

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**



**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ATUALIDADES NO
TRATAMENTO E PREVENÇÃO CONTRA DENV2 NO BRASIL**

ÍTALO HENRIQUE DE OLIVEIRA

**RECIFE – PE
2019**

ÍTALO HENRIQUE DE OLIVEIRA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ATUALIDADES NO
TRATAMENTO E PREVENÇÃO CONTRA DENV2 NO BRASIL**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas do Departamento de Biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Yone Vila Nova Cavalcanti

**RECIFE – PE
2019**

ÍTALO HENRIQUE DE OLIVEIRA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ATUALIDADES NO
TRATAMENTO E PREVENÇÃO CONTRA DENV2 NO BRASIL**

Comissão Avaliadora:

Profa. Dra. Yone Vila Nova Cavalcanti
Orientadora

Profa. Dra. Flávia Bezerra de Souza Melo- UPE
Titular

Ms.Arthur Ramalho Magalhães
Titular

Bióloga Rosa Nunes Galdino
Suplente

**RECIFE – PE
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

O48p

Oliveira, Ítalo Henrique

Perfil epidemiológico e atualidades no tratamento e prevenção contra DENV2 no Brasil / Ítalo Henrique Oliveira. - 2019.

34 f. : il.

Orientadora: Yone Vila Nova Cavalcanti.

Coorientadora: Yone Vila Nova Cavalcanti.

Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Ciências Biológicas, Recife, 2022.

1. "dengue". 2. "DENV-2". 3. "terapia farmacológica". I. Cavalcanti, Yone Vila Nova, orient. II. Cavalcanti, Yone Vila Nova, coorient. III. Título

CDD 574

RESUMO

A dengue, uma infecção sistêmica causada por um vírus transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti* é amplamente descrita na literatura como um importante problema de saúde pública mundial. Ao longo dos anos, dado a ampla distribuição mundial e, conseqüentemente, ocorrência de epidemias mundiais, a dengue tornou-se alvo de relevantes estudos. Atualmente, sabe-se que o vírus da dengue compreende cinco diferentes sorotipos, denominados: DENV-1, DENV2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5. Dentre estes, o DENV-2 tem sido reportado em muitos países, incluindo o Brasil, como o sorotipo responsável pela maior gravidade da dengue. Aqui, objetivou-se produzir um levantamento bibliográfico acerca dos aspectos epidemiológicos e agentes etiológicos associados a DEN2, evidenciando a farmacoterapia atual e as perspectivas no tratamento e prevenção. Deste modo nota-se que, desde os primeiros registros de infecção pelo DENV-2 no Brasil, esse sorotipo apresenta ampla distribuição nacional, embora seja limitado o número de estudos que caracterizam o perfil epidemiológico da dengue por sorotipos. No que concerne ao tratamento, atualmente não existe um esquema farmacoterapêutico que seja capaz de combater todos os sorotipos da dengue e, isso tem sérias implicações socioeconômicas, por resultar em altos custos com despesas médicas. Por fim, embora existam diferentes estudos voltados para o desenvolvimento de estratégias vacinais, incluindo abordagens com partículas semelhantes a vírus (VLPs), nota-se ainda, a necessidade de exploração destas abordagens, dado a ocorrência de eventos adversos e eficácia reduzida.

Palavras-chave: “dengue”, “DENV-2”, “terapia farmacológica”, “prevenção” “novas abordagens”.

ABSTRACT

Dengue, a systemic infection caused by a virus transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito is widely described in the literature as a major worldwide public health problem. Over the years, given the worldwide distribution and consequent occurrence of worldwide epidemics, dengue has become the target of relevant studies. Currently, it is known that dengue virus comprises five different serotypes, named: DENV-1, DENV2, DENV-3, DENV-4 and DENV-5. Among these, DENV-2 has been reported in many countries, including Brazil, as the serotype responsible for the highest severity of dengue. Here, the objective was to produce a bibliographic survey about the epidemiological aspects and etiological agents associated with DEN2, highlighting the current pharmacotherapy and the perceptible treatment and prevention. Thus, since the first records of DENV-2 infection in Brazil, this serotype has a wide national distribution, although the number of studies that characterize the epidemiological profile of dengue by serotypes is limited. As far as treatment is concerned, there is currently no pharmacotherapeutic scheme that can combat all dengue serotypes and this has serious socioeconomic implications as it results in high medical costs. Finally, although there are different studies focusing on the development of vaccine strategies, including virus-like particle approaches (VLPs), there is also a need to explore these approaches given the occurrence of adverse events and reduced efficacy.

Key-words:“dengue”, “DENV-2”, “pharmacological therapy”, “prevention” and “new approaches”.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do genoma de DENV	15
Figura 2 – <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i>	16
Figura 3 – Ciclo urbano do DENV em humanos e mosquitos	18
Figura 4 – Ciclo de replicação do DENV	19
Figura 5 – Distribuição de casos de dengue no nordeste brasileiro	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da gravidade da dengue	27
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV – vírus da chickungunya

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DENV – vírus da dengue

JEV – vírus da encefalite japonesa

NS1 – proteínas não-estruturais

PNCD – Programa Nacional de Controle da Dengue

prM – proteína da membrana

SLEV – vírus da encefalite de Saint Louis

VLPs – vacinas de partículas semelhantes a vírus

YFV – vírus da febre amarela

WNV – Nilo Ocidental

ZIKV – vírus da Zika

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
	1.1 OBJETIVOS	13
	1.1.1 Objetivo Geral	13
	1.1.2 Objetivos Específicos	13
2.	METODOLOGIA	14
3.	REFERENCIAL TEEÓRICO	15
	3.1 ASPECTOS GERAIS E AGENTES ETIOLÓGICOS DA DENGUE	15
	3.2 EPIDEMIOLOGIA DO DENV-2 NO BRASIL	20
	3.3 ATUALIDADES E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DENV-2	25
4.	CONSIDRAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Desde 2013, a América Latina e o Caribe são amplamente reportados na literatura como centro de epidemias emergentes de doenças arbovirais. Dentre as mais importantes arboviroses, as infecções causadas pelo vírus da dengue (DENV) são classificadas em primeiro lugar, juntamente com o vírus da chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV). Nos últimos cinco anos, as infecções arbovirais afetaram milhares de pessoas, principalmente, em países de áreas mais tropicais. Apenas em 2017, foram registrados 580.640 casos de dengue nessas regiões (América Latina e Caribe), sendo 254.453 no Brasil, 89.893 no México e 76.093 no Peru. Já em 2018, foram reportados 561.356, sendo 265.934 no Brasil, 78.621 no México e 44.825 na Colômbia (MUSSO *et al.*, 2018; ZAMBRANO *et al.*, 2019).

A dengue, uma infecção sistêmica causada por um vírus de RNA de fita simples é transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus). Atualmente, o DENV apresenta-se em cinco diferentes sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5) que são membros da família Flaviridae, gênero: *Flavivirus* (MUSTAFA *et al.*, 2015; RAMOS-CASTAÑEDA *et al.*, 2017). Ao longo dos anos, dado a ampla distribuição mundial de DENV e, conseqüentemente, os elevados números de casos e óbitos, a dengue tornou-se um sério problema de saúde pública mundial (COSTA, ISABELLE MATOS PINHEIRO; CALADO, 2016). No cenário brasileiro, desde o início dos anos 80, o país tem enfrentado sucessivos surtos endêmicos de dengue. As infecções ocorreram de forma mais crítica nos anos 2002, 2008, 2010, 2013, 2014 e 2015. É importante citar ainda, que mais recentemente, entre os anos de 2015 e 2016, o país relatou um média anual de 1.586.155 prováveis casos de dengue (NUNES *et al.*, 2018; RAHAYU *et al.*, 2019; SALLES *et al.*, 2018).

Segundo Ramos-Castaneda *et al.* (2017), uma das maiores problemáticas associadas com o manejo da dengue tem sido o fato de a infecção por um sorotipo conferir imunidade, apenas, para esse respectivo sorotipo. Ou seja, isso possibilita que um indivíduo possa ser infectado mais de uma vez e, por sua vez, as infecções subsequentes estão epidemiologicamente relacionadas com um aumento do risco de gravidade da doença (RAMOS-CASTAÑEDA *et al.*, 2017). Além disso, a diversidade de sorotipos de DENV tem impactado diretamente no desenvolvimento de estratégias farmacoterapêuticas adequadas e eficazes. Embora o desenvolvimento de uma vacina

contra a dengue tetravalente, segura e com boa relação custo-benefício, esteja na agenda dos principais interessados em saúde pública, ela deve proteger contra todos os sorotipos infectantes homotípicos e heterotípicos, mas até o momento nenhuma estratégia está comercialmente disponível (MUSTAFA *et al.*, 2015).

Todos os cinco diferentes sorotipos de DENV apresentam ampla distribuição mundial. Dentre eles, DENV-2 tem apresentado ampla disseminação mundial desde sua primeira ocorrência, reportada em 1944, na Papua Nova Guiné e na Indonésia (sudeste da Ásia). No Brasil e em outros países, o DENV-2 é considerado como sorotipo responsável pela manifestação clínica de maior gravidade. Os primeiros casos de infecção pelo DENV-2 registrados no Brasil são datados de 1990 e, esse sorotipo se espalhou de forma progressiva por todo país, sobretudo o nordeste brasileiro. Além disso, desde a década de 1990 até a atualidade, o DENV-2 é responsável por inúmeros casos de febre hemorrágica e mortes no Brasil (CUCUNAWANGSIH; LUGITO, 2017; MESSINA *et al.*, 2014; NUNES *et al.*, 2018; SALLES *et al.*, 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2009).

É importante citar que as evidências acumuladas ao longo dos anos descrevem o DENV-1 como o sorotipo mais explosivo, por ser capaz de causar grandes epidemias e acometer milhares de pessoas em curto tempo e de forma rápida. No entanto, sua circulação em diferentes estados brasileiros ocorre de forma concomitante com o DENV-2. Além disso, diferentes estudos têm evidenciado que a maioria dos casos e óbitos de dengue reportados no país estão associados a um alto número de pessoas infectadas previamente com o DENV-1 e, que por conseguinte, são infectadas pelo DENV-2, que é considerado o sorotipo responsável pela maior gravidade da infecção (BARCELOS FIGUEIREDO *et al.*, 2014; CALLEGARO; BATTISTI; DAROIT, 2017; CUCUNAWANGSIH; LUGITO, 2017; FANTINATI *et al.*, 2013; FARES *et al.*, 2015; LIMA-CAMARA, 2016; SUPPIAH *et al.*, 2018).

Nesse contexto, estudos de revisão bibliográfica que tragam maiores informações contextualizadas dos aspectos gerais e agentes etiológicos da dengue, evidenciando o perfil epidemiológico do DENV-2 no Brasil e, apontando as atualizações e perspectivas no tratamento e prevenção do DENV-2, irão contribuir para aumentar o conhecimento da população e com isso, contribuir para o controle e prevenção cada vez mais necessários no nosso país.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1 **Objetivo Geral**

Investigar de forma sistemática os aspectos epidemiológicos e agentes etiológicos associados a DEN2, evidenciando a farmacoterapia atual e as perspectivas no tratamento e prevenção.

1.1.2 **Objetivos específicos**

- ✓ Descrever os aspectos gerais e agentes etiológicos da dengue;
- ✓ Descrever o perfil epidemiológico do DENV-2 no Brasil;
- ✓ Evidenciar a terapia farmacológica atual e as perspectivas no tratamento e prevenção do DENV-2.

2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma pesquisa exploratória, qualitativa e bibliográfica. Para realização do presente estudo foi realizada uma revisão de literatura em torno do tema escolhido, devido a necessidade de elucidação do tema proposto. Através da busca eletrônica de artigos na base de dados das plataformas: *U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed)* e *Scientific Electronic Library Online-Scielo (Scielo)* utilizando como descritores as seguintes palavras-chave: “dengue”, “DENV-2”, “terapia farmacológica”, “prevenção” e “novas abordagens”, no idioma português e inglês, e com a avaliação crítica foram identificados os estudos válidos para inclusão na revisão, bem como aqueles que não preencheram os critérios de validade.

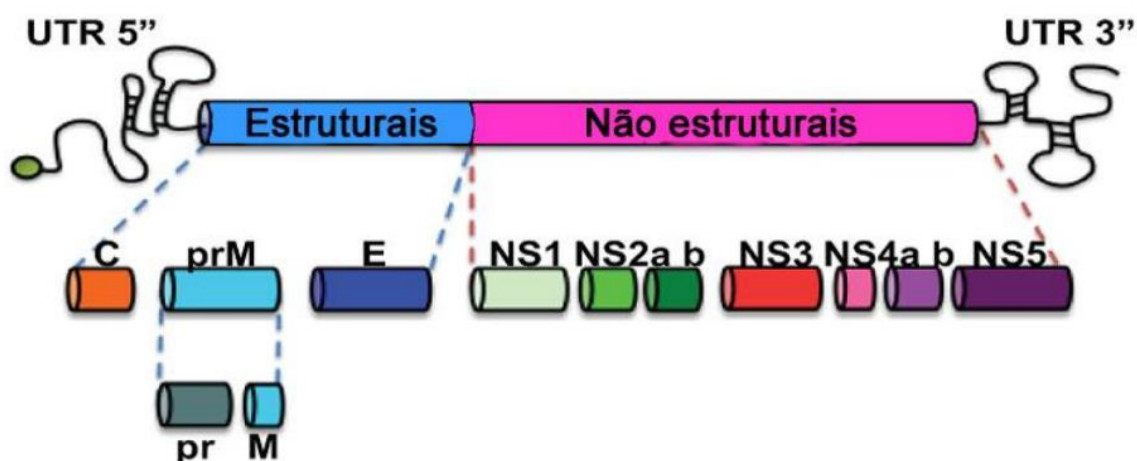
Foram determinados como critérios de inclusão: periódicos indexados, haja vista que são de maior publicação e de fácil acesso para os pesquisadores, respeitando assim a qualidade científica e regularidade de publicação; artigos (trabalhos originais e revisões de literaturas) publicados no período que corresponde a 2009 – 2019).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DENGUE: ASPECTOS GERAIS E AGENTES ETIOLÓGICOS

A dengue é uma infecção viral aguda causada pelo vírus da dengue (DENV). Esse patógeno é um vírus envelopado com simetria icosaédrica e aproximadamente 50nm de diâmetro, dispondo de um genoma constituído por apenas uma única cadeia de RNA com polaridade positiva que mede entre 10,8 e 11 kilobases de comprimento (SALLES *et al.*, 2018; TAKAHASHI; SUZUKI, 2017). De modo geral, o DENV possui uma única fase de leitura aberta que codifica uma única poliproteína que, por sua vez, é clivada por proteases virais e celulares em múltiplos sítios, dando origem às **proteínas estruturais**: proteína C (do capsídeo), proteína prM / M (da membrana) e proteína E (do envelope) e **proteínas não-estruturais**: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5, conforme esquematizado na figura 1, que dispõe da estrutura do genoma de DENV (DIAMOND; PIERSON, 2015; SALLES *et al.*, 2018; TAKAHASHI; SUZUKI, 2017; TORRES, 2016).

Figura 1 –Estrutura do genoma de DENV

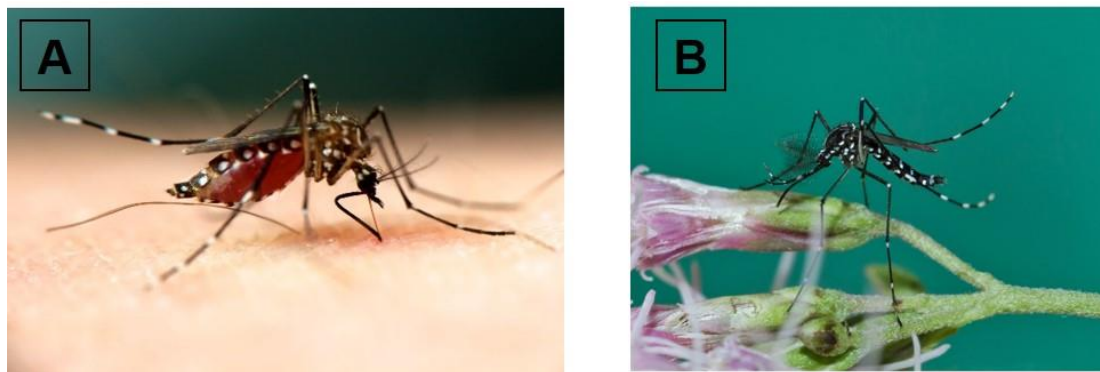


Fonte: TORRES (2016).

O DENV é um membro do gênero *Flavivirus* da família Flaviviridae. O gênero *Flavivirus* é constituído de outros patógenos humanos emergentes de notável importância clínica, incluindo o vírus Zika (ZIKV), vírus do Nilo Ocidental (WNV), vírus da encefalite japonesa (JEV), vírus da febre amarela (YFV) e vírus da encefalite de Saint

Louis (SLEV). Em geral, a maioria dos *Flavivirus* são transmitidos por artrópodes e, no caso do DENV, esse patógeno é transmitido por duas diferentes espécies de mosquitos do gênero *Aedes*, *A. aegypti* e *A. albopictus*, mostrados na figura 2 (EOL, 2018; BYK; GAMARNIK, 2016; MOTA *et al.*, 2016).

Figura 2 –*Aedes aegypti* (A) e *Aedes albopictus* (B).



Fonte: EOL (2019)

O *A. aegypti* (figura 2A) é originário das florestas africanas. Sabe-se que a ocorrência do *A. aegypti* foi primeiramente descrita no Egito, em 1762. No Brasil, as evidências acumuladas, ao longo dos anos, apontam que a introdução dessa espécie no país tenha ocorrido no período colonial, entre os séculos XVI e XIX, durante a comercialização de escravos. Na atualidade, *A. aegypti* é frequentemente encontrado na maioria das regiões tropicais e subtropicais de todo mundo (TEDJOU *et al.*, 2018; ZARA *et al.*, 2016).

A transmissão do DENV é mais bem documentada principalmente em áreas urbanas e tem considerado o *A. aegypti* como o principal vetor e agente etiológico não apenas do DENV, mas de outros três vírus responsáveis por um elevado impacto na saúde humana, o vírus da febre amarela, chikungunya e zika, sobretudo, dado o fato de que essa espécie é considerada um mosquito urbano (PÉREZ-CASTRO *et al.*, 2016; SOUZA-NETO; POWELL; BONIZZONI, 2019; TEDJOU *et al.*, 2018). Em linhas gerais, sabe-se que *A. aegypti* tem a capacidade de explorar o ambiente antrópico, que por sua vez, dispõe de condições adequadas à sobrevivência do mosquito adulto e tem uma enorme variedade de habitats para mosquitos em estádios imaturos. Deste modo, essa capacidade

favorece o aumento da densidade e a dispersão, seja ativa e/ou passiva, do *A. aegypti* (DE OLIVEIRA; DE ALMEIDA NETO, 2017; MARTEIS, 2016).

O *A. albopictus* (figura 2B), também conhecido como mosquito tigre asiático foi descrito pela primeira vez em 1849. Inicialmente, sua distribuição original incluía o sudeste da Ásia, as ilhas dos oceanos Pacífico e Índico, norte da China, Japão e Madagascar. No entanto, disseminou-se dessa faixa original para dezenas de países em todos os continentes, tornando o *A. albopictus*, uma das mais importantes espécies invasoras do mundo. No Brasil, a sua ocorrência foi primeiramente registrada em 1986, no Rio de Janeiro e, no ano de 2014, foi relatada a ocorrência em 3.285 municípios brasileiros (CARVALHO *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2018).

É importante citar que o *A. albopictus* tem uma ampla distribuição em países tropicais e temperados, de forma ainda mais predominante do que o *A. aegypti*. Embora no Brasil, o *A. albopictus* ainda não seja tão extensivamente incriminado como vetor da dengue, em comparação ao *A. aegypti*, diferentes estudos mostram que em condições laboratoriais as populações brasileiras dessa espécie são capazes tanto de serem infectadas como transmitir o DENV (PANCETTI *et al.*, 2015). Além disso, Vega-Rúa *et al.* (2014) mostraram que populações brasileiras de *Ae. albopictus* também apresentam alta competência vetorial para o vírus chikungunya, reforçando assim, a importância da vigilância entomológica e epidemiológica dessa espécie de mosquito no Brasil (VEGA-RUA *et al.*, 2014).

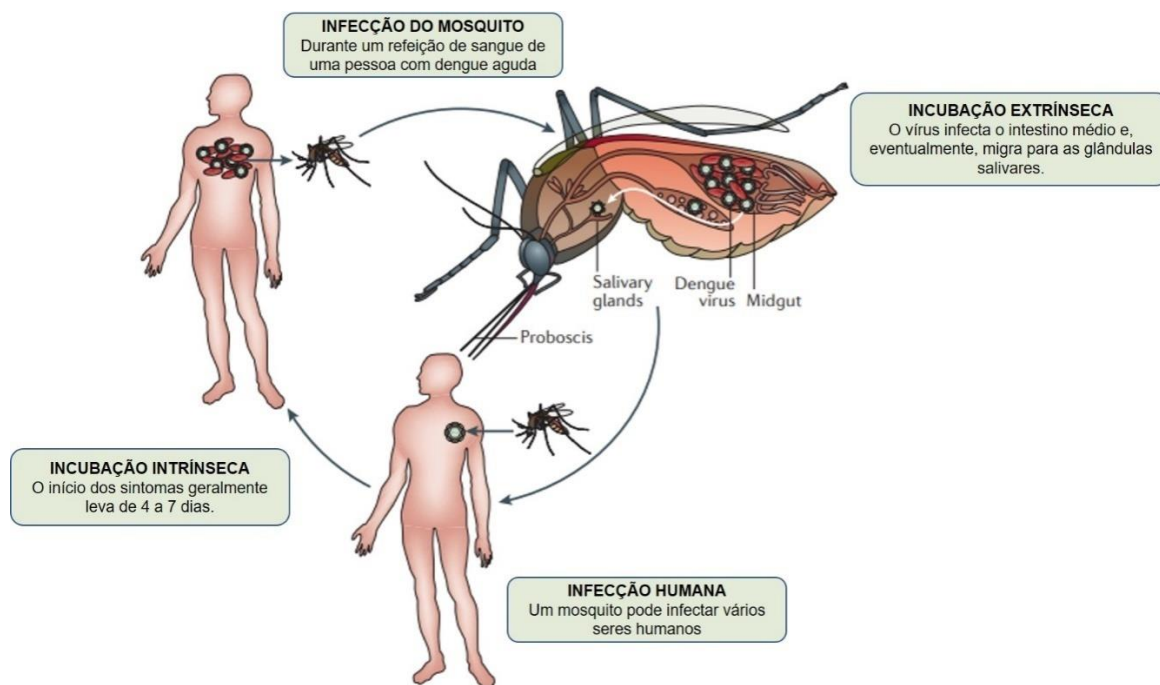
Nesse sentido, embora as evidências investigativas apontem para o *A. aegypti* como o principal vetor do DENV, *A. albopictus* tem recebido notável reconhecimento como um enorme potencial vetor do DENV. Esse mosquito possui a capacidade de suportar baixas temperaturas, além de demonstrar preferência por ambientes rurais, semissilvestres e/ou silvestres e, na ausência de ser humano, o *A. albopictus* alimenta-se de néctar e/ou sangue de animais silvestres (SILVA *et al.*, 2018; ZARA *et al.*, 2016).

Historicamente, não é claramente definido quando o vírus da dengue surgiu pela primeira vez infectando humanos, principalmente pelo fato de que frequentemente a dengue apresenta-se de forma assintomática e, portanto, não é imediatamente diagnosticada. O registro mais antigo de uma doença com sintomas compatíveis com a dengue vem de uma enciclopédia médica chinesa datada de 992 aC. (SALLES *et al.*, 2018). O DENV tem sido reportado como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial. Uma vez que, esse patógeno apresenta ampla distribuição mundial e,

estima-se que a transmissão do DENV ocorra pelo menos em 128 países, tornando cerca de 4 bilhões de pessoas susceptíveis às infecções por dengue, por ano (STANAWAY *et al.*, 2016).

No que concerne ao processo de infecção pelo DENV, primeiramente, o mosquito (fêmea) é infectado durante uma refeição de sangue em um indivíduo que está infectado com DENV, especificamente na fase febril aguda e viral da doença. Assim, quando um mosquito picante é preenchido com sangue infectado, o DENV é imediatamente disseminado para o intestino médio e, inicia o processo de replicação. Por conseguinte, o DENV espalha-se para as glândulas salivares do mosquito e, assim, durante uma refeição de sangue subsequente pode ser transmitido a um ser humano, conforme exemplificado na figura 3, que mostra o ciclo urbano do DENV em humanos e mosquitos. É importante citar que, uma vez infectado, o mosquito permanece infeccioso por toda a vida e, por sua vez, pode infectar todas as pessoas que subsequentemente se alimenta e/ou tenta alimentar-se (GUZMAN *et al.*, 2016; SRI-IN *et al.*, 2019).

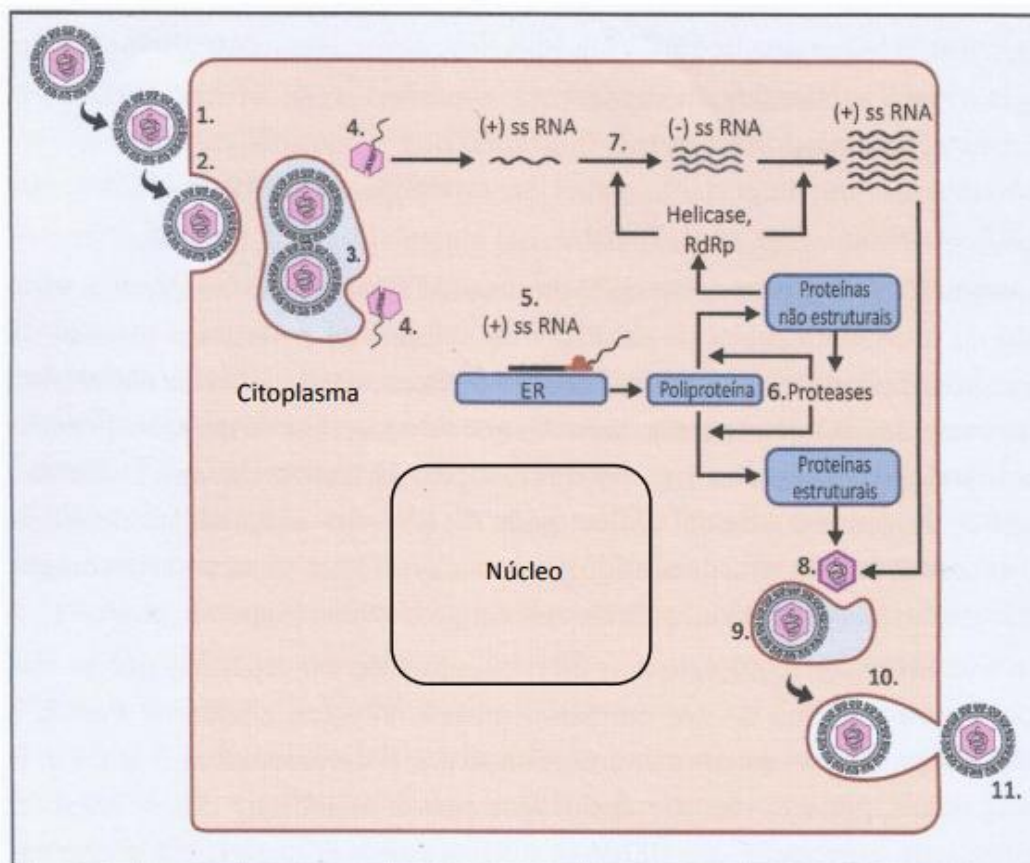
Figura 3 – Ciclo urbano do DENV em humanos e mosquitos



Fonte: Adaptado de GUZMAN *et al.* (2016).

No que diz respeito ao ciclo de replicação do DENV, após a transmissão, o vírus infecta inicialmente as células de Langerhans e células dendríticas residentes da pele do hospedeiro. Em seguida, o DENV se replica no citoplasma de células musculares estriadas e/ou lisas, fibroblastos. Em geral, o processo interação patógeno-hospedeiro, inicia-se com a ligação do DENV a receptores presentes na superfície das células do hospedeiro, seguido da endocitose de partículas virais. Após a endocitose, o genoma viral serve como RNA mensageiro, que por sua vez, após ser traduzido pelos ribossomos celulares, origina a proteína polipeptídica do DENV, que em seguida, será clivada nos diferentes componentes virais (estruturais e não-estruturais). Por conseguinte, o material genético é altamente replicado, associa-se com as proteínas estruturais e, assim, formam o envelope, conforme esquematizado na figura 4 (GUZMAN *et al.*, 2016; TORRES, 2016).

Figura 4 – Ciclo de Replicação do DENV



Fonte: TORRES (2016).

Em um estudo recentemente publicado, Rahayu *et al.* (2019), reforçando a importância clínica do DENV descreveram que são registrados anualmente cerca de 96 milhões de casos sintomáticos de dengue (RAHAYU *et al.*, 2019). As infecções causadas pelo DENV são responsáveis por quase 500.000 internações hospitalares por ano, em todo mundo (LIN; LEE; LEO, 2017; SALLES *et al.*, 2018). Além disso, diferentes estudos têm mostrado que o Brasil é um país endêmico da dengue e, ao longo dos anos tem enfrentado sucessivos surtos de dengue. As infecções por dengue no Brasil ocorreram de forma mais crítica nos anos 2002, 2008, 2010, 2013, 2014 e 2015, onde foram registrados 150, 561, 656, 674, 475 e 986 casos fatais de dengue confirmados, respectivamente. Mais recentemente, entre os anos de 2015 e 2016, o país relatou uma média anual de 1.586.155 prováveis casos de dengue (LOPES *et al.*, 2018; NUNES *et al.*, 2018).

3.2 EPIDEMIOLOGIA DO DENV-2 NO BRASIL

Ao longo dos anos, diferentes estudos esclareceram que o DENV era constituído de quatro sorotipos antigenicamente e geneticamente distintos, sendo eles: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (LE *et al.*, 2017; SASMONO *et al.*, 2018). Embora, evidências mais recentes tenha relatado um quinto sorotipo de DENV, denominado DENV-5 (MUSTAFA *et al.*, 2015; TAYLOR-ROBINSON, 2016). No entanto, segundo Silva (2014), embora uma regularidade mundial na classificação de sorotipos do vírus, não existe a mesma uniformidade no que diz respeito a classificação dos vírus dengue seja em grupos genéticos e/ou genotípicos. De modo geral, a classificação em genótipos pode variar à medida que métodos de sequenciamento e/ou análises de evolução molecular são desenvolvidas e aperfeiçoadas (SILVA, 2014).

Os sorotipos do DENV possuem os seguintes genótipos: i) **genótipos do DENV-1:** Tailândia; Ásia; Pacífico Sul; Américas/África; Malásia (Silvestre); ii) **genótipos do DENV-2:** Malásia/Índia Subcontinental; Sudeste da Ásia; Américas; Oeste da África; iii) **genótipos do DENV-3:** Sudeste da Ásia/Pacífico Sul; Tailândia; Índia Subcontinental; Américas) **genótipos do DENV-4:** Indonésia; Sudeste da Ásia; Malásia (SILVA, 2014).

Segundo Siqueira (2016), existem em média cinco e/ou seis genótipos descritos para cada sorotipo do DENV. Em geral, para o sorotipo 1, são cinco genótipos (I-V), sendo que o genótipo V que circula no Brasil. No sorotipo 2, seis genótipos estão

descritos: asiático I e II, asiático-americano, cosmopolita, silvestre e americano, sendo o asiático-americano o que circula no Brasil. Para o sorotipo 3, existem cinco genótipos, sendo eles: I-V, onde o sorotipo III é a forma que circula no Brasil. Já no sorotipo IV, existem cinco genótipos I, IIA, IIB, III e silvestre, sendo identificado o genótipo II e III, como formas circulantes no Brasil (SIQUEIRA, 2016).

Historicamente, no Brasil, os primeiros surtos epidemiológicos da dengue, foram registrados em 1846, 1922 e 1923 no Rio de Janeiro, 1896 em Curitiba e 1917 no Rio Grande do Sul. Em 1986, o DENV-1 foi amplamente disseminando-se pela região metropolitana do Rio de Janeiro, com aproximadamente 95.000 casos notificados. Assim, a partir do Rio de Janeiro, o DENV-1 se disseminou para outros estados e, desta forma, transformou-se em um sério problema de saúde pública. Anos depois, em 1990, as cidades do Rio de Janeiro e Niterói foram afetadas por um novo surto, desta vez, um surto associado ao DENV-2, com 435 casos de dengue hemorrágica e 3 óbitos registrados pelo Ministério da Saúde.

Com o passar dos anos, em 2008, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) reportou, 787.726 casos suspeitos de dengue, entre janeiro e novembro do ano corrente, com uma ocorrência de 223 óbitos por febre hemorrágica de dengue (FHD) e 4.137 casos confirmados de FHD. Nesta ocasião, o DENV-2, foi descrito como o sorotipo associado a casos de maior gravidade, no país (POLONI, 2013).

Dentre os cinco diferentes sorotipos de DENV, incluindo o quinto sorotipo, o DENV-5, que foi descoberto em 2013, todos os sorotipos apresentam ampla disseminação global. Em relação a disseminação mundial do DENV-2, tem sido relatada ampla ocorrência mundial para esse sorotipo. Inicialmente, a ocorrência do sorotipo DENV-2 foi reportada em 1944, na Papua Nova Guiné e na Indonésia (sudeste da Ásia), Malásia e Tailândia no início dos anos 1960, na China, Índia e Cingapura nos anos 70 e na América Central, nos anos 80 (CUCUNAWANGSIH *et al.*, 2017).

Desde 1997, o genótipo americano-asiático de DENV-2 é conhecido como o genótipo de maior virulência em escala mundial e responsável pelos casos mais graves de dengue. Assim, esse sorotipo, DENV-2, é considerado em muitos países, incluindo o Brasil, como a principal causa de gravidade da infecção e o mais importante sorotipo na doença fatal, dado o considerável aumento na proporção de casos graves da doença, sobretudo, em crianças e adolescentes, que por sua vez, resulta em uma maior demanda

por internações hospitalares (CUCUNAWANGSIH *et al.*, 2017; MESSINA *et al.*, 2014; SALLES *et al.*, 2018).

Segundo Faria *et al.* (2013), desde os primeiros casos de dengue pelo DENV-2 registrados no Brasil, na década de 1990, esse sorotipo se espalhou para outros estados do país de forma progressiva atingindo os estados do Rio de Janeiro (1990 e 1995), Ceará (1994), Bahia (1994 e 1999), Maranhão (1996 e 1998), Mato Grosso (1997), Pará (1998), Rio Grande do Norte (1998), Paraíba (1999) Sergipe (1999), Espírito Santo (1995 e 2000) e Pernambuco (1995–2002). Após essa ocorrência de DENV-2 no Rio de Janeiro, esse sorotipo passou alguns anos sem atividade registrada no estado e, somente em abril de 2007, ressurgiu no estado do Rio de Janeiro, provocando a epidemia de dengue mais grave no país em 2008. Desde a década de 1990 até o ano de 2010, foram registrados um total de 5.481.921 casos, incluindo 17.203 casos de febre hemorrágica da dengue e 1.954 mortes, apenas no Brasil (FARIA *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2009).

Uma nova recorrência do DENV-2 foi observada em 2015, levando a 1.365 casos de dengue grave e 18.619 casos de dengue totais no Brasil, sobretudo na região nordeste. Já em 2016, foram registrados o número de 2.204.000 casos de infecções pelo sorotipo DENV-2, apenas entre janeiro e junho. Nesse mesmo período, foram confirmadas 318 mortes relacionadas à dengue (SALLES *et al.*, 2018). Os dados mais recentemente publicados pela Secretaria de Vigilância Sanitária, no último Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde mostraram que, no período que corresponde de 30 de dezembro de 2018 à 24 de agosto de 2019, mostraram a ocorrência nesse período 1.439.471 casos prováveis de dengue no país (BRASIL, 2019).

Embora a ocorrência de casos de dengue no Brasil ocorra continuamente ao longo dos anos e, diferentes estudos evidenciem que surtos acontece de forma intercalada, frequentemente, nota-se um intervalo na ocorrência de epidemias. Em geral, esses intervalos estão associados, principalmente, com a introdução e/ou recirculação de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes. Além disso, apesar de existir diferentes sorotipos de DENV, os aspectos clínicos, sintomatológicos e manifestações clínicas da doença são idênticas, o que dificulta clinicamente a associação da presente infecção a um possível sorotipo. Dentre os quatro sorotipos existentes, ao que tudo indica, o DENV-3 é a forma mais virulenta, seguida pelo DENV-2, embora, o DENV-1 é reportado como o tipo mais explosivo, por causar grandes epidemias em curto prazo e ser capaz de acometer

muito rapidamente milhares de pessoas (FARES *et al.*, 2015; LIMA-CAMARA, 2016; SUPPIAH *et al.*, 2018).

É importante citar que diferentes estudos têm sugerido que a maioria do número total de casos de dengue e, conseqüentemente, os óbitos por dengue registrados estão possivelmente relacionados ao alto número de pessoas infectados pelo sorotipo 1, que por conseguinte, foram infectados com DENV-2. Uma vez que, quando um indivíduo é infectado por um sorotipo específico da dengue, este desenvolve imunidade apenas para o respectivo sorotipo, podendo ser infectado pelos outros sorotipos (SALLES *et al.*, 2018).

No Brasil e em diferentes países, existe uma vasta literatura científica que elicitam os fatores determinantes, condicionantes e/ou de riscos da dengue e, assim, possibilitam uma melhor compreensão a respeito dos aspectos gerais da doença, incluindo agentes etiológicos, características causais, fisiopatológicos e descrição das áreas de maior incidência. Contudo, num contexto geral, não há uma caracterização da ocorrência de casos e/ou óbitos de dengue, por sorotipos (CATÃO, 2012; FARIA *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2009). Embora seja limitado o número de estudos que caracterizam o perfil epidemiológico de dengue por sorotipos, alguns estudos tem mostrado a predominância da infecção pelo DENV-2.

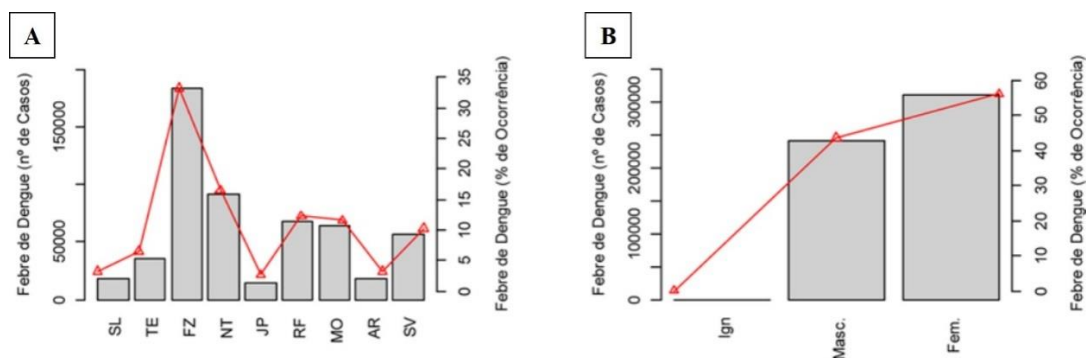
Em um estudo publicado em 2013, Fantinati *et al.* buscaram caracterizar o perfil epidemiológico dos casos de dengue na região central de Goiânia, Goiás, no período de 2008-2013. Os autores mostraram que desde 1994, epidemias de dengue têm sido comum em Goiânia, com notificações de aproximadamente 3.500 casos, sobretudo pelo DENV-1 e, apenas em 1999, surgiram os primeiros registros da infecção pelo DENV-2. Nesse episódio, foram registrados ainda, co-circulação dos sorotipos DENV-1 e DENV-2. Em conclusão, Fantinati *et al.* mostraram que no período de estudo, o DENV-2 apresentou predominância de infecção, sendo responsável por 60% de todos os casos de dengue (FANTINATI *et al.*, 2013).

Segundo Callegaro *et al.* (2017), na região noroeste do Rio Grande do Sul, os principais sorotipos identificados nos casos de dengue registrados entre 2007 e 20115, foram os sorotipos DENV-2 e DENV-1 (CALLEGARO; BATTISTI; DAROIT, 2017). Um outro estudo realizado no Piauí, autores mostraram que durante os anos de 2006-2007, a vigilância virológica revelou que DENV-2 é o sorotipo de maior prevalência no Piauí (BARCELOS FIGUEIREDO *et al.*, 2014).

Fogaça *et al.* (2017) citaram em estudo que discute sobre a distribuição especial e circulação viral do DENV nas Américas, que há uma inexistência de tantos registros que associem diretamente um determinado sorotipo de DENV com a gravidade da doença, dado a ocorrência de um padrão de distribuição dos sorotipos que se relaciona com a recirculação/presença de determinados sorotipos de DENV por tempo/espaço pontuais nos registros da doença nos últimos anos e, assim, durante determinados períodos, existe a predominância de um ou mais sorotipos, representando a característica da circulação viral (FOGAÇA, 2017).

Segundo Martins *et al.* (2012), enquanto no período entre os anos de 2007 - 2009, foi identificado no Brasil uma circulação massiva de DENV-1, 2 e 3, no estado do Ceará, sobretudo, na cidade de Fortaleza (capital do estado) foram identificados a circulação dos sorotipos DENV-2 e DENV-3, com aproximadamente 50.000 casos de dengue em Fortaleza. Nesse estudo os autores evidenciam ainda que, embora mecanismo de transmissão mais comum seja a transmissão horizontal (mosquito – humano), é possível que o vírus seja transmitido de forma vertical, onde o indivíduo do sexo feminino quando picada pelo mosquito infectado é capaz de transmitir o vírus à sua progênie. Os resultados mostraram essa ocorrência de transmissão vertical de DENV-2 e DENV-3 em Fortaleza (MARTINS *et al.*, 2012).

Em um estudo publicado recentemente, Silva e Machado (2018), a partir dos dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), mostraram a distribuição dos casos totais de dengue nas capitais do nordeste brasileiro durante o período do estudo, que compreende o ano de 2017. Os resultados mostraram um total de 551.206 casos totais de dengue nas capitais do nordeste brasileiro. Resumidamente, as maiores ocorrências foram observadas em Fortaleza e Natal, com 33.3% e 16.5% dos casos, respectivamente (figura 5-A). Além disso, no que diz respeito ao gênero, 56.2% dos casos registrados (figura 5-B) eram predominantemente em indivíduos do sexo feminino (SILVA, 2018).

Figura 5 – Distribuição de casos de dengue no nordeste brasileiro (2017)

Fonte: SILVA e MACHADO (2018)

Legenda: São Luiz do Maranhão - SL; Teresina - TE; Fortaleza - FZ; Natal - NT; João Pessoa - JP; Recife - RF; Maceió - MO; Aracajú - AR; Salvador - SV.

3.3 ATUALIDADES E PERSPECTIVAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DENV2

Ao longo dos anos, diferentes estudos têm mostrado a importância clínica da dengue para saúde pública mundial. Uma vez que, em generalidade, as estimativas mundiais mais recentes indicam cerca de 390 milhões de infecções de dengue por ano, sendo 96 milhões de infecções clinicamente manifestadas. Dentre a enorme variedade de problemas encontrados no tratamento da dengue, os altos custos com despesas médicas e a ausência de tratamento específico para dengue, apresentam considerável relevância socioeconômica (SILVEIRA *et al.*, 2019).

No cenário Brasileiro, os custos com despesas médicas e hospitalares associadas a dengue cresce progressivamente ao longo dos anos. No período que compreende aos anos de 2000 e 2007, o Brasil apresentou os maiores gastos anuais, com média de US\$ 1,35 bilhões por ano. (TEICH *et al.*, 2017). Estimativas mais recentes mostraram que o impacto econômico da dengue no Brasil entre 2009-2013, saltou de US\$ 371 milhões, em 2009, para US\$ 1.228 milhões, em 2013 (MARTELLI *et al.*, 2015).

Segundo Silveira *et al.* (2019), a ausência de tratamento específico para a dengue, tem tornado a prevenção, teoricamente, a melhor estratégia para o controle da disseminação da dengue. Embora, a prevenção seja, frequentemente, um ação complexa

e ineficiente (SILVEIRA *et al.*, 2019). Uma vez que o combate a dengue envolve vários fatores que contribuem para a permanência do vetor no meio ambiente, dentre os mais comuns estão: i) a mudança demográfica da população brasileira nas últimas décadas; ii) a capacidade de adaptação do vetor transmissor a ambientes hostis à sua sobrevivência; iii) condições e abastecimento irregular de água e o aumento do lixo urbano; iv) o deslocamento de pessoas entre cidades, estados e países, bem como o transportes de pessoas e aumento no transporte de cargas, que por sua vez, favorecem a disseminação do vírus para dentro e/ou fora do país (MATOS, 2012).

No Brasil, desde 2002, a prevenção e controle da dengue de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). Em generalidade, o PNCD dispõe de componentes básicos que compreendem: ações operacionais de vigilância integrada, entomológica e sobre o meio ambiente, ações de assistência aos infectados, ações de educação em saúde, comunicação e mobilização social, ações de capacitação ofertadas aos profissionais da saúde, ações de sustentação político-social e por fim, ações de monitoramento e avaliação do controle da dengue (COSTA *et al.*, 2018).

O PNCD tem como objetivo central, manter as populações de *Ae. aegypti* abaixo de um nível previamente estabelecido e considerado padrão, ou seja, incapaz de causar epidemias. De modo geral, ações em campo, por meio de visitas domiciliares e remoção de locais de criação de água, como pneus e vasos, tem sido a principal forma de combate larval. Durante essas ações, quando a remoção de fontes de água é impossibilitada e, além disso, nota-se a suspeita de casos de contaminação, um inseticida é frequentemente utilizado em áreas de possíveis contaminações e é realizada a notificação destes casos, seguindo as diretrizes das Organizações Pan-Americanas e Mundiais de Saúde (LEANDRO *et al.*, 2019).

No que diz respeito ao tratamento da dengue no Brasil, este tem sido realizado por meio da classificação clínica do paciente, através das recomendações do Ministério da Saúde, conforme esquematizado na tabela 1, que dispõe do estadiamento da dengue em 4 grupos, assim denominados: grupo A, B, C e D e, assim, com base nessa classificação clínica e sintomas de cada classificação, é estabelecida a farmacoterapia da dengue, que atravessa desde a dengue clássica, dengue com complicação, choque da dengue e febre hemorrágica da dengue (BRASIL, 2013).

Tabela 1 – Classificação da gravidade da dengue

MANIFESTAÇÕES	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
Prova do laço positiva (identificação de dengue)	Não	Sim	Sim ou não	Sim ou não
Sinais de alarme	Não	Não	Sim	Sim ou não
Sinais de dengue grave	Não	Não	Não	Sim

Fonte: BRASIL (2013)

De modo geral, essa classificação pode ser realizada por um enfermeiro e/ou médico, que por sua vez, por meio de um protocolo técnico estabelecido é capaz de identificar os pacientes com potencial risco de dengue e agravo à saúde, que necessitam de tratamento imediato. No contexto da classificação, sabe-se que a febre hemorrágica da Dengue, representa a condição clínica de maior gravidade e, assim, a OMS definiu um critério de classificação das formas de febre hemorrágica da dengue, com quatro distintas categorias, de acordo com o grau de gravidade. Sendo essas categorias:

- i) **grau I:** febre acompanhada de sintomas inespecíficos, onde a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- ii) **grau II:** hemorragias espontâneas como sangramentos de pele, petéquias, epistaxe e gengivorragia, por exemplo, além das manifestações comumente observadas no grau I;
- iii) **grau III:** colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação; e
- iv) **grau IV:** choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptível, conhecido como síndrome do choque da dengue (DOS SANTOS, 2014).

Atualmente, no Brasil a conduta terapêutica da dengue, com base na classificação de gravidade, tem sido realizada da seguinte forma: hidratação oral com solução salina, frequentemente, recomenda-se entre 60 a 80ml/kg/dia de hidratação oral, seguido de terapia farmacológica, se paciente sintomático, incluindo basicamente: analgésicos e antitérmicos (dipirona, paracetamol, fosfato de codeína), anti-inflamatórios não hormonais (ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida), antieméticos (metoclopramida, bromoprida, alizaprida), antipruriginosos e anti-histamínicos, para todos os grupos de

classificação. Além da hidratação oral, nos grupos B, C e D, a hidratação com solução salina é feita geralmente por via parental (BRASIL, 2013).

Vale a pena ressaltar que não há uma terapia farmacológica específica para sorotipos da dengue e, nesse contexto, diferentes estudos têm evidenciado que a farmacoterapia ideal para o tratamento da dengue, seria a implementação na prática clínica de uma estratégia vacinal contra dengue, que seja capaz de conferir proteção imunitária contra todos os sorotipos de dengue circulantes. Além disso, isso minimizaria os altos custos com despesas de medicamentos, pois a vacina seria administrada em dose única e, conferiria imunidade a longo prazo e sem efeitos adversos graves (SILVEIRA *et al.*, 2019).

Levando em consideração o histórico de recorrentes infecções por dengue e, conseqüentemente, a probabilidade de infecções futuras, diferentes estratégias de vacinação contra a dengue têm sido desenvolvidas no mundo inteiro. A primeira vacina tetravalente contra dengue, dengvaxia[®] (CYD-TDV), desenvolvida pela Sanofi Pasteur, uma das maiores indústrias farmacêuticas multinacionais, foi licenciada em dezembro de 2015, no México e, atualmente está disponível em vinte países para o uso em indivíduos com a faixa etária entre 9 – 45 anos de idade que vivem em áreas endêmicas (FATIMA, 2018; JAVELLE *et al.*, 2019).

Em um estudo recentemente publicado, Hunsperger *et al.* (2019) elicitaram que a dengvaxia[®] apresenta uma eficácia geral em torno de 56%, contra os quatros principais sorotipos de DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e, que pacientes acima dos 9 anos, a vacina apresenta boa eficácia (93%). No entanto, os autores mostram que os sujeitos deste estudo que não apresentaram infecção por DENV antes da vacinação, dispõem de um maior risco de doença grave. Por outro lado, nos indivíduos soropositivos para dengue, a eficácia da vacina parece ser mantida e, assim, os resultados sugerem que a vacinação com dengvaxia, traz notáveis benefícios nos indivíduos com infecção prévia pela dengue. Desta forma, essa vacina poderia, portanto, ter benefícios econômicos e de saúde pública úteis se usada nos 9 anos de idade e acima em países endêmicos para dengue (HUNSPERGER *et al.*, 2019).

No Brasil, a dengvaxia tem seu uso licenciado, apenas, para indivíduos com idade entre 9 e 45 anos. Tendo em vista que, diferentes estudos têm evidenciado que além desta vacina apresentar baixa eficácia em indivíduos com menos de 9 anos de idade, tem recebido notável destaque em relação à possíveis ocorrências de eventos adversos. A

formulação foi submetida, a estudos clínicos de fase III em países asiáticos e latino-americanos, incluindo o Brasil, envolvendo cerca de 30 mil participantes com faixa etária entre 2 e 16 anos de idade. No grupo de vacinados com idade entre dois a cinco anos de idade, notou-se um maior risco de hospitalização com formas graves da dengue em relação ao grupo placebo da mesma faixa etária, quando infectados pelo vírus selvagem (APS *et al.*, 2018; GODÓI *et al.*, 2017).

É importante citar que dentre as várias abordagens adotadas nos últimos anos para o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra a dengue, estão estratégias vacinais conhecidas como vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLPs), que são capazes de induzir uma resposta imunitária protetora na ausência da infecção e, assim, se apresentam como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de alternativas não-replicantes de vacina contra a dengue (WONG *et al.*, 2019).

No contexto da dengue causada pelo DENV-2, uma abordagem de VLPs tem sido a utilização de proteínas do revestimento viral expressas em hospedeiros heterólogos. Segundo Galula *et al.* (2014) por meio da abordagem de VLPs, construíram cinco candidatas a vacinas contra DENV-2, utilizando DNA dos cinco diferentes genótipos de DENV-2 e, assim, avaliaram a imunogenicidade, atividade neutralizantes dos anticorpos produzidos e efeito protetor em camundongos imunizados com tais candidatos. Dentre as VLPs candidatas, a vacina quimérica 17D/DENV-2, desenvolvida a partir de cepa de DENV-2 (genótipo asiático) foi a candidata mais avançada e, os resultados sugerem que essa vacina pode neutralizar um amplo espectro de cepas de DENV-2, ou seja, cepas dos diferentes genótipos de DENV-2 (GALULA *et al.*, 2014).

Em um outro estudo, Mani *et al.* (2013), mostraram que a co-expressão de duas proteínas estruturais, a proteína pré-membrana (prM) e glicoproteína do envelope (E), resulta na construção de uma VLPs em diferentes hospedeiros heterólogos, incluindo leveduras, insetos e mamíferos. Desses dois antígenos do DENV-2, a glicoproteína E, é reportado como o principal agente imunogênico da vacina. Como resultado, os autores mostraram que, a construção do VLP expresso em *Pichia pastoris*, foi capaz de produzir altos níveis de anticorpos contra DENV-2, em modelo murino (*in vivo*). Em generalidade, estratégias vacinais contra DENV-2 baseadas na construção de VLPs justificam fortemente a necessidade de uma maior exploração dessa abordagem no desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra DENV-2 (MANI *et al.*, 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos dias atuais, a dengue representa um importante e sério problema de saúde pública mundial, sobretudo, pelas elevadas taxas de morbimortalidades reportadas em escala mundial. Atualmente, o vírus da dengue, transmitido principalmente pelo *A. aegypti* dispõe de cinco sorotipos antígenicamente e geneticamente distintos. De modo geral, essas diferenças antigênicas e genéticas estão associadas com as limitações encontradas na conduta terapêutica da dengue.

É importante destacar ainda, que uma das principais limitações no combate à dengue no Brasil e em todo mundo, tem sido a inexistência de uma conduta farmacoterapêutica que apresente eficácia contra todos os sorotipos de DENV. Embora, diferentes abordagens, sobretudo, vacinais tenham sido extensivamente propostas, estas ainda apresentam limitações quanto a eficácia, e principalmente, a ocorrência de eventos adversos graves, como maior susceptibilidade a dengue grave.

Nesse sentido, conclui-se ainda com o presente estudo que, embora seja extensivamente encontrado na literatura estudos que abordem fatores determinantes e aspectos gerais da dengue, por exemplo, existe uma limitação de estudos que busquem caracterizar o perfil epidemiológico de DENV-2 no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEDES SPP. In: EOL, Encyclopedia of Life. *Encyclopedia of Life*. [S.l.]: Accessed 19 September 2019., 2018. p. <http://eol.org>. Disponível em: <<http://eol.org>>.
- APS, Luana Raposo de Melo Moraes *et al.* Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. *Revista de Saúde Pública*, 2018.
- BARCELOS FIGUEIREDO, Leandra *et al.* Dengue virus 2 American-Asian genotype identified during the 2006/2007 outbreak in Piauí, Brazil reveals a Caribbean route of introduction and dissemination of dengue virus in Brazil. *PLoS ONE*, 2014.
- BRASIL. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança*. [S.l.: s.n.], 2013.
- BYK, Laura A.; GAMARNIK, Andrea V. Properties and Functions of the Dengue Virus Capsid Protein. *Annual Review of Virology*, 2016.
- CALLEGARO, Kelly; BATTISTI, Iara Denise; DAROIT, Daniel. Aspectos epidemiológicos da dengue autóctone na fronteira noroeste do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de 2007 a 2015. *Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, v. 13, n. 24, p. 54–69, 2017.
- CARVALHO, Roberta Gomes; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, Ricardo; BRAGA, Ima Aparecida. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2014.
- CATÃO, Rafael. Dengue no Brasil: abordagem geográfica na escala nacional. *Aleph*, 2012.
- COSTA, Elisângela Martins da Silva; CUNHA, Rivaldo Venâncio Da; COSTA, Edgar Aparecido Da. Avaliação da implantação do Programa de Controle da Dengue em dois municípios fronteiriços do estado de Mato Grosso do Sul, Brasil, 2016. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, 2018.
- COSTA, Isabelle Matos Pinheiro; CALADO, Daniela Cristina. Incidência dos casos de dengue (2007-2013) e distribuição sazonal de culicídeos (2012-2013) em Barreiras, Bahia. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, 2016.
- CUCUNAWANGSIH; LUGITO, Nata Pratama Hardjo. *Trends of dengue disease epidemiology. Virology: Research and Treatment*. [S.l.: s.n.], 2017
- DE OLIVEIRA, Viviane Camila; DE ALMEIDA NETO, Luiz Carlos. Ocorrência de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* em bromélias cultivadas no Jardim Botânico

- Municipal de Bauru, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saude Publica*, 2017.
- DIAMOND, Michael S.; PIERSON, Theodore C. *Molecular Insight into Dengue Virus Pathogenesis and Its Implications for Disease Control*. Cell. [S.l: s.n.], 2015
- DOS SANTOS, Itana Miranda. *Avaliação das ações de Controle da dengue em Itabuna/BA sob a ótica da população*. 2014. 89 f. Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP, 2014.
- FANTINATI, Adriana Márcia Monteiro *et al.* Perfil epidemiológico e demográfico dos casos de dengue na região central de Goiânia – Goiás: de 2008 a março de 2013. *Tempus - Actas de Saúde Coletiva*, v. 7, n. 2, p. 107–119, 2013.
- FARES, Rafaelle C.G. *et al.* *Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil*. *BioMed Research International*. [S.l: s.n.], 2015
- FARIA, Nieli Rodrigues da Costa *et al.* Twenty Years of DENV-2 Activity in Brazil: Molecular Characterization and Phylogeny of Strains Isolated from 1990 to 2010. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013.
- FATIMA, Khunsha; SYED, Najah Irfan. Dengvaxia controversy: Impact on vaccine hesitancy. *Journal of Global Health*, 2018.
- FOGAÇA, Thiago Kich; MENDONÇA, Francisco de Assis. Dengue Fever in the Americas: Spatial distribution and viral circulation. *Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, v. 13, n. 24, p. 175–188, 2017.
- GALULA, J. U. *et al.* Virus-Like Particle Secretion and Genotype-Dependent Immunogenicity of Dengue Virus Serotype 2 DNA Vaccine. *Journal of Virology*, 2014.
- GODÓI, Isabella P. *et al.* Consumer willingness to pay for dengue vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; implications for future pricing considerations. *Frontiers in Pharmacology*, 2017.
- GUZMAN, Maria G. *et al.* Dengue infection. *Nature Reviews | Disease Primers*, v. 2, n. 16055, p. 1–25, 2016.
- HUNSPERGER, Elizabeth *et al.* Dengue pre-vaccination serology screening for the use of Dengvaxia. *Journal of Travel Medicine*, v. 1, p. 1–3, 2019.
- JAVELLE, Emilie *et al.* *Should travellers be offered vaccination against the dengue virus? Travel Medicine and Infectious Disease*. [S.l: s.n.], 2019
- LE, Tuan Van *et al.* Phylogeny of Dengue virus type 2 isolated in the Central Highlands, Vietnam. *Revista de Biología Tropical*, 2017.
- LEANDRO, André de Souza *et al.* Molecular Detection of Dengue Virus in Mosquitoes as an Early Indicator to Aid in the Prevention of Human Infection in Endemic Areas.

- Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. XX, n. XX, p. 1–6, 2019.
- LIMA-CAMARA, Tamara Nunes. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Revista de saude publica*, 2016.
- LIN, Ray Junhao; LEE, Tau Hong; LEO, Yee Sin. *Dengue in the elderly: a review. Expert Review of Anti-Infective Therapy*. [S.l: s.n.]. , 2017
- LOPES, Thaísa Regina Rocha *et al.* *Dengue in Brazil in 2017: What happened?* *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. [S.l: s.n.]. , 2018
- MANI, Shailendra *et al.* Pichia pastoris-Expressed Dengue 2 Envelope Forms Virus-Like Particles without Pre-Membrane Protein and Induces High Titer Neutralizing Antibodies. *PLoS ONE*, 2013.
- MARTEIS, Leticia Silva. *Mosquitos da Caatinga: Biodiversidade, Aspectos ecológicos e importância epidemiológica da fauna Culicidae do semiárido brasileiro*. 2016. 1–190 f. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2016.
- MARTELLI, Celina Maria Turchi *et al.* Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2015.
- MARTINS, Victor Emanuel Pessoa *et al.* Occurrence of natural vertical transmission of dengue-2 and dengue-3 viruses in Aedes aegypti and Aedes albopictus in Fortaleza, Ceará, Brazil. *PLoS ONE*, 2012.
- MATOS, Adriana Ponte Carneiro De. *Do conhecimento à ação: Prevenção e controle da dengue com base nas diretrizes da ecossauúde. From Knowledge to Action: Prevention and control of dengue based on the guidelines of ecohealth*. [S.l: s.n.]. , 2012
- MESSINA, Jane P. *et al.* *Global spread of dengue virus types: Mapping the 70 year history. Trends in Microbiology*. [S.l: s.n.]. , 2014
- MOTA, Mânlio Tasso de Oliveira *et al.* *Mosquito-transmitted viruses – the great Brazilian challenge. Brazilian Journal of Microbiology*. [S.l: s.n.]. , 2016
- MUSSO, Didier *et al.* *Unexpected outbreaks of arbovirus infections: lessons learned from the Pacific and tropical America. The Lancet Infectious Diseases*. [S.l: s.n.]. , 2018
- MUSTAFA, M. S. *et al.* *Discovery of fifth serotype of dengue virus (denv-5): A new public health dilemma in dengue control. Medical Journal Armed Forces India*. [S.l: s.n.]. , 2015
- NUNES, Priscila Conrado Guerra *et al.* 30 years of dengue fatal cases in Brazil: A laboratorial-based investigation of 1047 cases. *BMC Infectious Diseases*, 2018.
- PANCETTI, Filipe Gabriel Menezes *et al.* Twenty-eight years of Aedes albopictus in Brazil: A rationale to maintain active entomological and epidemiological surveillance.

- Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2015.
- PÉREZ-CASTRO, Rosalía *et al.* Detection of all four dengue serotypes in *Aedes aegypti* female mosquitoes collected in a rural area in Colombia. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2016.
- POLONI, Telma Regina Ramos Silva. *Estudo das características clínicas e laboratoriais da infecção pelo vírus da dengue em crianças atendidas em uma unidade de saúde no município de Ribeirão Preto, São Paulo*. 2013. 52 f. Universidade de São Paulo, 2013.
- RAHAYU, Ayu *et al.* Prevalence and distribution of dengue virus in *aedes aegypti* in Yogyakarta city before deployment of wolbachia infected *aedes aegypti*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019.
- RAMOS-CASTAÑEDA, José *et al.* Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2017.
- SALLES, Tiago Souza *et al.* *History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: A review. Parasites and Vectors*. [S.l.: s.n.], 2018
- SASMONO, R. Tedjo *et al.* Dengue virus serotype distribution based on serological evidence in pediatric urban population in Indonesia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018.
- SAÚDE, Secretaria de Vigilância em; SAÚDE, Ministério Da. Boletim Epidemiológico. *Ministério da Saúde*, v. 50, n. ISSN 9352-7864, p. 11, 2019. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/11/BE-arbovirose-22.pdf>>.
- SILVA, Ana Maria Da. *Molecular characterization of dengue circulating in Pernambuco: epidemiological implications*. 2014. 128 f. Fundação Oswaldo Cruz, 2014.
- SILVA, JULIO CESAR BARRETO DA; MACHADO, CARLOS JOSÉ SALDANHA. ASSOCIATIONS BETWEEN DENGUE AND SOCIO-ENVIRONMENTAL VARIABLES IN CAPITALS OF THE BRAZILIAN NORTHEAST BY CLUSTER ANALYSIS. *Ambiente & Sociedade*, 2018.
- SILVA, Shayenne Olsson Freitas *et al.* Spacial Distribution of Dengue Vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* (Diptera: Culicidae) in the city of Volta Redonda, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista online Facema*, v. 4, p. 917–922, 2018.
- SILVEIRA, Lucia Teresa Côrtes; TURA, Bernardo Tura;; SANTOS, Marisa. Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 170,

p. 1–8, 2019.

SIQUEIRA, Claudio Morais. *SOROPREVALÊNCIA DE DENGUE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO DISTRITO SANITÁRIO NORTE, GOIÂNIA, GOIÁS, 2015*. 2016. 82 f. UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, 2016.

SOUZA-NETO, Jayme A.; POWELL, Jeffrey R.; BONIZZONI, Mariangela. *Aedes aegypti vector competence studies: A review. Infection, Genetics and Evolution*. [S.l: s.n.], 2019

SRI-IN, Chalida *et al.* A salivary protein of *Aedes aegypti* promotes dengue-2 virus replication and transmission. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, v. 111, n. 103181, p. 1–9, 2019.

STANAWAY, Jeffrey D. *et al.* The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016.

SUPPIAH, Jeyanthi *et al.* Clinical manifestations of dengue in relation to dengue serotype and genotype in Malaysia: A retrospective observational study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018.

TAKAHASHI, Hirotaka; SUZUKI, Youichi. Cellular Control of Dengue Virus Replication: Role of Interferon-Inducible Genes. *Dengue - Immunopathology and Control Strategies*. [S.l: s.n.], 2017. .

TAYLOR-ROBINSON, Andrew. A Putative Fifth Serotype of Dengue - Potential Implications for Diagnosis, Therapy and Vaccine Design. *International Journal of Clinical & Medical Microbiology*, 2016.

TEDJOU, Armel N. *et al.* Update on the geographical distribution and prevalence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), two major arbovirus vectors in Cameroon. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018.

TEICH, Vanessa; ARINELLI, Roberta; FAHHAM, Lucas. *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arbovirose no Brasil *Aedes aegypti* and society: the economic burden of arboviruses in Brazil. *J Bras Econ Saúde*, 2017.

TEIXEIRA, Maria Glória *et al.* *Dengue: Twenty-five years since reemergence in Brazil. Cadernos de Saude Publica*. [S.l: s.n.], 2009

TORRES, MARIA CELESTE. *Análise da Diversidade intra e inter-hospedeiro o DENV-2 em amostras de pacientes com diferentes apresentações clínicas*. 2016. 1–143 f. Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Oswaldo Cruz, 2016.

VEGA-RUA, A. *et al.* High Level of Vector Competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Ten American Countries as a Crucial Factor in the Spread of

Chikungunya Virus. *Journal of Virology*, 2014.

WONG, Shu Hui *et al.* Virus-Like Particle Systems for Vaccine Development against Viruses in the Flaviviridae Family. *Vaccines*, v. 7, n. 4, p. 1–20, 2019.

ZAMBRANO, Lysien I. *et al.* Spatial distribution of Zika in Honduras during 2016–2017 using geographic information systems (GIS) – Implications for public health and travel medicine. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2019.

ZARA, Ana Laura de Sene Amâncio *et al.* Aedes aegypti control strategies: a review. *Epidemiol. Serv. Saude*, v. 25, n. 2, p. 391–404, 2016.