

Desafios no controle da epidemia da dengue no Brasil

A dengue é uma doença febril aguda causada por quatro vírus geneticamente relacionados (DENV 1-4), mas antigenicamente diferentes, transmitida por vetores artrópodes o que caracteriza uma arbovirose. No Brasil, o vetor da dengue é a fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e, em algumas regiões da África e da Ásia podem ser transmitidos pelo *Aedes albopictus*, família Flaviviridae e gênero Flavivirus. O vírus da dengue (DENV) é RNA de fita simples e polaridade positiva.^(1,2)

Epidemias de dengue com o aumento histórico de casos em 2024, de internações e mortes são importantes desafios para o Sistema Único de Saúde (SUS) e a economia brasileira.

As evidências apontam que o mosquito transmissor tenha vindo nos navios que partiam da África com escravos. No Brasil, a primeira epidemia documentada ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista (RR), causada pelos sorotipos 1 e 4. Após quatro anos, em 1986, ocorreram epidemias atingindo o estado do Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste. Desde então, a dengue vem ocorrendo de forma endêmica, intercalando-se com a ocorrência de epidemias, geralmente associadas à introdução de novos sorotipos em áreas sem transmissão ou alteração do sorotipo predominante, acompanhando a expansão do mosquito vetor.^(3,4) As epidemias de dengue determinam importante impacto no sistema de saúde tanto pela sobrecarga de atendimentos como econômico.⁽⁵⁾

A urbanização descontrolada com acúmulo de recipientes não biodegradáveis como garrafas e pneus, acúmulo de lixo, vasos de plantas em áreas abertas nos domicílios e ao redor de áreas de convivência proporcionou o ambiente aquático necessário para o desenvolvimento dos mosquitos. Aliado a isso, o crescimento populacional e a ocupação desordenada dos espaços públicos, a falta de saneamento básico, principalmente nas periferias dos grandes centros urbanos e os fatores climáticos como aumento da temperatura e das chuvas, mantém as condições favoráveis para a expansão do mosquito. Sendo assim, é fundamental destacar o papel do Estado nas epidemias de dengue, pois é o Estado que deve proporcionar condições dignas de moradia, garantindo saneamento básico para toda a população.

A dengue tem padrão sazonal, com risco para epidemias, principalmente entre os meses de outubro de um ano a maio do ano seguinte e é distribuída principalmente no Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático, África, Pacífico Ocidental e América do Sul. No mundo, cerca de 2,5 bilhões de pessoas estão em risco de contrair dengue, e os casos notificados são mais de 100 milhões por ano. Até 500.000 pessoas desenvolvem formas graves potencial-

mente fatais da infecção.^(5,6) Na última década, as epidemias de dengue no Brasil, vêm aumentando em frequência e em importância, assim como em diversas partes do mundo, sendo observado um número crescente de casos graves e óbitos, além do aumento de casos de chikungunya e Zika, também transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti*.

No primeiro trimestre de 2024, o Brasil registrou mais de 2,5 milhões de casos, recorde histórico no período, com mais de 1.000 mortes. O vírus da dengue possui quatro sorotipos diferentes: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 e todos podem causar doença. Os quatro sorotipos circulam simultaneamente no território nacional, embora o sorotipo 1 seja o mais prevalente.^(3,4)

A resposta imunológica com a produção de anticorpos gerada após a infecção primária para um determinado sorotipo, também induz a resposta heterotípica (infecção por um outro sorotipo) de curto prazo, por alguns meses, após a infecção primária. Porém, a memória imunológica é capaz de neutralizar um sorotipo homólogo (mesmo sorotipo da infecção anterior) da dengue, isto é, a imunidade específica ao sorotipo persiste durante a vida. Uma nova infecção com sorotipo diferente (heterólogo) pode piorar o quadro clínico, levando à dengue grave e potencialmente fatal. Durante a segunda infecção, os anticorpos produzidos na primeira infecção podem reagir de forma cruzada, embora não sejam totalmente neutralizantes. Esta resposta imunológica pode ser excessivamente reativa, dependente de uma segunda infecção, e resultar em uma doença grave e morte.⁽⁷⁻⁹⁾

O quadro clínico da dengue é consequência de uma resposta imune, envolvendo leucócitos, principalmente macrófagos e monócitos, produção de citocinas e imunocomplexos, determinando um processo inflamatório endotelial generalizado, causando aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial, extravasamento de líquidos para o interstício, queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas associadas a trombocitopenia e agressão aos hepatócitos (hepatite aguda). A proteína não estrutural do vírus da dengue (NS1) também tem capacidade de alterar a permeabilidade vascular por interação direta com o endotélio vascular e liberação de citocinas vasoativas das células do sistema imunológico.⁽⁷⁾ O aumento da permeabilidade vascular leva ao choque e consequente hipoperfusão de órgãos, resultando no comprometimento progressivo destes, acidose metabólica, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e insuficiência renal aguda. Há variações na patogenicidade entre cepas e sorotipos, e o título viral se correlaciona com a gravidade da doença. Fatores do hospedeiro também são importantes para maior gravidade como extremos de idade, comorbidades e fatores genéticos.^(4,7,10)

O diagnóstico clínico da dengue pode ser difícil, dependendo de onde o paciente se encontra e desenvolve os sintomas. O quadro clínico da dengue pode ser mimetizado por uma série de patógenos como o vírus da zika, chikungunya entre outros. O período de incubação da dengue é entre 3 e 14 dias, média de 5 a 6 dias.⁽⁴⁻¹⁹⁾

A fase aguda da dengue ocorre nos primeiros 5 dias de sintomas. Neste período, é possível identificar o vírus no sangue. Testes moleculares como *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) podem detectar RNA do DENV. A proteína não estrutural NS1 pode ser detectada também nos primeiros cinco dias de sintomas por testes imunocromatográficos. Um resultado negativo de teste molecular ou NS1 não é conclusivo, dependendo do tempo de evolução da doença. O ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos IgM (MAC-ELISA), pode ser usado para a detecção qualitativa de anticorpos IgM que ocorre após o sexto dia do início dos sintomas. IgM pode persistir por 90 dias ou mais. Os anticorpos IgG começam a ser detectados a partir do sétimo dia do início dos sintomas na infecção primária, porém na infecção heteróloga (segunda infecção) pode ser detectado a partir do primeiro dia do início dos sintomas.^(4,9,10)

Cerca de 80% das infecções primárias por DENVs não apresentam sintomas e a infecção pode passar despercebida. A primeira manifestação clínica da dengue é a febre abrupta, que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39°C a 40°C), associada a cefaleia, adinamia, mialgias, artralgias e à dor retro-orbitária. Anorexia, náuseas e vômitos podem estar presentes, assim como a diarreia. O exantema ocorre aproximadamente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros, incluindo plantas dos pés e as palmas das mãos. Na maior parte das vezes, os sintomas melhoram a partir do sétimo dia, recuperação clínica em torno de duas a três semanas.^(4,7,18)

Cerca de 10% dos casos sintomáticos podem evoluir com doença grave. Os sinais de alarme devem ser valorizados, assim como os pacientes orientados a procurar a assistência médica na ocorrência deles. A maioria dos sinais de alarme é resultante do aumento da permeabilidade vascular, que marca o início da piora clínica do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento plasmático. A plaquetopenia e a CIVD, podem levar a hemorragias graves. Os principais sinais de alarme da dengue são: Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua; vômitos persistentes; acúmulo de líquidos (inchaço, ascite, derrame pleural, derrame pericárdico); hipotensão postural ou lipotimia; hepatomegalia; sangramento de mucosa; letargia e irritabilidade.^(4,7,18)

Até o momento, não temos medicações antivirais para dengue. O tratamento é de suporte, hidratação e sintomáticos. São contraindicados anti-inflamatórios e ácido acetil salicílico (aspirina), por alterarem a agregação plaquetária e aumentarem o risco de sangramento. Diversas pesquisas têm estudado anticorpos monoclonais específicos para DENV1 que exibem forte potência neutralizante, mas não apresentam reatividade cruzada com outros sorotipos.^(9,10)

As estratégias atuais para o controle da dengue limitam-se a esforços para suprimir o número de mosquitos imaturos e adultos, através da pulverização de inseticidas, campanhas pelas mídias para reduzir os criadouros domiciliares e peridomiciliares e orientação para uso de repelentes. Mesmo onde recursos consideráveis são investidos nessas atividades, a supressão sustentada

das densidades de mosquitos tem sido difícil e surtos sazonais continuam a ocorrer, principalmente em locais com falta de saneamento básico. Outra área promissora para o controle da dengue é o uso de mosquitos modificados: desde a descoberta de que os mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia* têm capacidade limitada de transmitir arbovírus, programas pioneiros de introdução de mosquitos infectados por *Wolbachia* foram iniciados no Brasil, Indonésia, Colômbia e Singapura, porém ainda não temos resultados conclusivos.⁽¹¹⁻¹³⁾

A vacina ideal contra a dengue deve produzir resposta de longo prazo contra os quatro sorotipos. Atualmente, existem duas vacinas licenciadas no Brasil: Dengvaxia (Sanofi-Pasteur) e a Qdenga (Takeda Pharma). Ambas são vacinas compostas de vírus vivo atenuado. As duas vacinas utilizam a tecnologia de DNA recombinante, em que genes dos diferentes sorotipos do vírus da dengue são inseridos na estrutura genética de um vírus atenuado. A diferença entre as vacinas está no vírus atenuado utilizado como estrutura genética: a Dengvaxia usa o vírus vacinal da febre amarela, e a QDenga® usa o próprio DENV-2 atenuado.^(14,15)

No Brasil, a Dengvaxia® está indicada para idade a partir de 6 anos até 45 anos, o esquema completo é com três doses. No ensaio de fase 3 mostrou que crianças que eram originalmente soronegativas para DENV e receberam a vacina, apresentaram maior risco de desenvolver dengue grave após adquirirem infecção, pela resposta imunológica exacerbada. Assim, a vacina está aprovada apenas para indivíduos com infecção prévia por dengue confirmada laboratorialmente e que vivem em áreas endêmicas.

A QDenga® está indicada a partir de 4 anos de idade até 60 anos com duas doses com intervalo de três meses entre as doses. Indivíduos tanto soronegativos como soropositivos para dengue podem tomar a vacina QDenga®. As vacinas se mostraram eficazes na prevenção da dengue e na redução de hospitalizações.⁽¹⁶⁾ A Dengvaxia® raramente é mais utilizada em áreas endêmicas devido à necessidade de pré-triagem de anticorpos contra dengue.

Uma vacina em dose única está sendo avaliada pelo Instituto Butantan (São Paulo, Brasil) chamada de Butantan-DV recombinante com vírus vivo atenuado. Em estudo recentemente publicado mostrou 84% de eficácia geral em 2 anos entre indivíduos de 2 e 60 anos de idade.⁽¹⁷⁾

O controle da dengue continua sendo um grande desafio para o Brasil. Nos próximos anos, não teremos mudanças das condições climáticas, pelo contrário, há previsão calor excessivo e chuvas intensas com alagamentos. O Brasil é o primeiro país do mundo a oferecer o imunizante no sistema único de saúde (SUS). As vacinas para dengue trazem um alento, mas têm impacto ainda não totalmente elucidado em grandes populações, além de serem limitadas em imunodeprimidos e idosos, e contraindicadas em grávidas. Embora exista um importante papel individual da população eliminando criadouros do mosquito, o Estado tem papel fundamental estabelecendo uma política nacional na promoção de saneamento básico e na melhoria da infraestrutura das periferias dos grandes centros urbanos, além de capacitar

as equipes multidisciplinares dos serviços de saúde no reconhecimento rápido dos casos graves e tratamento adequado para reduzir a mortalidade.

Referências

1. Cattarino L, Rodriguez-Barraquer I, Imai N, Cummings DAT, Ferguson NM. Mapping global variation in dengue transmission intensity. *Sci Transl Med*. 2020;12(528):eaax4144.
2. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712–23.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/vinte-estados-apresentam-tendencia-de-estabilidade-ou-queda-na-incidencia-de-dengue>. Acessado em 07/04/2024.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 6a ed. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2024.
5. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935–41.
6. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is dengue vector control deficient in effectiveness or evidence? systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004551.
7. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, Wang WH, Chen YH, Wang SF. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health*. 2023;16(10):1625–42.
8. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet*. 2024;17;403(10427):667–82.
9. Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia/Ministério da Saúde. Manual de prevenção, diagnóstico e tratamento da dengue na gestação e no puerpério. São Paulo: Federação Brasileira de Associações de Ginecologia Obstetrícia/ Ministério da Saúde; 2024. 51 p.
10. Sarker A, Dhama N, Gupta RD. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. *Front Immunol*. 2023 2;14:1200195.
11. Huber JH, Childs ML, Caldwell JM, Mordecai EA. Seasonal temperature variation influences climate suitability for dengue, chikungunya, and Zika transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006451.
12. Pinto SB, Riback TI, Sylvestre G, Costa G, Peixoto J, Dias FB, et al. Effectiveness of Wolbachia-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other Aedes-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(7):e0009556.
13. Velez ID, Tanamas SK, Arbelaez MP, Kutcher SC, Duque SL, Uribe A, et al. Reduced dengue incidence following city-wide wMel Wolbachia mosquito releases throughout three Colombian cities: Interrupted time series analysis and a prospective case-control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(11):e0011713.
14. Halstead SB. Three dengue vaccines - what now? *N Engl J Med*. 2024;390(5):464–5.
15. The Lancet Infectious Diseases. Can we control dengue? *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):1095.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Entenda como funciona a vacina contra dengue ofertada pelo SUS [citado 2024 Abr 7]. Disponível: <https://agenciagov.etc.com.br/noticias/202401/entenda-como-funciona-a-vacina-contra-dengue-ofertada-pelo-sus>.
17. Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JC, Infante V, et al. Live, attenuated, tetravalent butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med*. 2024;390(5):397–408.
18. Seixas JBA, Giovanni Luz K, Pinto Junior V. Atualização clínica sobre diagnóstico, tratamento e prevenção da dengue. *Acta Med Port*. 2024 1;37(2):126–35.
19. World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue. [consultado 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

Eduardo Alexandrino Medeiros

(<https://orcid.org/0000-0002-6205-259X>)

*Disciplina de Infectologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade
Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

*Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital São Paulo,
Hospital Universitário, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP,
Brasil*

Como citar:

Medeiros EA. Desafios no controle da epidemia da dengue no Brasil
[editorial]. Acta Paul Enferm. 2024:eEDT012.

DOI: <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2024EDT012>

