

Patologia das Doenças 2

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2018

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

2

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 2 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-85-7

DOI 10.22533/at.ed.857181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

As obras “Aspectos das Doenças Tropicais II e III” abordam uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume II e III, apresentam em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças tropicais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças tropicais são assim designadas por se tratarem de um conjunto de doenças infecciosas que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais. Em uma ação que objetiva a avaliação dos indicadores globais e o combate e controle dessas doenças, a Organização Mundial da Saúde lançou uma classificação de “doenças tropicais negligenciadas” para agrupar as doenças tropicais endêmicas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas principalmente entre a população mais carente e, cuja prevenção e controle são dificultados pela escassez de investimentos.

Essas doenças afetam especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causando aproximadamente entre 500 mil a um milhão de óbitos anualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. Nos últimos anos ocorreu o ressurgimento da Dengue e a emergente ameaça da Chikungunya e Zika, doenças transmitidas por mosquitos vetores, em diferentes países da América. Inúmeros fatores estão associados ao ressurgimento dessas doenças como crescimento populacional urbano desordenado, mudanças climáticas, aspectos socioeconômicos, modificação dos ecossistemas pela ação antropológica, entre outros.

Neste volume II, dedicado às Doenças Tropicais, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Dengue, Chikungunya, Zika e Malária em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO 1 | 1 |
| PATOGÊNESE E DIAGNÓSTICO DA DENGUE: UMA VISÃO INTEGRADA | |
| <i>Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo</i> | |
| <i>Luciane Alves Coutinho</i> | |
| <i>Marizilda Barbosa da Silva</i> | |
| <i>Claudenice Rodrigues do Nascimento</i> | |
| CAPÍTULO 2 | 16 |
| DENGUE: O DESAFIO DAS AÇÕES DE CONTROLE SOBRE O AGRAVO EM UM MUNICÍPIO DO LESTE DE MINAS GERAIS | |
| <i>Jackeline Alecrim</i> | |
| <i>Giselle Cristina Andrade Pereira</i> | |
| <i>Josiane Márcia de Castro</i> | |
| <i>Hosana Nolasco dos Santos Alves</i> | |
| <i>Rosineide Vieira Góis</i> | |
| CAPÍTULO 3 | 22 |
| PERFIL ETÁRIO DOS CASOS DE DENGUE EM MATO GROSSO DO SUL DE 2007 A 2017 | |
| <i>Alessandra Aparecida Vieira Machado</i> | |
| <i>Fábio Juliano Negrão</i> | |
| CAPÍTULO 4 | 38 |
| DENGUE NO MUNICÍPIO DE VASSOURAS, RJ | |
| <i>Victor Fellipe Justiniano Barbosa</i> | |
| <i>Sebastião Jorge Cunha Gonçalves</i> | |
| <i>Adriano Garcia Ferreira</i> | |
| <i>Marise Maleck</i> | |
| CAPÍTULO 5 | 50 |
| COINFEÇÃO POR DENGUE E LEPTOSPIROSE EM PACIENTE DA AMAZÔNIA OCIDENTAL | |
| <i>Tamiris Lopes Souza Nascimento</i> | |
| <i>Thaynara Reipert Fagundes</i> | |
| <i>Kerollen Nogueira Cavalcante</i> | |
| <i>Maiara Cristina Ferreira Soares</i> | |
| CAPÍTULO 6 | 52 |
| EFICIÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS POR FUNGOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE Aedes Aegypti (LINNAEUS, 1762) | |
| <i>Cláudia Patrícia da Silva Tavares</i> | |
| <i>Michael Rubem Miranda Tiago</i> | |
| <i>Rosemary Aparecida Roque</i> | |
| <i>Wanderli Pedro Tadei</i> | |
| CAPÍTULO 7 | 59 |
| CONTROLE DE Aedes (Stegomyia) Aegypti (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) aclimatados em diferentes temperaturas e níveis de gás carbônico utilizando Bacillus thuringiensis israelenses, Saccharopolyspora spinosa e Piriproxyfen | |
| <i>Yanna de Castro Araújo</i> | |
| <i>Rosemary Aparecida Roque</i> | |
| <i>João Antônio Cyrino Zequi</i> | |
| <i>Wanderli Pedro Tadei</i> | |
| CAPÍTULO 8 | 72 |
| (RE) ORGANIZAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO ENFRENTAMENTO DA TRÍPLICE EPIDEMIA DE | |

DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA: DESATANDO NÓS E BUSCANDO CAMINHOS

Maricelia Maia de Lima
Erenilde Marques de Cerqueira
Melissa Barreto Falcão
Hélvia Maia de Lima Cerqueira
Rivaldo Venâncio da Cunha
Luiz Carlos Junior Alcântara

CAPÍTULO 9 90

COMPROMETIMENTO NEUROVASCULAR PÓS-FEBRE CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

Vinícius Fernando Alves Carvalho
Alejandra Debbo
Angela Maria da Silva

CAPÍTULO 10 101

AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA PELO ZIKA VÍRUS NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016

Fernanda Miyashiro Kian
Maria do Carmo Rodrigues Santos Camis
Adalgiza Rosemara Guarnier

CAPÍTULO 11 116

MICROCEFALIA POSSIVELMENTE ASSOCIADA AO VÍRUS ZIKA: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Maricelia Maia de Lima
Erenilde Marques de Cerqueira
Hélvia Maia de Lima Cerqueira
Maria Aparecida Oliveira Lima
Rivaldo Venâncio da Cunha
Luiz Carlos Junior Alcântara

CAPÍTULO 12 128

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À ARBOVIROSES: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Juliana Teixeira Jales Menescal Pinto
Leila Maria Araújo Vidal
Luciana Melo Ribeiro Rossiter Pinheiro

CAPÍTULO 13 138

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS ARBOVIROSES NOS MUNICÍPIOS DA I REGIÃO DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL

Hassyla Maria de Carvalho Bezerra
Marcelle Luana Carneiro Lemos
Kesia Valentim do Nascimento Duarte
Rebeca de Castro Oliveira
Tarcia Thalita Bandeira Garcia
Ângela Lessa de Andrade
Paulo Roberto Silva Galvão
Celivane Cavalcanti Barbosa
Maria de Fátima Gondim de Brito
Cintia Michele Gondim de Brito

CAPÍTULO 14 154

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MALÁRIA HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL, NO PERÍODO DE 2010 A 2015

Maria Carolina Albuquerque de Sousa Martins
Marcela Maria Lopes Costa
Leticia Pereira Martins

CAPÍTULO 15..... 165

USO DE TERAPIAS NATURAIS DURANTE O TRATAMENTO DA INFECÇÃO DE PLASMODIUM VIVAX NO MUNICÍPIO DE PORTO VELHO, RONDÔNIA

André Luiz de Souza Ramalho

Onáassis Boeri de Castro

Raida Alves Lima

Letícia Helena de Carvalho

Yasmin Dene

Caroline Rocha Burnett

CAPÍTULO 16..... 175

PROCESSO DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM MALÁRIA GRAVE POR PLASMODIUM FALCIPARUM

Maria Cristina Martins de Oliveira

Francisco Railson Bispo de Barros

Fernando da Silva Mello

Cledson de Oliveira Lopes Filho

Joseir Saturnino Cristino

CAPÍTULO 17..... 183

THE USE OF LLINS REDUCES MALARIA INCIDENCE IN THE AMAZON REGION

Samuel da Luz Borges

Claudio Joaquim Borba-Pinheiro

Lourival Marques Roland Júnior

Abraão Levi dos Santos Mascarenhas

Evander de Jesus Oliveira Batista

CAPÍTULO 18..... 193

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE CALDOS METABÓLITOS OBTIDOS A PARTIR DE FUNGOS ISOLADOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE ANOPHELES SPP

Cláudia Patrícia da Silva Tavares

Michael Rubem Miranda Tiago

Rosemary Aparecida Roque

Wanderli Pedro Tadei

SOBRE A ORGANIZADORA..... 202

PATOGÊNESE E DIAGNÓSTICO DA DENGUE: UMA VISÃO INTEGRADA

Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Luciane Alves Coutinho

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Marizilda Barbosa da Silva

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Claudenice Rodrigues do Nascimento

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

RESUMO: A dengue é uma doença infecciosa causada pelo vírus da dengue (DENV) pertencente à família dos *Flavivirus*. Na natureza, o DENV circula entre seus dois principais mosquitos que funcionam como vetores o *Aedes albopictus* ou o *Aedes aegypti* e os humanos, sendo, portanto, chamada de arbovirose. Ao longo do tempo, esta arbovirose evoluiu de uma doença esporádica para um grande problema de saúde pública com substancial efeito social e econômico devido ao aumento da extensão geográfica, do número de casos e à gravidade da doença. Sua rápida emergência global está relacionada a mudanças demográficas e sociais dos últimos 50-60 anos, incluindo crescimento populacional sem precedentes, aumento do movimento de pessoas (e consequentemente

vírus), urbanização descontrolada, mudanças climáticas e colapso na infraestrutura de saúde pública e programas de controle de vetores. Embora seja extensamente estudada pela comunidade científica, ainda não é totalmente compreendido porque alguns pacientes tem a forma mais branda da doença enquanto outros evoluem para as formas graves e até mesmo o óbito. Desta forma, devido à compreensão limitada da patogênese da dengue, ainda não há terapias satisfatórias nem uma vacina que possa prevenir a infecção pelo DENV. Nesse contexto, o diagnóstico precoce da doença é de fundamental importância por permitir o manejo clínico adequado para o paciente e impedir que este venha a manifestar a forma grave da doença fornecendo qualidade de vida. Assim, este trabalho fornece uma visão detalhada acerca da patogênese e o diagnóstico da doença.

PALAVRAS-CHAVE: dengue; patogênese; diagnóstico.

ABSTRACT: Dengue fever is an infectious disease caused by dengue virus (DENV) in the family of Flaviviruses. In nature, the DENV cycles between its two main mosquitoes as vectors the *Aedes albopictus* or *Aedes aegypti* and the humans were, therefore, called arbovirose. Over time, this arbovirose has evolved from a sporadic disease to a large

public health problem with substantial social and economic effect due to increased geographical extension, the number of cases and the seriousness of the disease. Its rapid global emergence is related to demographic and social changes of the last 50-60 years, including unprecedented population growth, increased movement of people (and consequently virus), uncontrolled urbanization, changes climate change and infrastructure collapse of public health and vector control programs. Although it is widely studied by the scientific community, is still not fully understood why some patients have the mildest form of the disease while others evolve into serious and even death. In this way, due to the limited understanding of the pathogenesis of dengue, there is still no satisfactory therapy or a vaccine that can prevent infection with DENV. In this context, the early diagnosis of the disease is of fundamental importance for allowing the clinical management suitable to the patient and prevent this will manifest the severe form of the disease by providing quality of life. Thus, this work provides a detailed view on the pathogenesis and diagnosis of the disease.

KEYWORDS: dengue; pathogenesis; diagnostic.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada pelo vírus da dengue (DENV) pertencente à família dos *Flavivirus*. Na natureza, o DENV circula entre seus dois principais mosquitos que funcionam como vetores o *Aedes albopictus* ou o *Aedes aegypti* e os humanos, sendo, portanto, chamada de arbovirose. Quatro sorotipos de DENV (1, 2, 3 e 4) circulam em regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo tornando-as endêmicas para a doença (DIAMOND; PIERSON, 2015).

Clinicamente, a maioria dos casos é pouco sintomática ou inaparente. A forma febril se caracteriza por febre de início abrupto, caracterizada por cefaléia, dor muscular e articular severa, e erupção cutânea que dura tipicamente de 7 a 14 dias. A forma grave é caracterizada pelo rápido início de extravasamento capilar e é acompanhada por queda no número de plaquetas e lesão hepática leve a moderada (HALSTEAD, 2007). Manifestações hemorrágicas incluem sangramento na pele e no trato gastrointestinal. A perda rápida de líquido nos espaços dos tecidos causa a hemoconcentração e hipotensão que podem resultar em mortalidade (DIAMOND; PIERSON, 2015).

Ao longo do tempo, esta arbovirose evoluiu de uma doença esporádica para um grande problema de saúde pública com substancial efeito social e econômico devido ao aumento da extensão geográfica, do número de casos e à gravidade da doença (GUZMAN; HARRIS, 2015).

A infecção por DENV é endêmica em mais de 100 países no sudeste da Ásia, nas Américas, no Pacífico ocidental, na África e nas regiões do leste do Mediterrâneo, e sua incidência, quantidade de novos casos, aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos.

Estimativas recentes feitas em 2013 citam que 390 milhões de pessoas têm infecções por vírus da dengue com 96 milhões de casos anualmente em todo o mundo, mais de três vezes a estimativa da Organização Mundial de Saúde de 2012 (BHATT et al., 2013).

Os países do continente americano têm um custo anual estimado de 2,1 bilhões por ano entre tratamento e internação, além do impacto econômico que a doença causa por ser debilitante, afastando o doente de suas atividades normais de trabalho e estudo, não estando incluso deste valor o controle de vetores, os mosquitos, um outro desafio para toda a população e governo, superando o custo de outras doenças virais (SHEPARD et al., 2011).

No Brasil, a dengue é um importante problema de saúde pública desde 1986, quando a doença foi reintroduzida no país depois de quase vinte anos sem circulação (BARRAQUER et al., 2011). Desde esta data a incidência da doença vem aumentando e gerando sucessões de epidemias (SAN MARTIN et al., 2010).

Sua rápida emergência global está relacionada a mudanças demográficas e sociais dos últimos 50-60 anos, incluindo crescimento populacional sem precedentes, aumento do movimento de pessoas (e conseqüentemente vírus), urbanização descontrolada, mudanças climáticas e colapso na infraestrutura de saúde pública e programas de controle de vetores (GUZMAN; HARRIS, 2015).

Embora seja extensamente estudada pela comunidade científica, ainda não é totalmente compreendido porque alguns pacientes tem a forma mais branda da doença enquanto outros evoluem para as formas graves e até mesmo o óbito. Desta forma, devido à compreensão limitada da patogênese da dengue, ainda não há terapias satisfatórias nem uma vacina que possa prevenir a infecção pelo DENV (GUZMAN; HARRIS, 2015).

Nesse contexto, o diagnóstico precoce da doença é de fundamental importância por permitir o manejo clínico adequado para o paciente e impedir que este venha a manifestar a forma grave da doença fornecendo qualidade de vida. Assim, este trabalho fornece uma visão detalhada acerca da patogênese e o diagnóstico da doença.

2 | PATOGÊNESE DA DENGUE

A patogenia da dengue é multifatorial, ditada por interações complexas entre o vírus, o vetor (mosquito) e o hospedeiro. A base molecular da patogênese do DENV e os fatores que levam ao desenvolvimento da forma grave da doença com hemorragias e choque ainda não são totalmente compreendidos e isso ocorre em parte, devido à falta de um modelo celular e animal onde as hipóteses de patogenia (tropismo células, ativação de resposta imunológica etc.), evolução clínica e epidemiológica possam ser testadas (FINK et al., 2007; KYLE; BEATY; HARRIS, 2007; MONATH, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; MALAVIGE et al., 2012; GUZMAN; HARRIS, 2015).

Alguns aspectos são apontados como fatores de risco de evolução para a forma grave do dengue tais quais: uma resposta imunológica pré-existente devido à infecção prévia com DENV, tempo decorrido entre as duas infecções, idade, etnia, características genéticas, sorotipo, genótipo viral e carga viral (KYLE; BEATTY; HARRIS, 2007).

Vários estudos têm revelado que fatores solúveis presentes na saliva do mosquito vetor tem a capacidade de alterar a reação imune e assim, influenciarem no estabelecimento e desenvolvimento do vírus (ESPADA-MURAO; MORITA, 2011).

Diante da dificuldade em definir e explicar quais destes fatores seriam responsáveis por uma evolução clínica menos favorável da doença algumas teorias que buscam apontar e explicar fatores que possam favorecer ao prognóstico grave da doença e dessa forma auxiliar no tratamento adequado dos pacientes têm sido testadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

A teoria apresentada por Halstead em 1970 é a mais antiga e que até 2008 foi a mais predominante aceita. Essa teoria diz que a probabilidade de ocorrência da forma grave é maior no indivíduo que sofre uma infecção secundária (sequencial) com um sorotipo diferente de uma infecção prévia (RIGAU-PEREZ, 2006; SILVA, 2009).

Esta teoria é fundamentada na hipótese do favorecimento de infecção dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement* - ADE), ou amplificação da infecção dependente de anticorpos, a qual supõe que anticorpos pré-existentes com reatividade cruzada não neutralizariam a infecção, mas facilitariam a entrada viral em células que possuem receptores para a porção Fc γ da molécula de imunoglobulina. Dessa forma, esse fenômeno levaria a um aumento mais rápido da carga viral aumentando, conseqüentemente, o risco de desenvolver as formas grave da doença (HALSTEAD; NIMMANNITYA; COHEN, 1970).

Estudos prospectivos na Tailândia, Indonésia e Cuba confirmaram a associação entre a infecção secundária e a forma grave da dengue. No estudo de Cuba foi sugerido ainda que o aumento no tempo entre as infecções poderiam também aumentar a gravidade da doença (KYLE; BEATTY; HARRIS, 2007).

A teoria de virulência apresentada em 1977 sugere que os fatores de risco para o desenvolvimento das formas graves estão mais relacionados com os genótipos (advindos de mutações) e os sorotipos do vírus envolvidos na infecção (ROSEN, 1977).

A teoria que atualmente tem sido bastante discutida, e que tem o apoio da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009) e também de pesquisadores que defendiam a teoria do ADE, estabelece que os fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave incluem: tropismo do vírus, imunidade pré-existente, tempo entre as infecções, idade, informações genéticas do hospedeiro, sorotipo e genótipo do vírus (KYLE; HARRIS, 2008).

Tropismo do DENV por células tais como monócitos (DURBIN et al., 2008), macrófagos (JESSIE et al., 2004; DE MACEDO et al., 2006; BLACKLEY et al., 2007; KOU et al., 2008) células dendríticas (CD) (LIBRATY et al., 2001; HO et al., 2001; KWAN et al., 2005; BOONNAK et al., 2008; CERNY et al., 2014), células endoteliais

(CE) e hepatócitos (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009) e podem ter um impacto importante sobre o resultado das infecções.

Os dados de estudos *in vitro* e de autópsia sugerem que três sistemas orgânicos desempenham um destacado papel na patogênese da forma grave da doença: o sistema imune, o fígado, e as células endoteliais que fazem o revestimento dos vasos sanguíneos (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009). Após a infecção, as células mononucleares morrem predominantemente por apoptose (ESPINA et al., 2003; PALMER et al., 2005), enquanto as células dendríticas infectadas ou circunvizinhas são estimuladas a produzirem a maior parte dos mediadores químicos que estão envolvidos no processo inflamatório (LIBRATY et al., 2001; BOSCH et al., 2002; CHEN; WANG, 2002; HO et al., 2004; LUPLERTLOP et al., 2006) e hemostático (CHOI et al., 2006; HUERTA-ZEPEDA et al., 2008).

Fatores que influenciam a quantidade de células alvo infectadas, e, conseqüentemente, os níveis de viremia, podem determinar a proporção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, bem como a maneira em que a resposta inflamatória afeta o sistema hemostático ou da coagulação (DURBIN et al., 2008). As células estromais da medula óssea demonstraram ser suscetíveis à infecção com DENV (NAKAO; LAI; YOUNG, 1989; KYLE; BEATTY; HARRIS, 2007).

Em uma infecção primária são gerados anticorpos específicos ao dengue, principalmente dirigidos às proteínas virais E, NS1 e prM, que conferem imunidade protetora ao sorotipo da infecção primária, mas também exibem reação cruzada e imunidade não protetora a outros sorotipos (ZOMPI et al., 2012). Quando o paciente desenvolve uma infecção secundária com um sorotipo diferente na infecção primária existe o risco do desenvolvimento da forma grave da doença pelo mecanismo do ADE (HALSTEAD; NIMMANNITYA; COHEN, 1970).

Por esta razão, imunidade pré-existente ao DENV tem sido implicada na patogênese da doença. O ADE tem sido demonstrado *in vivo* por meio da transferência adotiva de imunoglobulinas específicas ao DENV. Em macacos Rhesus que receberam a transferência adotiva de anticorpos específicos ao dengue, títulos de vírus aumentados foram observados (GONCALVEZ et al., 2007; LI et al., 2018), e em camundongos imunodeficientes, além dos altos títulos virais observou-se também mortalidade (ZELLWEGER; PRESTWOOD; SHRESTA, 2010).

O conhecimento crescente de citocinas indica que estes mediadores solúveis atuam sobre uma rede complexa de eventos celulares para provocarem a doença. De acordo com o “pecado antigênico original” proposto por Mongkolsapaya e colaboradores (2003), existe a expansão preferencial de células T de memória de uma infecção primária com o DENV as quais são ineficazes em matar as células infectadas com o vírus da segunda infecção e podem atacar macrófagos infectados o que leva a um aumento da produção de citocinas que podem afetar o endotélio vascular, causar trombocitopenia e alterar a permeabilidade vascular (MONGKOLSAPAYA et al., 2003). No entanto, isso não explica o desenvolvimento da forma grave em crianças com

infecção primária (ESPADA-MURAO; MORITA, 2011).

Diferenças genéticas entre os DENV também têm sido associadas com virulências diferentes (COLOGNA; RICO-HESSE, 2003; UBOL et al., 2008; LAMBRECHTS et al., 2012). Análises do genoma do vírus revelaram que de fato o DENV evoluiu durante uma epidemia (RODRIGUEZ-ROCHE et al., 2005; CHEN et al., 2008). Tem sido proposto que a evolução intraepidêmica do vírus seja responsável pelo aumento da severidade da doença, entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer esta associação (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009; SCHMID; HARRIS, 2014).

Acredita-se que cargas virais mais elevadas podem estar correlacionadas com a gravidade da doença (VAUGHN et al., 2000; THOMAS et al., 2008). Tem sido mostrado que indivíduos com a forma clínica severa têm viremia prolongada em relação aos que apresentam a forma mais leve (WANG et al., 2003; GUILARDE et al., 2008).

Vários estudos epidemiológicos indicaram que fatores genéticos do hospedeiro constituem componentes importantes na suscetibilidade ou proteção à forma grave do dengue. Estudos de polimorfismos de vários genes candidatos envolvidos na resposta imune do hospedeiro como *HLA* (STEPHENS, 2010), *CD209*, *MBL2*, *FcRIIIa*, *VDR*, tem mostrado associação com a forma grave da dengue (FERNANDEZ-MESTRE et al., 2004; SAKUNTABHAI et al., 2005; SOUNDRAVALLY; HOTI, 2007; CHAO et al., 2008, ACIOLI-SANTOS et al., 2008; CHEN et al., 2009; STEPHENS, 2010; ALAGARASU et al., 2012; FIGUEIREDO et al., 2016).

Polimorfismos do *MBL2* foram mostrados por conferir proteção ou não a doenças virais. Acioli-Santos e colaboradores (2008) encontraram associação significativa entre o alelo selvagem da MBL (alelo *A*) e o risco de desenvolvimento de trombocitopenia (ACIOLI-SANTOS et al., 2008). Já Figueiredo e colaboradores (2016) encontraram associação significativa entre o polimorfismo do *MBL2* que conferia uma baixa produção sérica de MBL e maior risco de desenvolver a forma grave da doença (FIGUEIREDO et al., 2016).

De fato, o componente genético do hospedeiro influencia o modo que a resposta imune acontece na infecção pelo DENV. Após a inoculação de vírus na derme, células de Langerhans e queratinócitos serão principalmente infectadas (LIMON-FLORES et al., 2005). O vírus propaga subsequentemente através do sangue (viremia primária) e infecta macrófagos teciduais em diversos órgãos, especialmente os do baço. A eficiência de replicação DENV em células dendríticas, monócitos e macrófagos, hepatócitos, células do estroma da medula óssea determinam a carga viral no sangue que representa um importante fator de risco para desenvolvimento de doença grave (CHAO et al., 2008).

3 | DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR DENGUE

O diagnóstico é importante para o gerenciamento clínico e vigilância. A situação

epidemiológica da dengue no País permanece sendo caracterizada pelo número crescente de casos graves e óbitos nos últimos dez anos, além dos novos desafios impostos pela circulação dos vírus da febre de Chikungunya e zika, cujos sintomas são parecidos com os da dengue (BRASIL, 2016). O diagnóstico laboratorial pode ser feito por meio de exames inespecíficos e exames específicos.

3.1 Exames inespecíficos

São os exames realizados na rotina laboratorial e permitem uma triagem inicial do paciente. Neste elenco destacam-se o hemograma no qual podem ser destacados parâmetros como a contagem dos leucócitos e das plaquetas para verificar se o paciente evoluiu com leucopenia, atipia linfocitária e trombocitopenia. É possível detectar também a presença de hemoconcentração pelo valor do hematócrito. O Coagulograma é importante por permitir a verificação dos distúrbios hemostáticos bastante comuns na FHD. Na análise bioquímica as aminotransferases revelarão o comprometimento hepático, mesmo não sendo este um achado frequente e por último a prova do laço que avalia a integridade dos vasos sanguíneo. Podemos destacar algumas características importantes de cada um destes exames:

- Hemograma: a contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. A linfocitose com atipia linfocitária é um achado comum.
- Coagulograma: aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e antiplasmina.
- Bioquímica: albuminúria e discreto aumento dos testes de função hepática: aminotransferases aspartato sérica/AST (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico oxalacética/TGO) e aminotransferase alanina sérica/ALT (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico pirúvica/TGP)
- A Prova do Laço positiva é uma manifestação frequente nos casos de dengue, principalmente nas formas graves, e apesar de não ser específica, serve como alerta, devendo ser utilizado rotineiramente na prática clínica como um dos elementos de triagem na dengue, e na presença da mesma, alertar ao médico que o paciente necessita de um monitoramento clínico e laboratorial mais estreito. A prova do laço positiva também reforça o diagnóstico de dengue (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011; BRASIL, 2016).

3.2 Exames específicos

Permitem a detecção de forma direta de componentes do vírus no soro ou de

forma indireta por testes sorológicos. O método mais adequado a ser selecionado e utilizado para o diagnóstico depende da fase e do tipo da infecção (PEELING et al., 2010). Um eficiente diagnóstico é obtido quando levados em consideração dois aspectos: momento de coleta da amostra e para qual tipo de exame essa amostra se destinará (CORDEIRO, 2008).

Segundo Halstead (2007), o diagnóstico da dengue teria duas fases sendo a fase I o período de febre e viremia com a detecção de antígenos NS1 no sangue e a fase II o período logo após a febre seguido de algumas semanas onde anticorpos IgM e IgG sorotipo específicos estão elevados.

O material genético do vírus dengue, o ácido ribonucleico ou RNA pode ser detectado no período de viremia através de técnica molecular de reação em cadeia de polimerase (PCR) usando a enzima transcriptase reversa (RT-PCR) (MEHTA; SHAH, 2018) e alguns tipos como “*single-tube nested*” PCR (GOMES et al., 2007), multiplex PCR e *real-time* PCR (CECILIA et al., 2015; MANSUY et al., 2018).

A PCR quantitativa em tempo real (qPCR), como toda reação de PCR, é um processo exponencial onde um alvo específico é amplificado através da capacidade de dobrar a quantidade de produto a cada ciclo da reação (DOOMS; CHANGO; ABDEL-NOUR, 2014). O diferencial da qPCR é o fato de que as amplificações podem ser acompanhadas no momento que acontecem, em tempo real. Utilizando a reação de qPCR podem ser realizados diferentes tipos de estudos, dentre eles: de quantificação absoluta, quantificação relativa e análise de mutações de troca de único nucleotídeo (JOHNSON et al., 2014; DOOMS; CHANGO; ABDEL-NOUR, 2014).

A captura de NS1 no sangue é feita por meio de teste rápido por imunocromatografia e por ELISA utilizando anticorpo monoclonal e tem sido utilizada em muitos países do mundo como uma opção de teste de “baixo custo”, sensível e específico durante o período de febre. Estudo com pacientes infectados com DENV1 mostrou que a cinética do aparecimento de NS1 no sangue tem pico nos dias 6 a 10 depois do início da febre (HALSTEAD, 2007; PAL et al., 2014; BRASIL, 2016). A sensibilidade de detecção de NS1 na fase febril é menor na infecção secundária (60 a 80%) refletindo uma resposta sorológica devido à infecção prévia com o DENV (GUZMAN et al., 2010)

Dentre os testes sorológicos, o ELISA é o mais utilizado pela vigilância epidemiológica e apresenta alta sensibilidade na detecção de IgG e IgM. Apesar da possibilidade também de reação cruzada com outros *Flavivirus*, o teste é muito utilizado em rotina de diagnóstico devido à facilidade de aplicação da técnica (KAO et al., 2005; GUZMAN; HARRIS, 2015). A resposta de anticorpos à infecção varia de acordo com o status do sistema imune do hospedeiro. A resposta em pacientes que não foram expostos anteriormente a *Flavivirus* ou imunizados com vacina de *flavivirus* (febre amarela, encefalite japonesa, por exemplo) é caracterizada por um crescimento lento de anticorpos IgM sorotipo específico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Uma importante ferramenta para distinguir infecções primárias de infecções secundárias é a análise da relação entre os títulos de anticorpos IgM/IgG. Isso porque,

em infecções secundárias (aquelas que acometem pessoas que já foram previamente infectadas pelo DENV ou em alguns casos por outro *Flavivirus* ou são vacinados) os títulos de anticorpos neutralizantes elevam-se rapidamente (GOMES, 2011).

Na infecção primária do dengue, durante a fase aguda, a IgM é a primeira imunoglobulina produzida. A IgG aparece cerca de 10 a 12 dias de sintomas e persiste por toda a vida. Já na infecção secundária, os anticorpos que aparecem no início da infecção são os da classe IgG sendo a IgM detectada posteriormente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). As figuras 1 e 2 resumizam as opções de diagnóstico de acordo com a fase da doença.

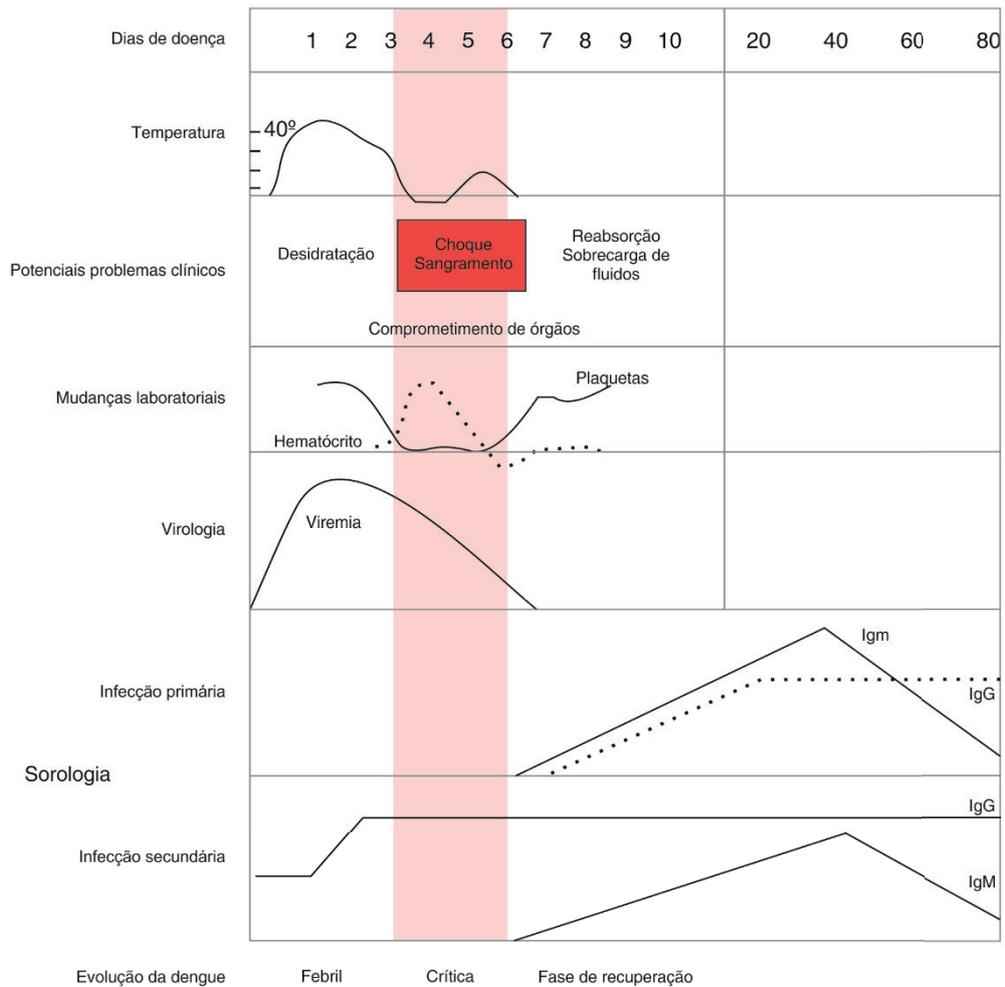


Figura 1. Fases da evolução da doença: febril, crítica e de recuperação.

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009 com adaptações.

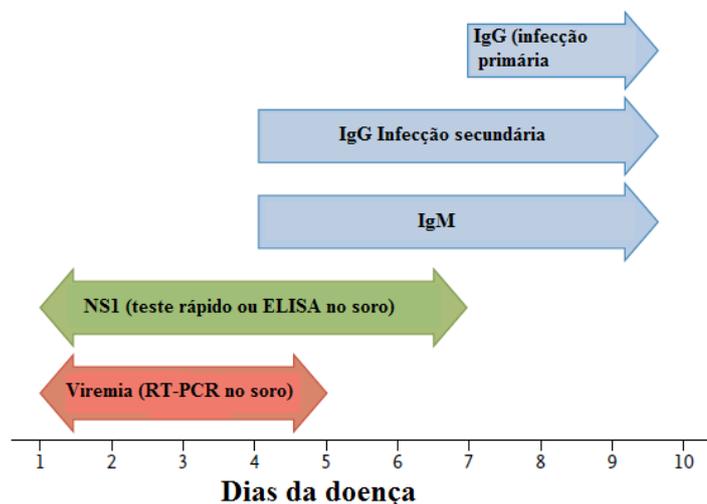


Figura 2. Esquema das opções do diagnóstico laboratorial de paciente com suspeita de dengue.

Fonte: SIMMONS et al., 2012 com adaptações. Detecção de RNA viral, NS1 ou soroconversão de IgM é confirmatório para dengue. Dia 0 é o primeiro dia quando o paciente nota algum sintoma durante a doença. ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*, RT-PCR: *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*, IP: infecção primária.

O isolamento viral é o método mais específico para a determinação do vírus responsável pela infecção. A coleta de amostra deverá ser feita em até 5 dias após o início dos sintomas, durante o período de viremia (BRASIL, 2005; BRASIL, 2016).

A imunohistoquímica permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina. Essa técnica deve ser adaptada à infecção viral suspeita, após diagnóstico histopatológico prévio. Com a hibridização *in situ* é possível detectar os genomas virais específicos usando sondas radioativas (radioisótopos) ou não radioativas (enzimas), inclusive em materiais conservados por muitos anos (BRASIL, 2005; BRASIL, 2016). O diagnóstico histopatológico é realizado a partir de coleta de material *post-mortem*. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, rins, baço, coração e linfonodo (BRASIL, 2005).

Dada a complexidade da doença, ainda existem muitas lacunas de conhecimento na patogênese clínica que impedem um amplo espectro de estratégias terapêuticas baseadas em evidências para melhorar o gerenciamento dos casos. Esforços concentrados de pesquisa sobre esses gargalos críticos, levarão a melhorias na prevenção e gestão desta e de outras arbovirose nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

ACIOLI-SANTOS, B.; SEGAT, L.; DHALIA, R. *et al.* MBL2 Gene polymorphisms protect against development of thrombocytopenia associated with severe dengue phenotype. **Human Immunology**, v. 69, n. 2, p. 122-128, Feb. 2008.

ALAGARASU, K.; BACHAL, R. V.; BHAGAT, A. B. *et al.* Elevated levels of vitamin D and deficiency of mannose binding lectin in dengue hemorrhagic fever. **Virology Journal**, v. 9, n. 86, p. 139-144, 2012.

BARRAQUER, R. I.; CORDEIRO, M. T.; BRAGA, C. *et al.* From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. **PLoS NEgl Trop Dis**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2011.

BHATT, S *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504-507, 2013.

BLACKLEY, S.; KOU, Z.; CHEN, H. *et al.* Primary human splenic macrophages, but not T or B cells, are the principal target cells for dengue virus infection in vitro. **J. Virol**, v. 81, n. 24, p. 13325–13334, 2007.

BOONNAK, K.; SLIKE, B. M.; BURGESS, T. H. *et al.* Role of dendritic cells in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. **J. Virol**, v. 82, n. 8, p. 3939–3951, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIRETORIA TÉCNICA DE GESTÃO. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. 4. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico : adulto e criança** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

BOSCH, I.; XHAJA, K.; ESTEVEZ, L. *et al.* Increased production of interleukin-8 in primary human monocytes and in human epithelial and endothelial cell lines after dengue virus challenge. **J. Virol**, v. 76, n. 11, p. 5588–5597, 2002.

CECILIA D. *et al.* Development of a multiplex real-time RT-PCR assay for simultaneous detection of dengue and chikungunya viruses. **Arch Virol**. v. 160, n. 1, p. 323-327, 2015.

CERNY, D. *et al.* Selective Susceptibility of Human Skin Antigen Presenting Cells to Productive Dengue Virus Infection. **Plos pathogens**, v. 10, n.12, p. 1-15, 2014.

CHAO, Y. C.; HUANG, C. S.; LEE, C. N. *et al.* Higher infection of dengue virus serotype 2 in human monocytes of patients with G6PD deficiency. **PLoS One**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2008.

CHEN, Y. C.; WANG, S. Y. Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by dengue virus: productive infection, hierarchical production of innate cytokines and chemokines, and the synergistic effect of lipopolysaccharide. **J. Virol**, v. 76, n. 19, p. 9877-9887, 2002.

CHEN, H. L.; LIN, S. R.; LIU, H. F. *et al.* Evolution of dengue virus type 2 during two consecutive outbreaks with an increase in severity in southern Taiwan in 2001–2002. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 79, n. 4, p. 495–505, 2008.

CHEN, R. F.; WANG, L.; CHENG, J. T. *et al.* Combination of CTLA-4 and TGFbeta1 gene polymorphisms associated with dengue hemorrhagic fever and virus load in a dengue-2 outbreak. **Clin.Immunol**, v. 131, n. 3, p. 404–409, 2009.

CHOI, G.; SCHULTZ, M. J.; LEVI, M. *et al.* The relationship between inflammation and the coagulation system. **Swiss Med. Wkly**, 136, n. 9 e 10, p. 139-144, 2006.

COLOGNA, R.; RICO-HESSE, R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. **J. Virol**, v.77, n. 7, p.3929–3938, 2003.

- DE MACEDO, F. C.; NICOL, A. F.; COOPER, L. D. *et al.* Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive immunohistochemistry. **Diagn. Mol. Pathol**, v. 15, n. 4, p. 223–228, 2006.
- DIAMOND, M. S.; PIERSON, T. C. Molecular Insight into Dengue Virus Pathogenesis and its Implications for Disease Control. *Cell*, v. 162, n. 3, p. 488–492, 2015.
- DOOMS, M.; CHANGO, A.; ABDEL-NOUR, A. Quantitative PCR (qPCR) and the guide to good practices MIQE: adapting and relevance in the clinical biology context. *Ann Biol Clin*, v. 72, n. 3, p. 265–9, 2014.
- DURBIN, A. P.; VARGAS, M. J.; WANIONEK, K. *et al.* Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. **Virology**, v. 376, n. 2, p. 429–435, 2008.
- ESPADA-MURAO, L. A.; MORITA, K. Dengue and Soluble Mediators of the Innate Immune System. **Tropical Medicine and Health**, v. 39, n.4, p. 53–62, 2011.
- ESPINA, L. M.; VALERO, N. J.; HERNANDEZ, J. M. *et al.* Increased apoptosis and expression of tumor necrosis factor-alpha caused by infection of cultured human monocytes with dengue virus. **Am. J. Trop. Med Hyg**, v. 68, n. 1, p. 48–53, 2003.
- FERNANDEZ-MESTRE, M. T.; GENDZEKHADZE, K.; RIVAS-VETENCOURT, P. *et al.* TNF-alpha-308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. **Tissue Antigens**, v. 64, n. 4, p. 469–472, 2004.
- FIGUEIREDO, G. G. *et al.* Mannose-binding lectin gene (MBL2) polymorphisms related to the mannose-binding lectin low levels are associated to dengue disease severity. **Human Immunology**, v. 77, p. 571–575, 2016.
- FINK J.; GU, F.; VASUDEVAN, S. G. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. **Rev. Med. Virology**, v. 16, n. 4, p. 263–275, 2006.
- GOMES, A. L.; SILVA, A. M.; CORDEIRO, M. T. *et al.* Single-tube nested PCR using immobilized internal primers for the identification of dengue virus serotypes. **Journal of Virology Methods**, v. 145, n. 1, p. 76–79, jun. 2007.
- GOMES, A. L. V. **Expressão de genes relacionados com a indução da resposta imune inata da dengue: implicações no prognóstico**. 2011. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 120 f.
- GONCALVEZ, A. P.; ENGLE, R. E.; ST. CLAIRE, M. *et al.* Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. **Proc. Natl Acad. Sci**, v.104, n. 22, p. 9422–9427, 2007.
- GUILARDE, A. O. *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. **J. Infect. Dis**, v.197, n. 6, p. 817–824, 2008.
- GUZMAN, M. G.; JAENISCH, T.; GACZKOWSKI, R. *et al.* Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially- available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, N. 8, P. 1–10, 2010.
- GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n.9966, p. 4453–465, 2015.
- HALSTEAD, S. B.; NIMMANNITYA, S.; COHEN, S. N. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. **Yale J.Biol.Med**, v. 42, n. 5, p. 311–328, 1970.

- HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, N. 9599, p. 1644-1652, maio. 2007.
- HO, L. J.; WANG, J.; JSHAIO, M. F. *et al.* Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. **J. Immunol**, v, 166, p. 1499-1506, 2001.
- HO, L. J.; SHAIO, M. F.; CHANG, D. M. *et al.* Infection of human dendritic cells by dengue virus activates and primes T cells towards Th0-like phenotype producing both Th1 and Th2 cytokines. **Immunol. Investig**, v. 33, p. 423-437, 2004.
- HUERTA-ZEPEDA, A.; CABELLO-GUTIERREZ, C.; CIME-CASTILLO, J. *et al.* Crosstalk between coagulation and inflammation during dengue virus infection. **Thromb.Haemost**, v. 99, p. 936-943, 2008.
- JESSIE, K.; FONG, M. Y.; DEVI, S. *et al.* Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. **J. Infect.Dis**, v. 189, p. 1411-1418, 2004.
- JOHNSON, C. *et al.* Minimum information necessary for quantitative real-time PCR experiments. **Methods Mol Biol**, v. 1160, p. 5-17, 2014.
- KAO, C. L.; KING, C. C.; CHAO, D. Y. *et al.* Laboratory Diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Taiwan, v. 38, p. 5-16, jan. 2005.
- KOU, Z.; QUINN, M.; CHEN, H. *et al.* Monocytes, but not T or B cells, are the principal target cells for dengue virus (DV) infection among human peripheral blood mononuclear cells. **J. Med. Virol**, v. 80, p.134-146, 2008.
- KWAN, W. H.; HELT, A. M.; MARANON, C. *et al.* Dendritic cell precursors are permissive to dengue virus and human immunodeficiency virus infection. **J. Virol**, v. 79, p. 7291-7299, 2005.
- KYLE, J. L.; BEATTY, R.; HARRIS, E. Dengue virus infects macrophages and dendritic cell in a mouse model of infection. **The Journal of infectious Diseases**, Chicago, v. 195, p.1808-1817, mar. 2007.
- KYLE, J. L.; HARRIS, E. Global Spread and persistence of Dengue. **Annual review of microbiology**, Polo Alto, v. 62, p. 71-92, out. 2008.
- LAMBRECHTS, L. *et al.* Dengue-1 virus clade replacement in Thailand associated with enhanced mosquito transmission. **J Virol**, v. 86, p. 1853-1861, 2012.
- LI, M. *et al.* Dengue immune sera enhance Zika virus infection in human peripheral blood monocytes through Fc gamma receptors. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. 1-23, 2018.
- LIBRATY, D. H.; PICHYANGKUL, S.; AJARIYAKHAJORN, C. *et al.* Human dendritic cells are activated by dengue virus infection: enhancement by gamma interferon and implications for disease pathogenesis, **J. Virol**, v. 75, p. 3501-3508, 2001.
- LIMON-FLORES, A. Y. PEREZ-TAPIA, M.; ESTRADA-GARCIA, I. *et al.* Dengue virus inoculation to human skin explants: an effective approach to assess in situ the early infection and the effects on cutaneous dendritic cells. **Int. J. Exp. Pathol**, v. 86, p. 323-34, 2005.
- LUPLERTLOP, N.; MISSE, D.; BRAY, D. *et al.* Dengue-virus-infected dendritic cells trigger vascular leakage through metalloproteinase overproduction. **EMBO Rep**, v. 7, p.1176-1181, 2006.
- MALAVIGE, G. N.; HUANG, L-C.; SALIMI, M. *et al.* Cellular and Cytokine Correlates of Severe

Dengue Infection. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2012.

MANSUY, J. M. et al. Detection of Zika, dengue and chikungunya viruses using single-reaction multiplex real-time RT-PCR. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 8893, n. 18, p. 30212-9, 2018.

MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. **Clinical microbiology reviews**, Oct, v. 22, n. 4, p. 564-581, 2009.

MEHTA, T. K., SHAH, P. D. Identification of prevalent dengue serotypes by reverse transcriptase polymerase chain reaction and correlation with severity of dengue as per the recent World Health Organization classification (2009). **Indian J Med Microbiol**, v. 36, n. 2, p. 273-278, 2018.

MONATH, M. D. Dengue and yellow fever – Challenges for the development and use of vaccines. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 357 p. 2222-2225, out. 2007.

MONGKOLSAPAYA, J.; DEJNIRATTISAI, W.; XU, X. N. *et al.* Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Nat Med**, v. 9, p. 921-927, 2003.

NAKAO, S.; LAI, C. J.; YOUNG, N. S. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. **Blood**, v. 74, p. 1235-1240, 1989.

PAL, S. et al. Evaluation of dengue NS1 antigen rapid tests and ELISA kits using clinical samples. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p.1-8, 2014.

PALMER, D. R. et al. Differential effects of dengue virus on infected and bystander dendritic cells. **J. Virol**, v. 79, p. 2432-2439, 2005.

PEELING, R. W. et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, p. 30-8, 2010.

RIGAU-PEREZ, J. Severe dengue: the need for new case definitions. **Lancet Infectious Diseases**, London, v. 6, p. 297-302, jun. 2006.

RODRIGUEZ-ROCHE, R. et al. Virus evolution during a severe dengue epidemic in Cuba, 1997. **Virology**, v. 334, p. 154-159, 2005.

ROSEN, L. The emperor's new clothers revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **The American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 26, p. 337-343, fev. 1977.

SAN MARTIN, J. L.; BRATHWAITE, O.; ZAMBRANO, B. *et al.* The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. **Am J Trop Med Hyg**, v. 82, p. 128-135, 2010.

SAKUNTABHAI, A. et al. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease. **Nat. Genet**, v. 37, p. 507-513, 2005.

SCHMID, M. A.; HARRIS, E. Monocyte recruitment to the dermis and differentiation to dendritic cells increases the targets for dengue virus replication. **PLoS Pathog**, v.10, n.12, p. e1004541, 2014.

SHEPARD, D. S. et al. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.84, n. 2, p. 200-207, 2011.

SILVA, A. M. **Estudo de cinética de viremia do vírus dengue sorotipo 3 em formas clínicas da dengue com diferentes níveis de gravidade**. 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.

SIMMONS, C. P. et al. Dengue. **N Engl J Med**, v. 366, p.1423-32, 2012.

SOUNDRAVALLY, R.; HOTI, S. L. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever and shock syndrome: role of TAP and HPA gene polymorphism. **Hum. Immunol**, v. 68, p. 973-979, 2007.

STEPHENS, H. A. HLA and Other Gene Associations with Dengue Disease Severity. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 338, p.99-114, 2010.

THOMAS, L. et al. Influence of the dengue serotype, previous dengue infection, and plasma viral load on clinical presentation and outcome during a dengue-2 and dengue-4 co-epidemic. **Am. J. Trop. Med and Hyg**, v.78, p. 990–998, 2008.

UBOL, S.; CHAREONSIRISUTHIGUL, T.; KASISIT, J. et al. Clinical isolates of dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells. **Virology**, v. 376, p. 290-296, 2008.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. **J Infect Dis**, v. 181, p. 2–9, 2000.

WANG, W. K.; CHAO, D. Y.; KAO, C. L. et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. **Virology**, v. 305, p. 330-338, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control** - New edition, Geneva, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/print.htm>>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2017.

ZELLWEGER, R. M.; PRESTWOOD, T. R.; SHRESTA, S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease. **Cell Host Microbe**, v. 7, p.128-139, 2010.

ZOMPI, S.; MONTROYA, M.; POHL, M. O. et al. Dominant Cross-Reactive B Cell Response during Secondary Acute Dengue Virus Infection in Humans. **PLoS Negl Trop Dis**, n. 6, p. 1-14, 2012.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-85-7

