

DENGUE (DENV)

*Ana Madalena dos Santos Silva Brito
Josenildo Freitas Nunes Júnior
Taline de Vasconcelos Carvalho
Jorge Guilherme Ricardo Cardoso
Gustavo Henrique da Silva
Alexandre Muller Zigmundo da Silva Leite
Elayne Rayane Diniz Melo
Risonildo Pereira Cordeiro*

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença antiga, com registros históricos que antecedem a consolidação da medicina moderna. O primeiro relato de uma enfermidade clinicamente compatível com a dengue foi identificado em uma enciclopédia médica chinesa datada de 992 d.C., durante a Dinastia *Northern Song*. Esse compêndio reunia descrições de diversas doenças e sintomas, incluindo quadros caracterizados por febre aguda, dores corporais intensas e associação com “insetos que voam próximos à água”, elementos que, à luz do conhecimento atual, são compatíveis com a infecção pelo vírus da dengue e sua transmissão por mosquitos hematófagos (Gubler, 2006).

A história da dengue está intrinsecamente relacionada à de seu principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, responsável pela disseminação do vírus em diferentes regiões do mundo. A expansão do colonialismo europeu, associada ao crescimento da indústria naval global entre os séculos XVIII e XIX, desempenhou papel central nesse processo. O aumento das rotas marítimas e o surgimento e fortalecimento de cidades portuárias criaram condições ambientais favoráveis à proliferação do vetor, como o acúmulo de água em recipientes artificiais e a intensa circulação de pessoas e mercadorias (Gubler, 2011; Messina *et al.*, 2014).

O tráfico transatlântico de pessoas escravizadas conectou a África, considerada a região de origem do *Aedes aegypti* e dos vírus a ele associados, a diversas partes do mundo, especialmente às Américas (Do Carmo, 2025). O mosquito e o vírus teriam sido introduzidos no continente americano principalmente por meio de ovos transportados em navios negreiros, aderidos a recipientes que acumulavam água durante as longas travessias oceânicas. Nas Américas, a primeira descrição formal do mosquito data de 1762. Contudo, relatos médicos sobre uma das principais doenças transmitidas por sua picada, a dengue, já haviam sido registrados no século XVI, quando a enfermidade era conhecida como “febre quebra-ossos”, em referência às intensas dores musculares e articulares que caracterizam o quadro clínico (Gubler, 2006).

Em 1780, foi descrito um surto de dengue na cidade da Filadélfia, nos Estados Unidos. No mesmo período, registros de surtos na Ásia e na África confirmaram a ampla disseminação do vetor pelos trópicos, configurando o que é considerado o primeiro surto multicontinental da doença. Ao longo dos séculos seguintes, a dengue consolidou-se como um problema recorrente em regiões tropicais e subtropicais, acompanhando a expansão urbana, o crescimento populacional e as transformações ambientais (Gubler, 2006; Messina *et al.*, 2014).

No Brasil, o primeiro registro documentado de dengue ocorreu em 1916, na cidade de São Paulo. Entretanto, apenas décadas depois o país enfrentaria uma epidemia reconhecida da doença. Em 1981, casos de febre foram notificados em Boa Vista, no estado de Roraima, e posteriormente confirmados como dengue por virologistas do Instituto Evandro Chagas (IEC). Entre julho de 1981 e agosto de 1982, aproximadamente 11 mil pessoas foram infectadas pelos sorotipos 1 e 4 do vírus da dengue. Evidências epidemiológicas indicam que o vírus tenha ingressado no território brasileiro por via terrestre, com origem no Caribe e no norte da América do Sul (Teixeira; Barreto; Guerra, 2009; Brasil, 2022).

Nesse período inicial, não houve disseminação nacional da doença, uma vez que o *Aedes aegypti* ainda não se encontrava amplamente disperso no país. Ademais, as ações de controle vetorial implementadas contribuíram para a contenção do surto na região, sem impedir, contudo, a manutenção do vetor em outras áreas do país. No entanto, alguns anos depois, em 30 de abril de 1986, os primeiros casos de dengue foram registrados em Nova Iguaçu, no estado do Rio de Janeiro, marcando o início de um novo ciclo de expansão da doença no território nacional. Diante desse cenário, o Centro de Estudos da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp/Fiocruz) promoveu um debate acadêmico sobre a dengue, posteriormente transcrito e publicado em um dossiê da revista Cadernos de Saúde Pública, em 1987, consolidando a relevância do tema no campo da saúde pública brasileira (Lara, 2022).

A partir das últimas décadas do século XX e, de forma mais acentuada, no início do século XXI, a dengue passou a assumir um caráter endêmico-epidêmico em diversas regiões do mundo, consolidando-se como uma das principais arboviroses de importância em saúde pública. A reurbanização do *Aedes aegypti*, associada ao crescimento urbano acelerado e frequentemente desordenado, às deficiências estruturais no saneamento básico e ao aumento da mobilidade populacional, favoreceu a manutenção de ciclos contínuos de transmissão. No contexto atual, fatores como as mudanças climáticas, com elevação das temperaturas médias e alterações nos regimes de chuvas, ampliam a área de distribuição do vetor e intensificam a ocorrência de epidemias, inclusive em regiões anteriormente consideradas de menor risco. No Brasil, a dengue permanece como um problema persistente e complexo, com impactos significativos sobre os sistemas de saúde e sobre a organização das políticas públicas, exigindo

estratégias integradas de vigilância epidemiológica, controle vetorial, educação em saúde e inovação científica para o enfrentamento eficaz da doença (Gubler, 2011; Bhatt *et al.*, 2013; Kraemer *et al.*, 2015).

AGENTE ETIOLÓGICO

A dengue é uma arbovirose, isto é, uma doença viral transmitida por artrópodes, cujo agente etiológico é o vírus da dengue (*Dengue virus* – DENV). Esse vírus pertence ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*, a qual inclui outros vírus de relevância clínica para os seres humanos, como o vírus do Nilo Ocidental, o vírus Zika e o vírus da febre amarela. O DENV apresenta quatro sorotipos antigenicamente distintos, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, que pertencem à mesma espécie viral, porém diferem entre si quanto à composição antigênica, especialmente no que se refere às proteínas estruturais do envelope, em particular a proteína E. Essas diferenças antigênicas são suficientes para impedir uma neutralização cruzada eficaz pelos anticorpos produzidos contra um sorotipo distinto, conferindo a cada sorotipo um comportamento imunológico independente (Martina *et al.*, 2009).

Cada um dos sorotipos do DENV é capaz de desencadear todo o espectro clínico da dengue, que varia desde infecções assintomáticas até formas graves da doença, incluindo dengue com sinais de alarme e dengue grave. Entretanto, evidências provenientes de estudos epidemiológicos e experimentais indicam que os sorotipos DENV-2 e DENV-3 estão mais frequentemente associados a quadros clínicos mais graves e a maiores taxas de letalidade, enquanto os sorotipos DENV-1 e DENV-4 tendem a estar relacionados a manifestações clínicas mais leves. Ressalta-se, contudo, que essa associação não é absoluta, sendo influenciada por múltiplos fatores, incluindo características virais, aspectos imunológicos e condições próprias do hospedeiro (Halstead, 2014).

A infecção primária por um dos sorotipos do DENV induz uma resposta imune humoral e celular específica, resultando em imunidade duradoura e restrita ao sorotipo infectante (Guzman; Harris, 2015). Concomitantemente, desenvolve-se uma imunidade cruzada transitória contra os demais sorotipos, a qual geralmente persiste por alguns meses. Após esse período, o indivíduo volta a tornar-se suscetível à infecção por outros sorotipos, o que explica a possibilidade de ocorrência de múltiplas infecções ao longo da vida em áreas endêmicas (Halstead, 2014; Katzelnick; Harris, 2017).

Modo de Transmissão

A dengue é transmitida predominantemente pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*, destacando-se o *Aedes aegypti* como o principal vetor em áreas urbanas e periurbanas, enquanto o *Aedes albopictus* participa de forma secundária. O *A. aegypti* apresenta elevada

antropofilia e forte adaptação ao ambiente urbano, o que o torna altamente eficiente na transmissão do vírus. Em contraste, o *A. albopictus* possui comportamento mais generalista, alimentando-se tanto de seres humanos quanto de outros vertebrados, característica que tende a reduzir sua eficiência na manutenção de um ciclo de transmissão exclusivamente humano (OMS, 2009; Kraemer *et al.*, 2015).

A infecção ocorre quando a fêmea do mosquito ingere sangue de um indivíduo infectado durante o período de viremia. Após esse repasto sanguíneo, o vírus replica-se no inseto, que passa a ser capaz de transmiti-lo a outros hospedeiros suscetíveis após o período de incubação extrínseco, geralmente variando entre 8 e 12 dias, a depender das condições ambientais, especialmente da temperatura, que exerce influência direta sobre a dinâmica viral e o ciclo de vida do vetor (OMS, 2009; Gubler, 2011).

Do ponto de vista epidemiológico, o ser humano constitui o principal reservatório do vírus da dengue no ciclo urbano. Diferentemente do que ocorre em regiões da África e da Ásia, não há evidências consistentes de um ciclo silvestre ativo envolvendo primatas não humanos nas Américas, o que reforça o caráter marcadamente antropofílico da transmissão do DENV nesse continente. Nesse contexto, o mosquito vetor desempenha papel indispensável como elo entre indivíduos infectados e suscetíveis, não ocorrendo transmissão direta de pessoa a pessoa em condições naturais (Guzman; Harris, 2015).

Formas alternativas de transmissão são consideradas excepcionais e não apresentam relevância epidemiológica significativa. Entre essas, incluem-se a transmissão vertical (da mãe para o feto), a transmissão por transfusão sanguínea, o transplante de órgãos e os acidentes ocupacionais envolvendo material biológico contaminado, eventos raros quando comparados à transmissão vetorial (OMS, 2009; Brasil, 2024).

A disseminação da dengue é fortemente influenciada por fatores ambientais, sociais e estruturais. A urbanização rápida e desordenada, associada à irregularidade no abastecimento de água, favorece o armazenamento domiciliar em recipientes que funcionam como criadouros artificiais do vetor. O acúmulo inadequado de resíduos sólidos, a presença de recipientes descartáveis, pneus e caixas d'água destampadas criam condições ideais para a oviposição e o desenvolvimento das formas imaturas do mosquito. Ademais, temperaturas elevadas e regimes de chuvas intermitentes aceleram o ciclo de vida do vetor e reduzem o período de incubação extrínseco do vírus, aumentando a eficiência da transmissão (Gubler, 2011; Kraemer *et al.*, 2015).

Aspectos socioeconômicos, como alta densidade populacional, intensa mobilidade humana e fragilidade das ações contínuas de vigilância epidemiológica e controle vetorial, também exercem papel central na manutenção e expansão da transmissão. A interação desses fatores explica a persistência da dengue como um relevante problema de saúde pública em

regiões tropicais e subtropicais, especialmente em grandes centros urbanos (Bhatt *et al.*, 2013; Brasil, 2022).

Patogenia e Fisiopatologia

A infecção pelo vírus da dengue (DENV) inicia-se com a inoculação viral na pele humana durante o contato sanguíneo do mosquito do gênero *Aedes*, sobretudo *Aedes aegypti*. Inicialmente, o vírus infecta células residentes da pele, como células dendríticas, queratinócitos e macrófagos, utilizando receptores celulares específicos, incluindo DC-SIGN, TIM e TAM, que facilitam a entrada e a replicação viral. Após essa fase local, o DENV dissemina-se pela corrente sanguínea, estabelecendo o período de viremia, e alcança órgãos linfóides secundários, como linfonodos e baço, onde ocorre intensa amplificação viral (Martina *et al.*, 2009; Guzman; Harris, 2015).

A resposta imune inata é ativada precocemente, caracterizando-se pela produção de interferons do tipo I e de citocinas pró-inflamatórias, que desempenham papel fundamental no controle inicial da infecção. Subsequentemente, é desencadeada a resposta imune adaptativa, envolvendo a ativação de linfócitos T e a produção de anticorpos específicos contra o vírus. Em indivíduos previamente expostos a um sorotipo distinto do DENV, pode ocorrer o fenômeno da intensificação dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement* – ADE), no qual anticorpos não neutralizantes facilitam a entrada do vírus em células mononucleares por meio de receptores Fc, resultando em maior carga viral e aumento do risco de formas clínicas graves (Martina *et al.*, 2009; Guzman; Harris, 2015).

As principais alterações fisiopatológicas da dengue estão relacionadas à disfunção endotelial e ao aumento da permeabilidade vascular, induzidos por uma resposta inflamatória exacerbada mediada por citocinas, como TNF- α , IL-6 e IL-8, além da ativação do sistema complemento. Esses mecanismos levam ao extravasamento plasmático, à hemoconcentração e, nos quadros mais graves, ao acúmulo de líquidos em cavidades serosas e ao desenvolvimento de choque hipovolêmico. Paralelamente, observa-se comprometimento do sistema hemostático, com trombocitopenia decorrente tanto da redução da produção plaquetária na medula óssea quanto do aumento da destruição periférica mediada por mecanismos imunológicos (Halstead, 2007; Guzman; Harris, 2015).

Alterações hepáticas são frequentes ao longo da infecção, manifestando-se pelo aumento das aminotransferases, resultado da infecção direta de hepatócitos pelo DENV e da resposta inflamatória sistêmica. Em situações de maior gravidade, podem ocorrer distúrbios metabólicos, disfunção de múltiplos órgãos e comprometimento sistêmico progressivo, refletindo a complexidade da interação entre o vírus e a resposta imune do hospedeiro (Halstead, 2007; Guzman; Harris, 2015).

Do ponto de vista clínico, a infecção pelo DENV apresenta, de modo geral, uma evolução trifásica. A fase febril corresponde ao período de viremia elevada e caracteriza-se por febre alta de início abrupto, cefaleia, mialgia, artralgia e manifestações inespecíficas. Em seguida, ocorre a fase crítica, geralmente após a defervescência da febre, marcada pelo maior risco de extravasamento plasmático, sangramentos e choque, sendo determinante para a gravidade e o prognóstico da doença. Por fim, a fase de recuperação é caracterizada pela reabsorção gradual dos líquidos extravasados, estabilização hemodinâmica e normalização progressiva dos parâmetros laboratoriais (OMS, 2009; Brasil, 2024).

Embora a maioria dos casos apresente evolução benigna e autolimitada, uma parcela dos pacientes pode desenvolver dengue grave, especialmente em infecções secundárias, crianças, idosos e indivíduos com comorbidades, o que evidencia o papel central da resposta imune na patogênese e na variabilidade das manifestações clínicas da doença (Halstead, 2014; Guzman; Harris, 2015).

Manifestações Clínicas

Após a inoculação do vírus da dengue por meio da picada do mosquito vetor, a infecção pode evoluir de forma assintomática ou sintomática. O período de incubação geralmente varia entre quatro e sete dias, podendo oscilar de dois a 15 dias. Após esse intervalo, a doença pode manifestar-se de forma oligossintomática, caracterizada por manifestações clínicas discretas ou brandas, com poucos sintomas. Nesses casos, observam-se febre de curta duração, mialgia e cefaleia por dois a três dias, podendo estar associadas ou não à presença de exantema maculopapular pruriginoso, definido como uma erupção cutânea eritematosa e elevada, frequentemente acompanhada de prurido. Esses sinais e sintomas costumam persistir por um período de 48 a 72 horas (OMS, 2009; BRASIL, 2024).

Na forma clássica da dengue, a manifestação inicial predominante é a febre alta, geralmente entre 39 °C e 40 °C, de início abrupto. Na maioria dos casos, a febre mantém-se por aproximadamente três dias, podendo, entretanto, persistir até o sexto ou oitavo dia de evolução. Esse quadro febril é acompanhado por cefaleia intensa, frequentemente com localização retro-orbitária. Sintomas adicionais, como náuseas, disgeusia, prostração e anorexia, podem permanecer por cerca de uma semana. A erupção cutânea pode surgir precocemente sob a forma de eritema difuso e, após três a quatro dias, o exantema maculopapular torna-se mais evidente, acometendo principalmente face, tronco e membros (Brasil, 2024; Organização Pan-Americana Da Saúde, 2009).

Em crianças, o quadro clínico apresenta-se, na maioria das vezes, como uma síndrome febril inespecífica, com sinais e sintomas pouco característicos, incluindo apatia ou sonolência, recusa alimentar, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Em menores de dois anos de idade, manifestações como cefaleia, mialgias e artralgias podem expressar-se indiretamente por meio

de choro persistente e irritabilidade. Nessa faixa etária, a ausência de manifestações respiratórias é frequente, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial, levando à confusão com outros quadros infecciosos febris comuns da infância (Xavier *et al.*, 2014).

As formas graves da doença, historicamente denominadas dengue hemorrágica ou dengue grave, apresentam ocorrência significativamente menor. De acordo com levantamentos epidemiológicos nacionais referentes ao ano de 2023, foram registrados 1.474 casos de dengue grave no Brasil, correspondendo a aproximadamente 0,05% do total de casos de dengue notificados no país nesse período. Essas manifestações caracterizam-se principalmente pela presença de fenômenos hemorrágicos, como gengivorragia, epistaxe, metrorragia e petéquias. Inicialmente, os sintomas são semelhantes aos observados na dengue clássica, entretanto, a evolução clínica pode ser rápida, com progressão para manifestações hemorrágicas importantes e/ou derrames cavitários e/ou instabilidade hemodinâmica e/ou choque (Brasil, 2024).

Do ponto de vista imunopatológico, destaca-se que a infecção pelo vírus da dengue confere imunidade duradoura apenas contra o sorotipo específico envolvido, não proporcionando proteção cruzada efetiva contra os demais sorotipos virais. Assim, infecções secundárias por sorotipos distintos estão associadas a maior risco de evolução para formas graves da doença. Esse fenômeno está relacionado à amplificação dependente de anticorpos (antibody-dependent enhancement – ADE), na qual anticorpos não neutralizantes provenientes de infecção prévia facilitam a entrada do vírus em células do sistema imune, aumentando a replicação viral, a resposta inflamatória sistêmica e a permeabilidade vascular, fatores diretamente implicados na patogênese da dengue grave (OMS, 2009; Brasil, 2024).

Os casos típicos de febre hemorrágica da dengue são definidos pela associação de febre alta, manifestações hemorrágicas, hepatomegalia e sinais de insuficiência circulatória. Do ponto de vista laboratorial, destaca-se a presença de trombocitopenia associada à hemoconcentração. A principal característica fisiopatológica relacionada ao aumento da gravidade da doença é a efusão plasmática, evidenciada clinicamente e laboratorialmente pelo aumento progressivo do hematócrito e pela hemoconcentração (Halstead, 2014; Katzelnick; Harris, 2017).

Entre as manifestações hemorrágicas, a mais frequentemente observada é a positividade da prova do laço. Trata-se de um exame simples utilizado para avaliar a resistência capilar e identificar a presença de fragilidade vascular, evidenciada pelo surgimento de petéquias na pele após a insuflação de um manguito de pressão arterial no braço por alguns minutos. O teste é considerado positivo quando são observadas mais de 20 petéquias em adultos ou mais de 10 petéquias em crianças (OMS, 2009; Brasil, 2024).

EPIDEMIOLOGIA

A dengue constitui, na atualidade, a arbovirose de maior relevância epidemiológica em escala global, apresentando crescimento contínuo nas últimas décadas. Estima-se que aproximadamente 390 milhões de infecções ocorram anualmente em todo o mundo, das quais cerca de 96 milhões evoluem com manifestações clínicas, que variam desde formas leves até quadros graves e potencialmente fatais (OMS, 2009). Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu a dengue entre as dez principais ameaças globais à saúde (OMS, 2024). A expansão da doença intensificou-se a partir da segunda metade do século XX, acompanhando processos acelerados de urbanização, a globalização, o aumento do transporte aéreo e do comércio internacional, além da ampla dispersão dos vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Gubler, 2011; Kraemer *et al.*, 2015).

No contexto brasileiro, o país é classificado como hiperendêmico e figura entre aqueles com maior número de casos no mundo, apresentando circulação sustentada e, em diferentes períodos, simultânea dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). A dinâmica da doença é caracterizada por epidemias cíclicas, frequentemente associadas à mudança na predominância dos sorotipos, ao aumento da suscetibilidade da população e à ocorrência de condições climáticas favoráveis à proliferação do vetor. A partir do ano 2000, observou-se crescimento sustentado da incidência, com registros de epidemias de grande magnitude ao longo da década de 2010 e, mais recentemente, números recordes de casos prováveis e de óbitos nos anos de 2023 e 2024 (Teixeira; Barreto; Guerra, 2009; Brasil, 2022).

No Brasil e em outros países endêmicos, a dengue exerce maior impacto sobre populações residentes em áreas urbanas densamente povoadas, especialmente em bairros periféricos e assentamentos informais, onde as condições ambientais favorecem a proliferação do *Aedes aegypti*. A elevada densidade demográfica, associada à proximidade entre os domicílios, facilita o contato entre o vetor e o hospedeiro humano, sustentando a transmissão contínua do vírus. Do ponto de vista etário, a população economicamente ativa, particularmente os adultos jovens, concentra grande parte dos casos notificados no país, refletindo tanto a ampla suscetibilidade imunológica quanto a intensa mobilidade urbana. Contudo, crianças, idosos e gestantes configuram grupos especialmente vulneráveis às formas graves da doença, em virtude de características imunológicas e fisiológicas específicas, bem como da maior probabilidade de desenvolvimento de complicações clínicas. Indivíduos portadores de doenças crônicas preexistentes, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, cardiopatias e doenças renais, também apresentam risco aumentado de evolução desfavorável e de óbito. Ademais, pessoas previamente infectadas por um sorotipo distinto do vírus da dengue tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de dengue grave em infecções

subsequentes, em razão de mecanismos imunopatológicos específicos (Halstead, 2014; Katzelnick; Harris, 2017).

Adicionalmente, o acesso desigual aos serviços de saúde contribui de forma significativa para o diagnóstico tardio e o manejo inadequado dos casos, elevando o risco de complicações e de mortalidade. A baixa escolaridade e as limitações no acesso à informação dificultam a adesão às medidas de prevenção e controle, enquanto a necessidade de deslocamentos diários para trabalho ou estudo favorece a circulação viral entre diferentes áreas urbanas. Nesse contexto, a dengue assume características de uma doença socialmente determinada, cuja ocorrência e gravidade refletem não apenas a presença do agente infeccioso e de seus vetores, mas, sobretudo, as condições de vida da população. Em síntese, os grupos mais afetados pela dengue são aqueles inseridos em ambientes urbanos marcados por vulnerabilidades sociais, nos quais fatores econômicos, sociais e estruturais se sobrepõem aos determinantes biológicos, reforçando a necessidade de estratégias de controle que ultrapassem o enfoque estritamente sanitário e incorporem políticas públicas voltadas à redução das desigualdades sociais e à melhoria das condições urbanas (Brasil, 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico da dengue envolve um conjunto de etapas clínicas e laboratoriais destinadas à identificação da infecção pelo vírus da dengue e à avaliação da gravidade do quadro. O processo geralmente se inicia com a avaliação clínica dos sintomas apresentados pelo paciente. Considerando que as manifestações iniciais da dengue podem se sobrepor às de outras infecções virais, como a gripe, torna-se fundamental a observação criteriosa de sinais e sintomas característicos da doença, a fim de orientar a suspeita diagnóstica (Xavier *et al.*, 2014; Brasil, 2024).

A avaliação clínica é complementada pelo exame físico, que permite a identificação de sinais adicionais relevantes, como a presença de exantema, sangramentos espontâneos, incluindo gengivorragia, e outros sinais de alerta associados à evolução para formas graves. Nesse contexto, a Prova do Laço assume importância como ferramenta auxiliar, sendo útil na identificação precoce da fragilidade capilar e na suspeita de dengue com maior risco de gravidade, contribuindo para a tomada rápida de decisões clínicas (OMS, 2009).

O diagnóstico laboratorial da dengue desempenha papel central tanto na confirmação etiológica da infecção quanto no acompanhamento da evolução clínica e na identificação precoce de formas graves da doença. A escolha e a correta interpretação dos exames laboratoriais dependem diretamente da fase da infecção, uma vez que a dinâmica da replicação viral e da resposta imunológica do hospedeiro varia ao longo do curso clínico. Na fase inicial da doença, correspondente ao período febril e virêmico, que geralmente se estende do primeiro ao quinto dia após o início dos sintomas, os métodos de detecção direta do vírus são os mais

indicados. A reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) é considerada o método de maior sensibilidade e especificidade nesse período, possibilitando não apenas a confirmação da infecção pelo vírus da dengue, mas também a identificação do sorotipo viral circulante. O isolamento viral em cultura celular, embora apresente alta especificidade, é pouco empregado na prática clínica em razão de sua complexidade técnica, custo elevado e tempo prolongado para obtenção dos resultados, sendo restrito principalmente a centros de pesquisa e vigilância epidemiológica (Zhang *et al.*, 2023; Brasil, 2024).

Ainda na fase aguda da infecção, a detecção do antígeno não estrutural NS1 no soro constitui uma ferramenta diagnóstica amplamente utilizada, especialmente por sua utilidade nos primeiros dias da doença, antes do surgimento de anticorpos específicos. Entretanto, sua sensibilidade pode ser reduzida em infecções secundárias, devido à rápida formação de complexos imunes entre o antígeno viral e os anticorpos circulantes. À medida que a doença progride e a resposta imunológica humoral se estabelece, os exames sorológicos passam a ter maior relevância diagnóstica. A detecção de anticorpos IgM específicos contra o vírus da dengue torna-se possível, em geral, a partir do quinto dia de sintomas, atingindo níveis mais elevados por volta da segunda semana, caracterizando infecção recente. Os anticorpos IgG surgem mais tardiamente e persistem por longos períodos, conferindo memória imunológica. Em infecções secundárias, observa-se uma elevação precoce e intensa dos títulos de IgG, achado associado a maior risco de evolução para formas graves da doença, em decorrência de mecanismos imunopatológicos, como a intensificação da resposta inflamatória e o fenômeno de amplificação dependente de anticorpos (Zhang *et al.*, 2023; Brasil, 2024).

Além dos exames específicos, os exames laboratoriais inespecíficos são indispensáveis para a avaliação da gravidade e para o monitoramento clínico dos pacientes com dengue. O hemograma frequentemente evidencia leucopenia, especialmente linfopenia, já nos estágios iniciais da infecção, além de plaquetopenia progressiva, que tende a se acentuar durante a fase crítica da doença. O aumento do hematócrito em relação aos valores basais do paciente representa um achado de grande relevância clínica, pois indica hemoconcentração secundária ao extravasamento plasmático, configurando um importante marcador de risco para o desenvolvimento de choque hipovolêmico. As provas de coagulação, como o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada, podem apresentar alterações, sobretudo nos casos graves, refletindo disfunção hepática, consumo de fatores de coagulação e maior predisposição a sangramentos (OMS, 2009; Brasil, 2024).

A avaliação da função hepática também é fundamental no contexto da dengue, uma vez que a infecção viral frequentemente se associa à elevação das transaminases, com predomínio da aspartato aminotransferase sobre a alanina aminotransferase, padrão sugestivo de acometimento hepático sistêmico. Em situações mais graves, pode ocorrer hepatite aguda e, raramente, insuficiência hepática. A monitorização da função renal e dos eletrólitos séricos é

igualmente importante, especialmente em pacientes com sinais de alarme ou choque, considerando o risco de injúria renal aguda decorrente da hipoperfusão e das alterações hemodinâmicas (Halstead, 2014; Katzelnick; Harris, 2017).

Dessa forma, os exames laboratoriais na dengue devem ser interpretados de maneira integrada ao quadro clínico e ao estágio evolutivo da doença, permitindo não apenas a confirmação diagnóstica, mas também a estratificação de risco, a orientação do manejo clínico, a prevenção de complicações e o fortalecimento das ações de vigilância epidemiológica e controle da doença em nível coletivo (Brasil, 2024).

Tratamento

Atualmente, não há medicamento antiviral específico capaz de curar a dengue, de modo que o tratamento é essencialmente voltado ao manejo clínico dos sintomas. Essa abordagem terapêutica, adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), baseia-se na classificação clínica do paciente, na identificação precoce de sinais de alarme e na prevenção de complicações, especialmente aquelas relacionadas ao extravasamento plasmático, aos sangramentos e ao choque. O manejo da dengue inclui prioritariamente o uso de analgésicos e antitérmicos para o controle da febre e da dor, sendo o paracetamol o fármaco de primeira escolha, podendo ser associado à dipirona conforme avaliação clínica individual. É formalmente contraindicado o uso de medicamentos à base de ácido acetilsalicílico (AAS) e de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como ibuprofeno, diclofenaco e naproxeno, em razão do risco aumentado de sangramentos e do agravamento de complicações hemorrágicas. Não há indicação para o uso de antibióticos, exceto nos casos em que exista infecção bacteriana concomitante devidamente comprovada (Guzman; Harris, 2015).

Os esquemas terapêuticos recomendados pelo SUS seguem os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde e são organizados de acordo com a classificação clínica da dengue. Nos casos de dengue sem sinais de alarme, o tratamento é realizado em regime ambulatorial, com orientações para hidratação oral vigorosa, repouso e uso de analgésicos considerados seguros. Pacientes que apresentam sinais de alarme, como dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, sangramentos de mucosas, letargia, hipotensão postural ou aumento progressivo do hematócrito, devem ser internados para monitorização clínica e laboratorial, com hidratação venosa criteriosa por meio de soluções cristaloides isotônicas. Nos quadros graves, como dengue associada a choque, sangramento grave ou comprometimento de órgãos, o tratamento deve ser realizado em ambiente hospitalar ou em unidade de terapia intensiva, com reposição volêmica rápida, monitoramento hemodinâmico contínuo e suporte avançado conforme a necessidade clínica, incluindo transfusão de hemoderivados quando indicada (OMS, 2009; Brasil, 2024).

Atualmente, um dos maiores desafios no manejo da dengue reside na inexistência de antivirais específicos, o que torna o tratamento exclusivamente dependente do suporte clínico. Essa limitação assume particular relevância em contextos de infecção secundária ou de coinfeção por diferentes sorotipos virais, situações associadas a maior risco de evolução para formas graves da doença. Além disso, o manejo clínico exige capacitação contínua dos profissionais de saúde para o reconhecimento precoce dos sinais de gravidade, uma vez que a evolução clínica da dengue pode ser rápida e imprevisível. Soma-se a esse cenário a sobrecarga dos serviços de saúde durante períodos epidêmicos, fator que pode comprometer a qualidade do acompanhamento dos pacientes e a implementação adequada dos protocolos assistenciais (Brasil, 2024).

Prevenção e Controle

A prevenção e o controle da dengue constituem pilares essenciais da saúde pública, uma vez que, na ausência de tratamento antiviral específico amplamente eficaz e de cobertura vacinal universal, a interrupção da transmissão depende fundamentalmente da redução do contato entre o vetor e a população humana. Nesse cenário, as estratégias adotadas baseiam-se em ações integradas nos âmbitos individual, coletivo e institucional, associadas a processos contínuos de educação em saúde (Kraemer *et al.*, 2015).

Entre as principais medidas destacam-se aquelas voltadas à proteção pessoal contra a picada do mosquito *Aedes aegypti*, principal vetor da doença. O uso regular de repelentes tópicos contendo substâncias como DEET, icaridina ou IR3535 é recomendado, especialmente em áreas endêmicas e durante períodos de maior atividade vetorial, assim como a utilização de roupas que cubram braços e pernas, a instalação de telas em portas e janelas, o uso de mosquiteiros sobretudo para crianças, idosos e indivíduos acamados e a aplicação complementar de inseticidas domésticos (Brasil, 2023).

Paralelamente, o armazenamento adequado de água em recipientes devidamente vedados, a eliminação de objetos capazes de acumular água parada e a correta higienização dos ambientes domiciliares são medidas fundamentais para impedir a oviposição do mosquito. Embora a dengue não seja transmitida por alimentos nem pela ingestão de água, práticas adequadas de saneamento e organização do domicílio contribuem indiretamente para a redução de criadouros e para a melhoria das condições ambientais (Brasil, 2023).

As ações coletivas e as políticas públicas configuram o eixo central do controle da dengue em larga escala. No Brasil, essas ações são coordenadas principalmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da vigilância epidemiológica e do controle vetorial, incluindo o monitoramento sistemático da densidade do vetor, a notificação compulsória de casos suspeitos e confirmados, a identificação precoce de surtos e a realização de visitas domiciliares para a eliminação de criadouros (Gubler, 2011).

O uso racional de larvicidas e inseticidas, incluindo a aplicação espacial de inseticidas (fumacê), é empregado de forma complementar e estratégica, especialmente em contextos de transmissão intensa, reconhecendo-se suas limitações quanto à curta duração do efeito, ao risco de desenvolvimento de resistência pelo vetor e ao impacto ambiental. Ademais, políticas públicas intersetoriais voltadas ao saneamento básico, ao abastecimento regular de água, à coleta e destinação adequada de resíduos sólidos e ao planejamento urbano constituem determinantes estruturais indispensáveis para a redução sustentada da infestação por *Aedes aegypti* (Brasil, 2023).

Nesse contexto, têm sido incorporadas estratégias inovadoras de controle biológico e genético do vetor, como a utilização de mosquitos que produzem descendentes inviáveis ou apresentam capacidade reduzida de transmissão viral. A Técnica do Inseto Estéril (TIE) baseia-se na liberação de mosquitos machos esterilizados em laboratório, geralmente por radiação ionizante, que, ao copularem com fêmeas selvagens, originam ovos não viáveis, promovendo a redução progressiva da população do vetor (Utarini *et al.*, 2021).

Outra abordagem de destaque é a liberação de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*, que induz incompatibilidade citoplasmática, levando à inviabilidade dos ovos quando machos infectados cruzam com fêmeas não infectadas, além de reduzir significativamente a capacidade do mosquito de transmitir vírus como dengue, zika e chikungunya. Diferentemente da TIE, essa estratégia visa à substituição populacional, permitindo a manutenção da bactéria na população de mosquitos ao longo do tempo. No Brasil, experiências conduzidas em parceria com instituições como a Fiocruz demonstraram redução expressiva da incidência de dengue em áreas onde essa tecnologia foi aplicada (Brasil, 2022).

Apesar de promissoras, essas estratégias exigem elevado grau de planejamento, monitoramento contínuo, avaliação de impacto ambiental e aceitação social, sendo consideradas complementares, e não substitutivas, às medidas tradicionais de controle, com a educação em saúde configurando-se como um componente transversal e indispensável de todas as ações de prevenção e controle da dengue (Brasil, 2022).

SITUAÇÃO NO BRASIL

A dengue permanece como um dos mais relevantes problemas de saúde pública no Brasil, caracterizando-se por elevada magnitude, ampla distribuição territorial e tendência de recrudescimento nos últimos anos, fenômeno diretamente associado a fatores ambientais, sociais, climáticos e operacionais. O cenário epidemiológico atual da doença no país reflete a complexidade inerente ao controle das arboviroses em um contexto marcado por intensa urbanização, persistentes desigualdades sociais, mudanças climáticas progressivas e

limitações estruturais dos serviços de vigilância epidemiológica e de controle vetorial (OMS, 2021; Brasil, 2024).

No âmbito institucional, o enfrentamento da dengue é coordenado pelo Ministério da Saúde, principalmente por meio do Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), que estabelece diretrizes integradas voltadas à vigilância epidemiológica e entomológica, ao controle do vetor *Aedes aegypti*, à organização da rede assistencial e às ações de educação em saúde. O PNCD articula-se de forma descentralizada com estados e municípios, em consonância com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), reconhecendo o papel central dos entes locais na execução das ações, especialmente aquelas relacionadas às atividades de campo, como visitas domiciliares, eliminação de criadouros, aplicação focal e perifocal de inseticidas e monitoramento contínuo dos índices entomológicos (OMS, 2021; Brasil, 2024).

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde tem incorporado estratégias complementares e inovadoras às medidas tradicionais de controle, destacando-se a introdução progressiva da vacinação contra a dengue no âmbito do SUS. Nesse contexto, foi incorporada a vacina tetravalente (Qdenga®), destinada a grupos etários específicos em municípios previamente selecionados, com priorização de áreas classificadas como de maior risco epidemiológico. Apesar de representar um avanço significativo, a estratégia de vacinação ainda enfrenta desafios relacionados à disponibilidade limitada de doses, à definição criteriosa dos públicos prioritários e à necessidade de integração com as demais ações de prevenção e controle, considerando que a imunização não substitui as medidas de controle vetorial (Brasil, 2023).

Ainda que avanços importantes tenham sido alcançados, os resultados das políticas públicas implementadas mostram-se insuficientes para garantir o controle efetivo e sustentado da dengue no país. O Brasil continua registrando epidemias cíclicas, com expressivos aumentos no número de casos, hospitalizações e óbitos em determinados períodos, o que evidencia a persistência de fragilidades estruturais no enfrentamento da doença. Entre os principais entraves, destaca-se a resistência adquirida dos vetores aos inseticidas químicos amplamente utilizados no controle do *Aedes aegypti* (Bourtzis *et al.*, 2016; Brasil, 2023).

A resistência vetorial decorre, em grande parte, do uso prolongado e, por vezes, inadequado desses produtos, tanto no âmbito das ações de saúde pública quanto no uso doméstico, favorecendo a seleção de populações de mosquitos geneticamente mais resistentes. Tal fenômeno impõe a necessidade de revisão periódica dos protocolos de controle químico, do monitoramento sistemático da suscetibilidade dos vetores e da priorização de estratégias integradas de manejo, que associem intervenções ambientais, biológicas, educativas e tecnológicas (Gubler, 2011; OMS, 2021).

Além da resistência aos inseticidas, persistem outros desafios relevantes, como a dificuldade de manutenção de ações contínuas de controle durante os períodos

interepidêmicos, a dependência excessiva de medidas reativas frente aos surtos, a limitada adesão da população às práticas de eliminação de criadouros e a crescente influência das mudanças climáticas, que ampliam a área de distribuição do vetor e prolongam os períodos de transmissão. Somam-se a esses fatores as desigualdades socioespaciais, que favorecem a proliferação do mosquito em áreas caracterizadas por saneamento inadequado, abastecimento irregular de água e elevada densidade populacional (OMS, 2021).

Dessa forma, a situação atual da dengue no Brasil evidencia que, embora os programas coordenados pelo Ministério da Saúde tenham promovido avanços relevantes, especialmente no fortalecimento da vigilância, na incorporação da vacinação e na adoção de métodos inovadores de controle vetorial, a doença permanece como um desafio complexo e multifatorial. O enfrentamento efetivo da dengue requer o fortalecimento sustentável das políticas públicas, o investimento contínuo em pesquisa e inovação, o monitoramento sistemático da resistência dos vetores, a integração intersetorial das ações e a participação ativa da sociedade, reconhecendo-se que o controle da dengue constitui um processo permanente, condicionado por múltiplos determinantes sociais, ambientais e institucionais (Brasil, 2024).

PESQUISAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Embora atualmente não existam tratamentos antivirais específicos licenciados para a dengue, avanços relevantes vêm sendo observados no desenvolvimento de terapias direcionadas, especialmente antivirais de ação direta e moduladores da resposta inflamatória do hospedeiro. As pesquisas concentram-se em alvos moleculares essenciais ao ciclo replicativo do vírus da dengue, com destaque para os inibidores da protease viral NS2B-NS3. Essa protease é fundamental para o processamento das poliproteínas virais e, consequentemente, para a replicação do vírus (Guzman; Harris, 2015; Souza-Neto; Powers; Olson, 2019). Compostos experimentais, incluindo peptidomiméticos e pequenas moléculas, têm demonstrado capacidade de inibir a replicação viral em estudos *in vitro* e em modelos animais. Entretanto, desafios importantes permanecem, como a toxicidade, a baixa biodisponibilidade oral e a necessidade de administração precoce durante o curso da infecção para obtenção de eficácia clínica (Martina; Koraka; Osterhaus, 2009).

Outro alvo promissor é a proteína NS5, responsável pela atividade da RNA polimerase dependente de RNA, sendo altamente conservada entre os quatro sorotipos do vírus da dengue. Essa característica torna os inibidores da RNA polimerase candidatos atrativos para o desenvolvimento de antivirais de amplo espectro. Moléculas análogas a nucleosídeos, semelhantes às utilizadas no tratamento de outras infecções por flavivírus, encontram-se em fases pré-clínicas de pesquisa. Contudo, há preocupações relacionadas aos possíveis efeitos colaterais sistêmicos e ao risco de surgimento de resistência viral, o que exige cautela e aprofundamento dos estudos (Whitehead *et al.*, 2007).

Paralelamente, a vacinação contra a dengue constitui um dos eixos centrais das pesquisas atuais e das perspectivas futuras para o controle da doença, especialmente diante da ampla circulação simultânea dos quatro sorotipos virais e do impacto crescente da dengue como um grave problema de saúde pública global (Souza-Neto; Powers; Olson, 2019). O desenvolvimento de vacinas eficazes é particularmente desafiador devido à necessidade de induzir uma resposta imunológica equilibrada, robusta e duradoura contra todos os sorotipos, uma vez que uma imunidade parcial pode aumentar o risco de formas graves da doença por meio do fenômeno conhecido como potencialização dependente de anticorpos (Halstead, 2014).

As vacinas atualmente disponíveis representam um avanço significativo, porém ainda apresentam limitações relevantes. Os imunizantes existentes são, em sua maioria, baseados em vírus vivos atenuados ou em plataformas recombinantes e foram desenvolvidos com o objetivo de conferir proteção tetravalente. Estudos clínicos e dados de vigilância pós-comercialização demonstram eficácia variável conforme a faixa etária, o estado imunológico prévio dos indivíduos e a circulação local dos diferentes sorotipos virais. Além disso, a necessidade de múltiplas doses e o monitoramento rigoroso da segurança, especialmente em indivíduos sem infecção prévia pelo vírus da dengue, permanecem como desafios importantes para a ampliação do uso dessas vacinas em programas nacionais de imunização (Sabchareon *et al.*, 2012; Whitehead *et al.*, 2007).

No campo do diagnóstico, o diagnóstico precoce da dengue é essencial para a redução da mortalidade, o manejo clínico adequado e o direcionamento de políticas públicas de saúde. Entre os principais avanços, destacam-se os métodos moleculares de nova geração, que ampliaram significativamente a capacidade de detecção do vírus nos primeiros dias da doença. A reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) permanece como o padrão de referência para a identificação viral, oferecendo elevada sensibilidade e especificidade, além da possibilidade de determinação do sorotipo circulante. No entanto, seu alto custo, a necessidade de infraestrutura laboratorial adequada e de profissionais especializados limitam sua aplicação em larga escala, sobretudo em regiões com poucos recursos (Zhang *et al.*, 2023).

Nesse contexto, métodos moleculares isotérmicos, como a amplificação mediada por loop (LAMP), têm ganhado destaque por dispensarem equipamentos complexos, apresentarem menor tempo de execução e manterem boa acurácia diagnóstica, configurando-se como alternativas promissoras para o uso descentralizado e em áreas remotas. Paralelamente, os testes rápidos de diagnóstico vêm passando por aprimoramentos tecnológicos significativos. Ensaio de ponto de atendimento voltados à detecção de antígenos virais, como a proteína NS1, e de marcadores sorológicos estão sendo reformulados com o

objetivo de aumentar a sensibilidade, reduzir reações cruzadas com outros flavivírus e ampliar sua aplicabilidade ao longo das diferentes fases da infecção (Zhang *et al.*, 2023).

Inovações no campo da nanotecnologia, incluindo o uso de nanopartículas metálicas, biossensores eletroquímicos e sistemas microfluídicos, têm demonstrado elevado potencial para a detecção de quantidades mínimas de antígenos virais em amostras biológicas. Essas tecnologias possibilitam diagnósticos mais rápidos, sensíveis e confiáveis, inclusive em ambientes com infraestrutura limitada, contribuindo para a ampliação do acesso ao diagnóstico oportuno (Zhang *et al.*, 2023).

Outro avanço relevante refere-se à incorporação de ferramentas digitais e de inteligência artificial no diagnóstico e no manejo da dengue. Algoritmos capazes de integrar dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos vêm sendo desenvolvidos para auxiliar na triagem de pacientes, na diferenciação entre dengue, zika e chikungunya e na identificação precoce de casos com maior risco de evolução para formas graves. Essas abordagens têm potencial para otimizar a tomada de decisão clínica e fortalecer os sistemas de vigilância em saúde, especialmente quando associadas a plataformas digitais e bancos de dados atualizados em tempo real (Plowright *et al.*, 2017).

No âmbito da vigilância epidemiológica, os avanços técnicos em modelagem matemática e computacional têm assumido papel cada vez mais estratégico nas pesquisas e nas perspectivas futuras para o controle da dengue. A integração de dados epidemiológicos, ambientais, climáticos e sociodemográficos permite uma compreensão mais abrangente da dinâmica de transmissão da doença, contribuindo para o planejamento, a implementação e a avaliação de intervenções em saúde pública de forma mais eficiente e direcionada (Teixeira; Cruz, 2011).

A vigilância epidemiológica moderna tem evoluído do modelo tradicional, baseado exclusivamente na notificação de casos, para sistemas mais integrados, dinâmicos e preditivos. O uso de plataformas digitais e bancos de dados em tempo quase real possibilita o monitoramento contínuo da incidência da dengue, a identificação precoce de surtos e a análise detalhada da distribuição espacial e temporal da doença. A incorporação de dados climáticos, como temperatura, precipitação e umidade, mostra-se particularmente relevante, uma vez que esses fatores influenciam diretamente a densidade populacional e a competência vetorial do mosquito *Aedes aegypti*, permitindo a antecipação de períodos de maior risco de transmissão (Plowright *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a modelagem matemática surge como ferramenta fundamental para compreender e prever a evolução da dengue em diferentes cenários. Modelos determinísticos e estocásticos são empregados para simular a transmissão viral, estimar o impacto de variáveis ambientais e avaliar a eficácia de estratégias como vacinação, controle vetorial e liberação de mosquitos modificados. Esses modelos fornecem subsídios importantes para gestores e

formuladores de políticas públicas, permitindo decisões baseadas em evidências, a otimização do uso de recursos e a priorização de áreas e populações mais vulneráveis (Gubler, 2011; Kraemer *et al.*, 2015).

Mais recentemente, técnicas de aprendizado de máquina e inteligência artificial vêm sendo incorporadas aos sistemas de vigilância e modelagem da dengue. Algoritmos avançados são capazes de identificar padrões complexos em grandes volumes de dados, integrando informações clínicas, laboratoriais, entomológicas e climáticas. Essa abordagem tem potencial para aumentar a precisão das previsões epidemiológicas, melhorar a detecção precoce de surtos e apoiar estratégias de resposta rápida, especialmente em contextos urbanos densamente povoados (Gubler, 2011; Kraemer *et al.*, 2015).

As projeções para o controle ou erradicação da dengue indicam que, embora a erradicação global da doença seja considerada improvável no curto e médio prazo, o controle sustentável é um objetivo factível e prioritário. A ampla distribuição geográfica do vetor, associada à urbanização acelerada, às mudanças climáticas e à intensa mobilidade populacional, cria condições favoráveis para a manutenção da transmissão viral, dificultando a interrupção definitiva do ciclo da dengue. Esses fatores estruturais reforçam a necessidade de estratégias contínuas, integradas e adaptáveis, em detrimento de ações pontuais (Souza-Neto; Powers; Olson, 2019).

Dessa forma, as perspectivas futuras apontam que a integração de múltiplas abordagens constitui o caminho mais eficaz para a redução consistente da carga da dengue. A combinação entre vacinação em larga escala, fortalecimento do controle vetorial com tecnologias inovadoras, diagnóstico precoce e vigilância epidemiológica inteligente tende a promover reduções significativas na incidência da doença, na ocorrência de formas graves e na mortalidade associada. Assim, embora a erradicação da dengue permaneça um desafio distante, o avanço científico e tecnológico atual permite vislumbrar um futuro de maior controle da doença como problema de saúde pública, especialmente em países endêmicos como o Brasil (Utarini *et al.*, 2021; OMS, 2021).

As pesquisas atuais indicam, portanto, que o enfrentamento futuro da dengue não dependerá de uma única solução, mas da integração entre biotecnologia, inovação farmacêutica, vigilância digital e políticas públicas robustas. O conhecimento científico já disponível sustenta a perspectiva de uma redução significativa da carga da dengue nas próximas décadas, particularmente em contextos endêmicos, desde que haja investimentos contínuos, coordenação intersetorial e compromisso político sustentado (Souza-Neto; Powers; Olson, 2019; OMS, 2021).

REFERÊNCIAS

- BENEDICT, M. Q.; ROBINSON, A. S. The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. **Trends in Parasitology**, v. 19, n. 8, p. 349–355, 2003.
- BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013.
- BOURTZIS, K. *et al.* More than one rabbit out of the hat: radiation, transgenic and symbiont-based approaches for sustainable management of mosquito and tsetse fly populations. **Acta Tropica**, v. 157, p. 115–130, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. 3. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, 2007. 28 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais para a prevenção e o controle das arboviroses urbanas: dengue, chikungunya e zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 5. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de Monitoramento das Arboviroses. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.761, de 18 de novembro de 2008. Define critérios de classificação de dengue, incluindo dengue hemorrágica. Diário Oficial da União: Brasília, 19 nov. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Brasília: FUNASA, 2002. 20 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Método Wolbachia para o controle de arboviroses. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2022.
- DENGUE ALLIANCE. Advancing dengue therapeutics: research priorities and clinical trials. Geneva: Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), 2024.
- DO CARMO, Ruleandson. Dossiê Dengue: dos navios negreiros à maior epidemia das Américas. Universidade Federal de Minas Gerais – Comunicação, 21 fev. 2025.
- DYCK, V. A.; HENDRICH, J.; ROBINSON, A. S. (org.). Sterile Insect Technique: principles and practice in area-wide integrated pest management. Dordrecht: Springer, 2005.
- GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453–465, 2015.
- GUBLER, Duane J. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. **Novartis Foundation Symposium**, v. 277, p. 3–16, 2006. DOI: 10.1002/0470058005.ch2.
- GUBLER, D. J. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. **Tropical Medicine and Health**, v. 39, n. 4, p. 3–11, 2011.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v. 239, n. 4839, p. 476–481, 1988.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644–1652, 2007.

HALSTEAD, S. B. Dengue antibody-dependent enhancement: knowns and unknowns. **Microbiology Spectrum**, v. 2, n. 6, p. 1–18, 2014.

HOFFMANN, A. A. *et al.* Successful establishment of Wolbachia in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. **Nature**, v. 476, n. 7361, p. 454–457, 2011.

KATZELNICK, L. C.; HARRIS, E. Immune correlates of protection for dengue: state of the art and research agenda. **Vaccine**, v. 35, n. 36, p. 4659–4669, 2017.

KRAEMER, M. U. G. *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **eLife**, v. 4, e08347, 2015.

LARA, Jorge Tibilietti de. A emergência da dengue como desafio virológico: de doença-fantasma à endemia “de estimação”, 1986-1987. História, Ciências, Saúde – **Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 317–336, abr./jun. 2022.

MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue virus pathogenesis: na integrated view. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 4, p. 564–581, 2009.

MESSINA, J. P. *et al.* Global spread of dengue virus types: mapping the 70-year history. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 3, p. 138–146, 2014.

O'NEILL, S. L. *et al.* Scaled deployment of Wolbachia to protect the community from dengue and other *Aedes* transmitted arboviruses. **Gates Open Research**, v. 2, p. 36, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dengue: diretrizes para diagnóstico, tratamento, prevenção e controle. Genebra: OMS, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Marco de orientação para o teste da técnica do inseto estéril (TIE) como ferramenta de controle de vetores contra doenças transmitidas pelo *Aedes*. Genebra: OMS, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Estratégia global para prevenção e controle da dengue 2021–2030. Genebra: OMS, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dengue and severe dengue. Geneva: OMS, 2024.

PLOWRIGHT, R. K. *et al.* Pathways to zoonotic spillover. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 8, p. 502–510, 2017.

RICO-HESSE, R. Dengue virus virulence and transmission determinants. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 338, p. 45–55, 2010.

SABCHAREON, A. *et al.* Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine. **The Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1559–1567, 2012.

SIM, S.; HIBBERD, M. L. Genetic approaches to dengue control: Wolbachia and engineered mosquitoes. **Insects**, v. 7, n. 2, p. 1–15, 2016.

SOUZA-NETO, J. A.; POWERS, A. M.; OLSON, K. E. Advances in dengue vaccine development. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2019.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia da dengue no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, supl. 1, p. S7–S18, 2009.

TEIXEIRA, M. da G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção da dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, v. 8, n. 4, p. 5–33, out./dez. 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16731999000400002>.

TEIXEIRA, T. R. A.; CRUZ, O. G. Spatial modeling of dengue and socio-environmental indicators in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 3, p. 591–602, 2011. DOI: 10.1590/S0102-311X2011000300019.

UTARINI, A. *et al.* Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 23, p. 2177–2186, 2021.

WHITEHEAD, S. S. *et al.* Prospects for a dengue virus vaccine. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 7, p. 518–528, 2007.

XAVIER, A. R. *et al.* Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. **Revista Brasileira de Medicina (JBM)**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 2, p. 7–14, mar./abr. 2014.

ZHANG, H. *et al.* Nanotechnology-based diagnostics for dengue virus detection. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 219, p. 114789, 2023.