. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet.* 2000;355:1053-9.
 39. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition. 2009. [consultado 2023 jun 24]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>.
 40. Vasikasin V, Rojduromgrattana T, Chuerboonchai W, Siritiwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, et al. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Global Health.* 2019;7:e664-70.
 41. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis.* 2000;181:2-9.
 42. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardosa MJ, Devi S, et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:S30-7.
 43. Raafat N, Blacksell SD, Maude RJ. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113:653-60.
 44. Lim JK, Alexander N, Di Tanna GL. A systematic review of the economic impact of rapid diagnostic tests for dengue. *BMC Health Services Research.* 2017;17:850.
 45. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2017;215:S89-95.
 46. Pal S, Dauner AL, Mitra I, Forshey BM, Garcia P, Morrison AC, et al. Evaluation of dengue ns1 antigen rapid tests and ELISA kits using clinical samples. *PLOS ONE.* 2014;9:e113411.
 47. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virol J.* 2010;7:361.
 48. Teles FR, Prazeres DM, Lima-Filho JL. Trends in dengue diagnosis. *Rev Med Virol.* 2005;15:287-302.
 49. Tully D, Griffiths CL. Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2021;9:25151355211015839.
 50. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med.* 2018;379:327-40.
 51. Mallapaty S. Dengue vaccine poised for roll-out but safety concerns linger. *Nature.* 2022;611:434-5.
 52. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *Npj Vaccines.* 2023;8:1-6.
 53. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year efficacy and safety of takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis.* 2022;75:107-17.
 54. Castro M, Sánchez L, Pérez D, Carbonell N, Lefèvre P, Vanlerberghe V, et al. A community empowerment strategy embedded in a routine dengue vector control programme: a cluster randomised controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106:315-21.