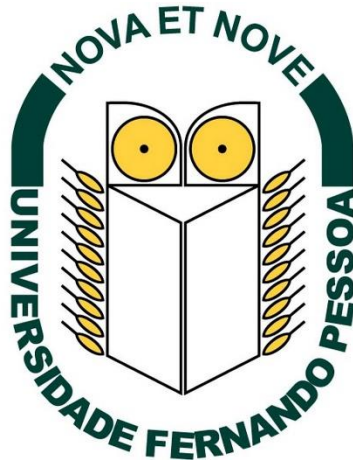


Catarina de Freitas Paiva



A infeção pelo vírus Dengue em Portugal e no Mundo

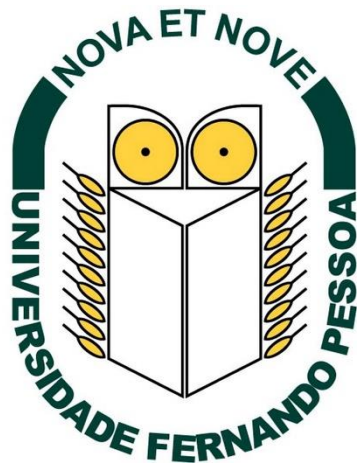
Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2018



Catarina de Freitas Paiva



A infeção pelo vírus Dengue em Portugal e no Mundo

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2018

Catarina de Freitas Paiva

Atesto a originalidade do trabalho:

---

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para a obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas

Orientadora:  
Professora Doutora Fátima Cerqueira

## **Resumo**

A Dengue é uma patologia viral que afeta o Homem, transmitida principalmente através da picada dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, não tendo na sua maioria, elevada relevância clínica. Contudo, em situações mais graves, e quando não tratada de forma adequada, pode levar à morte.

A Dengue tem sobretudo expressão em regiões tropicais e subtropicais, mas ultimamente tem-se verificado o surgimento de casos da doença em áreas geográficas não espectáveis, resultado de alterações climáticas, globalização, entre outros fatores.

Portugal, apesar e até ao momento registar apenas casos importados, tem vindo a desenvolver esforços, em colaboração com entidades europeias, para monitorizar os mosquitos vetores. Pretende-se desta forma evitar surtos de Dengue em território nacional.

Assim, torna-se relevante dar a conhecer esta patologia por forma a se adotarem medidas adequadas no combate e controlo desta patologia re-emergente.

O presente trabalho caracteriza o Dengue enquanto vírus, a forma de transmissão, a sua profilaxia, os sintomas associados à infeção, o seu diagnóstico e tratamento, bem como a epidemiologia a nível global e especificamente em Portugal.

Debruça-se ainda sobre o possível impacto que as alterações climáticas podem ter a nível da distribuição da doença no mundo.

**Palavras chave:** Dengue, Vírus, *Flavivirus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*.

**Abstract**

Dengue is a viral disease that affect people, transmitted mainly through the bite of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. Most of them are not clinical relevance, however, in severe cases, when not properly treated, it can lead to death.

Dengue mainly affects tropical and subtropical climates, but lately there has been the emergence of cases of the disease in geographical areas not preestablished, the result of climate change, globalization, among other factors.

Portugal, registering only imported cases to date, however has been working in collaboration with European entities to monitor the vector mosquito. The intention is to avoid outbreaks of dengue in national territory.

Thus, it become relevant to make known this pathology in order to adopt timely measures in the combat and control of this re-emergent disease.

The present work characterizes dengue as a virus, the form of transmission, it prophylaxis, associated symptoms, its diagnosis and treatment, as well as global epidemiology and specifically in Portugal.

It also discusses the possible impact of climate change on the spread of the disease.

**Key-words:** Dengue, Virus, *Flavivirus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*.

**Agradecimentos:**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Doutora Fátima Cerqueira, que enquanto orientadora demonstrou sempre interesse, disponibilidade, simpatia e apoio para comigo.

Ao Professor Doutor José Cabeda, pela sua simpatia e pela disponibilização de material de apoio.

À Professora Doutora Carla Martins Lopes, pela sua disponibilidade e amabilidade sempre que a ela recorri.

À minha família, pelo suporte incondicional ao longo desta jornada.

Aos meus amigos e colegas de cursos Carlos Machado, Soraia Cunha, Ana Reis, Paulo Carvalho, Alexandra Ribeiro e Ana Silvestre pelo companheirismo e interajuda criada.

A todos um muito obrigado.

**Índice Geral**

	<b>Pag.</b>
Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice de Figuras	v
Índice de Tabelas	vi
Abreviaturas	vii
Capítulo I – Introdução	1
Capítulo II – Dengue	3
2.1 Vírus Dengue	3
2.2 Transmissão	6
2.3 Profilaxia	9
2.4 Sintomatologia	14
2.5 Diagnóstico	16
2.6 Tratamento	20
Capítulo III – Epidemiologia	21
3.1 Dengue a um Nível Global	23
3.2 Portugal	28
Capítulo IV – Influência das Alterações Climáticas na Distribuição Geográfica de Dengue	31
Capítulo V – Conclusão	35
Capítulo VI – Bibliografia	37

**Índice de Figuras**

	<b>Pag.</b>
<b>Figura 1</b> – Estrutura do vírus Dengue	3
<b>Figura 2</b> – Mosquitos <i>Ae. aegypti</i> (A) e <i>Ae. albopictus</i> (B)	6
<b>Figura 3</b> – Transmissão do vírus Dengue através do mosquito e disseminação no organismo	7
<b>Figura 4</b> – Armadilha do tipo CDC	10
<b>Figura 5</b> – Resposta imunológica primária e secundária na infecção pelo vírus Dengue	18
<b>Figura 6</b> – Ciclo silvático e urbano do vírus Dengue	21
<b>Figura 7</b> – Distribuição atual de <i>Ae. albopictus</i> em junho 2018	24
<b>Figura 8</b> – Número e casos de Dengue declarados na União Europeia em 2015	26

**Índice de Tabelas**

**Pag.**

<b>Tabela 1:</b> Número de casos reportados de Febre de Dengue na União Europeia e Espaço Económico Europeu de 2011 a 2015.	26
---	----

## **Índice de Abreviaturas**

**ADE** – *Antibody Dependant Enhancement*

**Ae. aegypti** – *Aedes aegypti*

**Ae. albopictus** – *Aedes albopictus*

**ARN** – Ácido Ribonucleico

**CDC** – *Centers for Disease Control and Prevention*

**D. C.** – Depois de Cristo

**DHF** – Febre Hemorrágica do Dengue (do inglês *Dengue Hemorrhagic Fever*)

**DF** – Febre do Dengue (do inglês *Dengue Fever*)

**DSS** – Síndrome de choque de Dengue (do inglês *Dengue Shock Syndrome*)

**ELISA** – *Enzyme-Liked Immunosorbent Assay*

**IgM** – Imunoglobulina M

**IgG** – Imunoglobulina G

**NIAID** – *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*

**NS** – Não estruturais

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**REVIVE** – Rede de Vigilância de Vetores

**TESSy** – *The European Surveillance System*

## **Capítulo I - Introdução**

O registo mais antigo de uma patologia em que os sintomas se assemelham a Dengue, foi descoberto numa enciclopédia chinesa, e remontam à Dinastia Chin, correspondente ao período entre 265 e 420 D.C. (Burke e Monath, 2001).

Nas Filipinas, em 1780, foi descrita por Benjamin Rush, o que se pensa ter sido a primeira epidemia de Dengue, passando estas a ser comuns durante os séculos XVIII e XIX na América do Norte, Caribe, Ásia e Austrália (Burke e Monath, 2001), bem como no Sudoeste Europeu, Mediterrâneo Oriental, Norte de África, várias ilhas no Oceano Índico, e no Centro e Sul do Pacífico (WHO, 2017a; WHO, 1997a).

Os mosquitos são um dos animais mais mortíferos em todo o mundo, devido à sua capacidade de transportar e disseminar doenças como Dengue, Zika, Malária, Febre Amarela, entre outras, no ser humano, e causar todos os anos milhões de mortes (WHO, 2017c). É desta forma, do ponto de vista médico e veterinário, o grupo de artrópodes mais importante (Cambournac, 2017).

A Dengue e a Zika são classificadas como doenças re-emergentes do século XXI, e um problema de saúde pública (Paixão e Moreira, 2017). Estas e outras patologias disseminadas por vetores emergiram ou re-emergiram como consequência das alterações climáticas, demográficas e sociais, mutações genéticas nos agentes infecciosos, resistência destes a inseticidas e alterações nas práticas de saúde pública (INSA, 2017b).

O número de casos de Dengue tem aumentado exponencialmente nas últimas décadas, e grandes surtos têm sido assinalados. Todos os anos há registos de dezenas de milhões de casos, dos quais resultam sensivelmente 20.000-25.000 mortes, sobretudo em crianças (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a).

Este vírus apresenta um amplo espectro de doença no ser humano, podendo as infeções variar entre assintomática, Febre clássica de Dengue ou originar a ocorrência de outras complicações com sintomatologia mais graves (INSA, 2012).

O vírus Dengue tem elevada disseminação através dos viajantes, estando em co circulação em diversas cidades em todo o mundo os quatro serotipos (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a).

O presente trabalho, teve por base uma revisão da literatura especializada, entre outubro de 2017 a maio de 2018, no qual foram consultados livros presentes na Biblioteca Ricardo Reis, da Universidade Fernando Pessoa, e as bases de dados PubMed, ECDC, Google Académico, IASAUDE, CDC, WHO e ELSEVIER, abrangendo publicações de 1997 a 2018.

As palavras utilizadas para a pesquisa de informação foram Dengue, DENV, DHF, DS, Vírus, *Flavivírus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, epidemiologia, alterações climáticas.

Os critérios de inclusão na dissertação foram a abordagem do Dengue enquanto vírus, a sua perspetiva histórica, a patologia, a transmissão, a sintomatologia associada, o diagnóstico, o tratamento, a epidemiologia e o impacto das alterações climáticas na disseminação do Dengue.

Em 2017 foi detetado a presença do mosquito *Aedes albopictus* em território Continental, alertando para uma possível futura epidemia de Dengue em Portugal Continental, após em 2012 ter ocorrido um surto do mesmo na Ilha da Madeira.

A presente dissertação, pretende avaliar através de uma revisão bibliográfica, o estado da arte, e qual o risco da fixação do mosquito invasor, potencial vetor de *Flavivírus*, género que abrange diversos vírus, incluindo Dengue, Zika, Malária, entre outros.

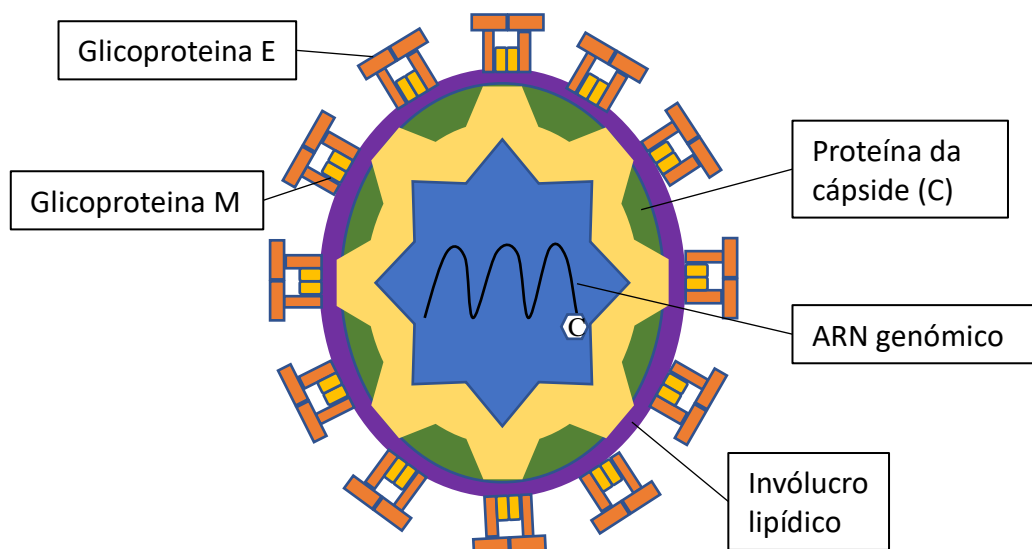
## Capítulo II – Dengue

### 2.1 Vírus Dengue

A família *Flaviviridae*, deriva do latim *flavus* (amarelo), e é organizada em três classes sendo elas: *Flavivirus*, *Pestivirus*, e *Hepacivirus* (Esteves e Parreira, 2014). O Dengue é um vírus que pertence à família *Flaviviridae*, género *Flavivirus* (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a; Ebi e Nealon, 2016; WHO, 2016). O género *Flavivirus* abrange aproximadamente 80 vírus (Lindenbach e Rice, 2001), sendo alguns deles responsáveis por epidemias graves em diversas zonas do globo (Esteves e Parreira, 2014).

O Dengue é um vírus ARN (ácido ribonucleico) com polaridade positiva de cadeia simples, com virões de um diâmetro de aproximadamente 50 nm, rodeado por uma nucleocápside icosaédrica, envolvido por um invólucro lipídico (**Figura 1**) (Gloria-Soria *et al.*, 2017; WHO, 2016; Esteves e Parreira, 2014; Lindenbach e Rice, 2001).

O genoma é constituído por três genes que codificam para as proteínas estruturais da cápside (C), a proteína associada à membrana (M), e a proteína do envelope (E), bem como sete proteínas não estruturais (NS) (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014; WHO, 1997a), sendo elas NS1, NS2A/B, NS3, NS4S/B e NS5 (Guy e Jackson, 2016; Esteves e Parreira, 2014).



**Figura 1:** Estrutura do vírus Dengue (Adaptado de Esteves e Parreira, 2014).

Algumas destas proteínas não estruturais estarão envolvidas na indução de estruturas membranares associadas à replicação viral (como a NS2A e a NS4A) enquanto outras estarão aparentemente envolvidas na inibição da resposta imunológica inata (a NS4B e NS5). A NS1 interage com o complemento e provoca alterações na permeabilidade vascular (Esteves e Parreira, 2014).

Existem 4 serotipos de Dengue distintos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), mas intimamente relacionados, que causam a doença (ECDC, 2018c; ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a; WHO, 2017a; Ebi e Nealon, 2016; Guy e Jackson, 2016; WHO, 2016; INSA, 2012). A recuperação da infeção provocada por um destes traduz imunidade contra o serotipo em questão (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014; WHO, 1997a). No entanto, a imunidade cruzada entre serotipos é apenas parcial e temporária, sendo que infeções subsequentes por outro serotipo aumentam o risco de desenvolvimento da Dengue com sintomatologia mais severa (WHO, 2017a; Guy e Jackson, 2016; Lim *et al.*, 2016).

Há evidencias de que a infeção secundária pelo serotipo 2 poderá estar associada à doença no seu estado mais grave, sugerindo que possa haver variantes com maior virulência para o Homem (Brooker *et al.*, 2005).

O desenvolvimento da Dengue mais severa é multifatorial, e pensa-se que resulta de uma reação imunopatológica que envolve quer a resposta imunológica inata, quando a patologia mais severa resulta de uma infeção primária, quer a resposta imune adaptativa, quando decorre de uma infeção secundária (Guy e Jackson, 2016).

A causa da Dengue grave tem sido debatida durante décadas mas, no entanto, permanece desconhecida. A hipótese mais defendida é que após a primo infeção com um dos serotipos, a infeção secundária por um ou mais dos restantes serotipos pode precipitar um *Antibody Dependant Enhancement* (ADE) (ECDC, 2018d; Kirkpatrick *et al.*, 2016), ou seja, após a infeção por um novo serotipo do vírus, os anticorpos não neutralizantes ligam-se às partículas virais e facilitam a sua absorção pelos monócitos do sangue periférico, por norma não suscetíveis. Consequentemente, os monócitos infetados produzem citocinas pró-inflamatórias, que estimulam as células T a produzir mais citocinas. Este conjunto de fatores resulta numa elevada concentração de citocinas e outros mediadores químicos que se pensa desencadear uma perda acentuada de plasma, assim como a

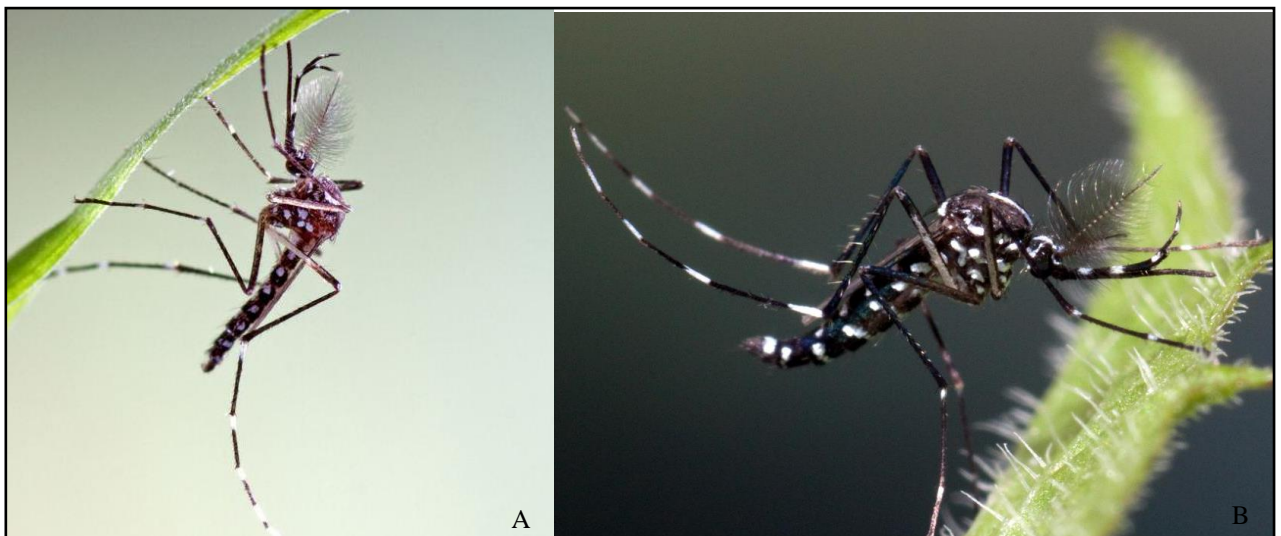
hemorragia característica da Febre Hemorrágica de Dengue (DHF; *Dengue Hemorrhagic Fever*) (Flint, 2009a).

## 2.2 Transmissão

Entende-se por arbovírus aqueles vírus cuja transmissão é feita por uma espécie de mosquito ou carrapatos (artrópodes) (Pereira, 2014; Brooker *et al.*, 2005). O Dengue é atualmente o arbovírus patologicamente mais importante (Cambournac, 2017; Ebi e Nealon, 2016; Liu-Helmersson *et al.*, 2016; Bouzid *et al.*, 2014; Semenza e Menne, 2009). Esta arbovirose é mantida no ciclo vetor-Homem (Flint, 2009b).

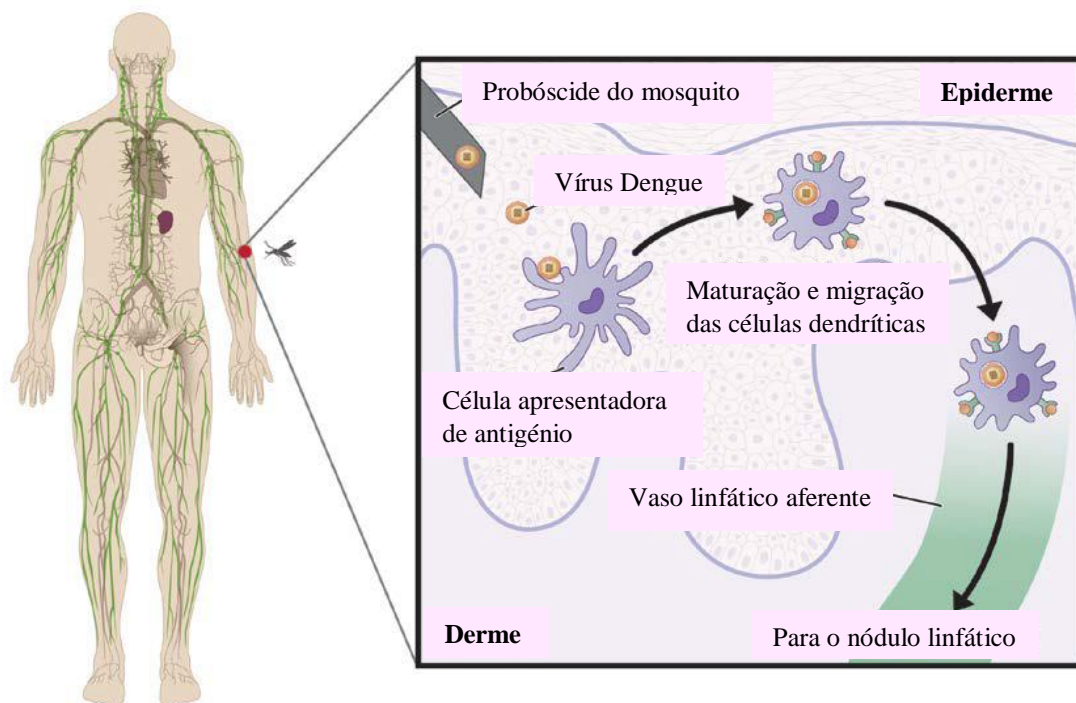
A transmissão de Dengue foi pela primeira vez associada ao mosquito *Ae. aegypti* em 1906, mas apenas mais tarde esta teoria foi provada (Burke e Monath, 2001).

Atualmente sabe-se que o vírus é transmitido ao Homem pelos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* (**Figura 2**) (DGS, 2016; Ebi e Nealon, 2016; Lim *et al.*, 2016; Gage *et al.*, 2008; INSA, 2012) sendo o primeiro descrito como vetor primário, na maioria das epidemias, e o segundo como vetor secundário (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a; WHO, 2017a; Liu-Helmersson *et al.*, 2016; Bouzid *et al.*, 2014; Thisyakorn e Thisyakorn, 2014; Brooker *et al.*, 2005; Burke e Monath, 2001). Outras espécies como *Aedes polynesiensis* e *Aedes scutellaris* são descritos em zonas rurais da Ásia e Pacífico (Burke e Monath, 2001; WHO, 1997a).



**Figura 2:** Mosquitos *Ae. aegypti* (A) e *Ae. albopictus* (B) (Fonte ECDC).

A entrada do vírus é feita através da via transcutânea, que envolve a infecção através da pele, por picada (**Figura 3**). O vírus é transmitido a um novo hospedeiro aquando de uma nova picada e respetiva refeição de sangue por parte do mosquito (Pereira, 2014). Desta forma tem acesso direto à circulação sistémica e aos vasos linfáticos, podendo infectar células sanguíneas, bem como os macrófagos e células dendríticas, presentes na derme (CDC, 2017; WHO, 2016; Pereira, 2014; Brooker *et al.*, 2005).



**Figura 3:** Transmissão do vírus Dengue através do mosquito e disseminação no organismo humano (Adaptado de CDC).

Esta propagação hematológica é provavelmente o mecanismo de disseminação para os órgãos periféricos, e das infeções a nível do sistema nervoso central descritas ocasionalmente (WHO, 2016).

A fêmea coloca os ovos individualmente, em locais com capacidade de acumular água para assim se reproduzir. O desenvolvimento dos ovos está dependente de sangue, obtido pelas progenitoras através da picada, para se dar a maturação dos mesmos (Paixão e Moreira, 2017; Ebi e Nealon, 2016). O macho, por sua vez, alimenta-se de líquidos açucarados (Paixão e Moreira, 2017).

Apenas a picada da fêmea do mosquito transmite o vírus (IHMT, 2017; WHO, 2017a) uma vez que os mosquitos adultos têm a probóscide (aparelho bucal) longa e flexível, sendo unicamente as fêmeas capazes de uma punção de tegumentos para realizarem as refeições sanguíneas (Cambournac, 2017).

A fêmea adquire o vírus ao picar um indivíduo com virémia, e o vírus infeta diversos tecidos incluindo as glândulas salivares do artrópode, que nas refeições de sangue seguintes inoculam a sua saliva contendo o vírus (ECDC, 2018d; Ebi e Nealon, 2016). Após um período de incubação do vírus, de 4 a 14 dias, a fêmea torna-se infetante (WHO, 2017a; Brooker *et al.*, 2005), sendo provável que assim permaneça durante toda a sua vida (ECDC, 2018d; WHO, 2017a), de 1 a 3 meses. (Brooker *et al.*, 2005)

Pessoas infetadas, com sintomas ou assintomáticas, transportam e multiplicam o vírus, servindo desta forma de fontes do próprio, para mosquitos não infetados. Uma vez infetado pelo vírus, o indivíduo pode transmiti-lo durante 4 a 5 dias, no máximo 12 dias, após o aparecimento dos primeiros sintomas (WHO, 2017a).

As espécies de mosquito responsáveis pela transmissão de Dengue podem sobreviver até durante um ano em climas tropicais e subtropicais, tendo um ciclo de vida completo entre 7 a 15 dias (Paixão e Moreira, 2017), desde uma fase aquática que contempla as suas formas imaturas de ovo, quatro estádios larvares e pupa, e uma fase terrestre/aérea em que se torna um mosquito adulto (Cambournac, 2017).

A Dengue é essencialmente uma doença presente em zonas povoadas porque o seu principal vetor *Ae. aegypti*, espécie que se alimenta quase em exclusivo de sangue humano, é abundante em áreas domésticas. Para a sua reprodução utiliza pequenos artigos feitos à mão contendo água (ECDC, 2018d; Bouzid *et al.*, 2014), descansa no interior dos edifícios, e raramente é encontrado a mais de 50 metros de zonas habitadas. Os seus hábitos alimentares tendem a ser diurnos (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a) e ao crepúsculo (ECDC, 2016).

A transmissão não ocorre de pessoa para pessoa (DGS, 2017), sendo a picada do mosquito infetado o único modo de transmissão (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a).

A possibilidades de transmissão através de dádivas de sangue, entre humanos, está sob investigação (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a).

### 2.3 Profilaxia

Muitos países onde a Dengue é endémico têm sistemas de saúde subdesenvolvidos, o que aumenta substancialmente o desafio de controlo e prevenção da infeção (Ebi e Nealon, 2016).

Visto que estes mosquitos têm uma atividade maior durante o dia, as medidas de proteção devem ser reforçadas nesse período (ECDC, 2018d; WHO, 2017a), tais como a aplicação de repelente, o uso de vestuário apropriado, preferencialmente de cores claras e que tape a maior parte do corpo (WHO, 2017a; WHO, 2016; ECDC; Lim *et al.*, 2016; IHMT, 2017). Contudo, de ressaltar situações como os recém nascidos com menos de três meses, em que a utilização de repelentes não é recomendada, crianças, grávidas, pessoas com patologias imunológicas ou doenças crónicas graves, que devem consultar o seu médico para lhe serem dados conselhos quanto ao uso de repelentes ou prevenção antes de uma viagem a uma zona em que a Dengue seja endémica (ECDC, 2018d).

Em casa devem ser mantidas as portas e as janelas fechadas, o ar condicionado ligado, e utilizar-se uma rede mosquiteira em torno da cama para dormir (ECDC, 2018d; IHMT, 2017; WHO, 2017a; Lim *et al.*, 2016; WHO, 2016). A remoção dos seus habitats artificiais, passa por tapar, esvaziar e limpar semanalmente os recipientes de armazenamento de água (IASAUDE, 2018a; WHO, 2017a; WHO, 2016), uma vez que fontes de água parada são o local ideal para a sua reprodução (César *et al.*, 2016).

Outra abordagem é o controlo do vetor, por forma a diminuir a disseminação, através da utilização de inseticidas (WHO, 2017a; WHO, 2016; Golding *et al.*, 2015; Gage *et al.*, 2008; Brooker *et al.*, 2005; Burke e Monath, 2001), como os piretroides e organofosforados (Seixas *et al.*, 2013). No entanto alguns destes vetores desenvolveram resistência aos inseticidas (INSA, 2017b; Golding *et al.*, 2015; Seixas *et al.*, 2013), através mutações nos canais de cálcio, alvo daqueles compostos (Seixas *et al.*, 2013).

Não existem grupos de risco em particular, sendo que qualquer indivíduo exposto ao vetor infetado corre o risco de ficar infetado pelo vírus (IASAUDE, 2018a).

Visto a eliminação do mosquito ser difícil, torna-se imperativo a consciencialização e a prevenção, começando por eliminar ou diminuir a reprodução (Paixão e Moreira, 2017; Brooker *et al.*, 2005; Burke e Monath, 2001).

Em Portugal, em 2008, nasceu o programa REVIVE (Rede de Vigilância de Vetores) que resulta da colaboração entre a Direção Geral da Saúde, as Administrações Regionais de Saúde de Portugal Continental e Ilhas (Madeira e Açores), e o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Com este programa pretende-se um conhecimento e monitorização da fauna de culicídeos (mosquitos), ixodídeos (carraças) e flebótomos em Portugal e o seu potencial papel como vetor na transmissão de doenças potencialmente graves (Cambournac, 2017). Os relatórios, elaborados detalhadamente, são enviados anualmente às Administrações Regionais de Saúde e à Direção-Geral de Saúde (INSA, 2017b).

As colheitas em Portugal Continental são feitas de maio a outubro, e de abril a novembro na Ilha da Madeira (Paixão e Moreira, 2017), período em que é mais significativa a presença de mosquitos. Nos aeroportos e portos, a vigilância mantém-se todo o ano. Nas fronteiras esse controlo também é importante devido à possibilidade de dispersão de espécies invasoras de países vizinhos (Cambournac, 2017). Nas colheitas do mosquito adulto são utilizadas armadilhas do tipo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (**Figura 4**) (Cambournac, 2017; Paixão e Moreira, 2017).



**Figura 4:** Armadilha do tipo CDC.

Fonte de imagem Public Health Image Library/CDC, James Gathany, Centers for Disease Control and Prevention.

O desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura é desde há muito um objetivo de diversas entidades ligadas à saúde (Burke e Monath, 2001), tendo em 1929 sido avaliada a primeira vacina para a Dengue (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

Durante vários anos foram feitas várias tentativas, mas ou eram demasiado atenuadas, pouco imunogénicas, ou induziam o desenvolvimento da Dengue nas suas formas mais graves (Burke e Monath, 2001).

A vacina para o Dengue envolve diversos desafios devido à particularidade da infeção por um dos quatro serotipos conferir proteção duradoura em situação de reinfeção, mas apenas temporária na infeção por um outro serotipo, sendo que o segundo caso está associado a risco aumentado do desenvolvimento da patologia mais grave (WHO, 2017b; WHO, 2016; Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

Devido à especificidade desta infeção o desenvolvimento de vacinas focou-se no desenvolvimento de uma vacina tetravalente com o objetivo de facultar proteção prolongada abrangendo todos os serotipos (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

Na última década, devido ao surgimento de novas técnicas moleculares, bem como da consciencialização das pandemias provocadas pelo Dengue, os esforços para o desenvolvimento destas vacinas aumentaram exponencialmente (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

Atualmente, a única vacina aprovada é a DENG VAXIA®, da farmacêutica Sanofi-Aventis (PASTEUR, 2016), estando esta apenas autorizada para zonas endémicas, como o caso do Brasil, Filipinas e México. É uma vacina profilática, tetravalente, que contém o vírus quimérico da Febre Amarela na forma atenuada (WHO, 2017d; Guy e Jackson, 2016; Kirkpatrick *et al.*, 2016; Lim *et al.*, 2016; PASTEUR, 2016; WHO, 2016; Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

A DENG VAXIA® é indicada para a prevenção da Dengue causada pelos serotipos 1, 2, 3 e 4 em indivíduos entre os 9 e os 45 anos. O esquema de vacinação consiste na administração de três doses da vacina com espaçamento de seis meses entre cada toma. Está contraindicada em grávidas, mulheres a amamentar, imunodeprimidos e indivíduos com alergia grave aos componentes da vacina (PASTEUR, 2016; WHO, 2016).

Embora esta vacina apresente uma proteção significativa, diminuindo as taxas de hospitalização e de desenvolvimento da Dengue grave em indivíduos seropositivos (que já tinham sido expostos à infecção por Dengue antes da vacinação), o mesmo não acontece em indivíduos seronegativos. Neste caso foi verificado um aumento significativo de hospitalização e progressão para quadros mais graves (WHO, 2017d; WHO, 2016).

No entanto, nas zonas endémicas, as crianças são habitualmente as mais afetadas, estando, contudo, a vacina contraindicada. Por outro lado, os turistas provavelmente não estão preparados imunologicamente, o que os torna vulneráveis à infecção pelo vírus, sendo assim a vacinação para turistas uma medida preventiva, e de diminuição do risco de transmissão em regiões não endémicas. Nesta medida, uma proteção de curta duração poderia ser suficiente (Lim *et al.*, 2016).

A DENGVAXIA® aparenta assim não ser adequada no caso dos turistas, provavelmente Dengue naïve, além de que a necessidade de serem três administrações, que envolve um esquema posológico de 12 meses, nem sempre ser bem aceite (Lim *et al.*, 2016).

Outras potenciais vacinas encontram-se em estudo (WHO, 2017b; Lim *et al.*, 2016).

O National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) nos Estados Unidos da América, está a testar em humanos a vacina AGS-v. Esta vacina foi concebida para desencadear uma resposta imune à saliva do mosquito, em vez de a um vírus específico ou parasita transportado pelo mosquito portador da doença. A vacina contém quatro proteínas sintéticas das glândulas salivares do mosquito, proteínas essas que induzem a formação de anticorpos e originam uma modificação à resposta alérgica, o que previne a infecção (NIH, 2017).

O NIAID está também envolvido numa vacina recombinante tetravalente (NIH, 2015), a TV003/TV005 que se encontra em ensaios de fase III no Brasil. Uma vantagem potencial desta vacina é aparentemente ser de administração única (Lim *et al.*, 2016).

A TDV desenvolvida pela Takeda, é também uma vacina recombinante tetravalente. Aguarda o início dos ensaios de fase III (Lim *et al.*, 2016).

A GlaxoSmithKline, Fiocruz, e o Walter Reed Army Institute of Research colaboram no desenvolvimento de uma vacina tetravalente, purificada com o vírus inativo. A posologia

é de duas tomas (0 e às 4 semanas). Potencialmente poderá ser administrada a imunodeprimidos. Os ensaios de fase I e II já foram realizados (Lim *et al.*, 2016).

A V180 produzida pela Merck, é uma vacina tetravalente de subunidade proteica que tem por base proteína M sem modificações e 80% da proteína E. Requer três administrações com intervalo de um mês com três doses diferentes (alta, média, baixa). Encontra-se em ensaios de fase I (Lim *et al.*, 2016).

Por fim, o U.S. Naval Medical Research Center desenvolveu a TVDV, uma vacina tetravalente que usa os genes da proteína M e E expressos num vetor plasmídeo. Ensaios de fase I ditaram a necessidade da administração de três doses no período de 0/1/5 meses (Lim *et al.*, 2016).

Idealmente a introdução de vacinas deveria ser parte integrante de uma estratégia de controlo da Dengue, em que há um sustentado e bem executado controlo do vetor, boas praticas de saúde para todos os pacientes, e uma forte vigilância (WHO, 2016).

## 2.4 Sintomatologia

A patologia da Dengue varia entre Febre de Dengue (DF; *Dengue Fever*), Febre Hemorrágica de Dengue (DHF; *Dengue Hemorrhagic Fever*) e Síndrome de Choque por Dengue (DSS; *Dengue Shock Syndrome*) (Lim *et al.*, 2016).

O vírus afeta bebés, crianças pequenas e adultos, sendo raramente mortal (WHO, 2017a).

A incidência e distribuição de infecção por Dengue, assim como o número de casos, são dificilmente estabelecidos com precisão, pois apenas uma minoria dos mesmos apresenta manifestações clínicas (Ebi e Nealon, 2016), sendo assintomáticos entre 40 a 80% dos casos (IASAUDE, 2018a). A doença varia ainda de intensidade, por isso muitos doentes com manifestações ligeiras nem procuram cuidados de saúde (Ebi e Nealon, 2016).

As manifestações clínicas têm início 2-15 dias após a picada do mosquito infetante (Brooker *et al.*, 2005), havendo autores que falam num período de 3-14 dias (DGS, 2017; WHO, 2016), ou 4-10 dias (WHO, 2017a). No caso da Febre de Dengue a infecção pode ser assintomática (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014), ou apresentar sintomas como febre, cefaleias, dores musculares e nas articulações (WHO, 2016; Bouzid *et al.*, 2014), dor abdominal e vômitos, petéquias e erupções cutâneas (WHO, 2016), e dor no contorno dos olhos (WHO, 2017a), embora raramente, exista a possibilidade de um quadro hemorrágico (ECDC, 2018d; Wiwanitkit, 2010). A maioria dos indivíduos recupera completamente sem complicações (Wiwanitkit, 2010), após 7 a 10 dias (Flint, 2009a).

A Dengue é classificado como uma septicémia, em que as principais reações do organismo são visíveis a nível da circulação. Devido à infecção viral, há uma estimulação de linfócitos que resulta em linfocitose, assim como uma perturbação na hemostasia, que como consequência origina extravasamento vascular e destruição das plaquetas, o que em casos graves resulta em trombocitopenia e sangramento. A trombocitopenia neste caso, pensa-se que seja um processo imune, em que a destruição das plaquetas na DHF seja consequência de um processo imune de mimetização entre parte do vírus e a plaqueta, causando autodestruição desta pela Imunoglobulina M (IgM) (Wiwanitkit, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica, mediante os cuidados necessários, a Dengue com ou sem sinais de alarme para evoluir para Dengue severa, ou a Dengue severa. Sendo os sinais de alarme sensibilidade ou dor abdominal, vômito persistente,

acumulação de fluídos, sangramento da mucosa, letargia ou inquietação, aumento do fígado acima de 2 cm, ou um rápido decréscimo na contagem de plaquetas. Dengue severa inclui perda acentuada de plasma que conduz ao choque ou a acumulação de fluidos com dificuldade respiratória, sangramento abundante, ou falha grave em algum órgão (WHO, 2016).

Apenas parte das infeções, menos de 5% (ECDC, 2018d), evolui para DHF ou DSS, estado estas associadas a elevada taxa de mortalidade (Bouzid *et al.*, 2014), se o tratamento não for administrado (Wiwanitkit, 2010), sendo fatais sobretudo em crianças e adolescentes (ECDC, 2018d).

A deteção e a gestão dos cuidados clínicos em indivíduos com Dengue, pode significar uma redução na taxa de mortalidade por Dengue severa (WHO, 2017a).

## 2.5 Diagnóstico

Diversas outras infecções podem ser confundidas com uma infecção por Dengue, como Gripe, Rubéola, Malária, e toda uma outra variedade de infecções provocadas por arbovírus (Burke e Monath, 2001).

As erupções cutâneas podem ajudar a fazer o diagnóstico, mas estas são difíceis de distinguir em indivíduos de cor negra, além de que outros arbovírus também podem induzir este sintoma (Burke e Monath, 2001).

Em vários países com a infecção por Dengue endémica, é comum um diagnóstico presuntivo, através do quadro clínico de um estado febril agudo acompanhado de uma baixa contagem de plaquetas, sendo o hemograma um teste de triagem rápida para Dengue, de elevada importância sobretudo em locais onde os recursos são limitados (Wiwanitkit, 2010).

Uma vez que para a maioria das infecções por *Flavivírus* é difícil estabelecer um diagnóstico definitivo através das manifestações clínicas, torna-se fundamental o diagnóstico laboratorial (Esteves e Parreira, 2014).

O vírus encontra-se em circulação nas células sanguíneas, no soro ou no plasma, e em alguns tecidos, especialmente os do sistema imune, durante aproximadamente 2 a 7 dias, o tempo correspondente ao período de febre (WHO, 1997b).

Os métodos laboratoriais de confirmação englobam o isolamento do vírus, testes serológicos e métodos de biologia molecular (WHO, 2016; Esteves e Parreira, 2014; Thisyakorn e Thisyakorn, 2014; Wiwanitkit, 2010; Burke e Monath, 2001).

O isolamento do vírus é uma técnica menos utilizada (WHO, 2016), sendo útil sobretudo para investigação (ECDC, 2018d). Esta técnica consiste na inoculação de amostras de mosquito adulto, bem como do seu estado larvar. Utiliza-se soro, plasma, ou outros fluidos corporais estéreis como o líquido cefalorraquidiano ou fluído pleural, e ainda leucócitos de sangue periférico (WHO, 1997b).

Os testes serológicos compreendem testes ELISA (*Enzyme-Liked Immunosorbent Assay* - ensaios de imunoabsorção enzimática) para deteção de IgM (MAC-ELISA) e para titulação de Imunoglobulina G (IgG) (Esteves e Parreira, 2014), a Inibição de

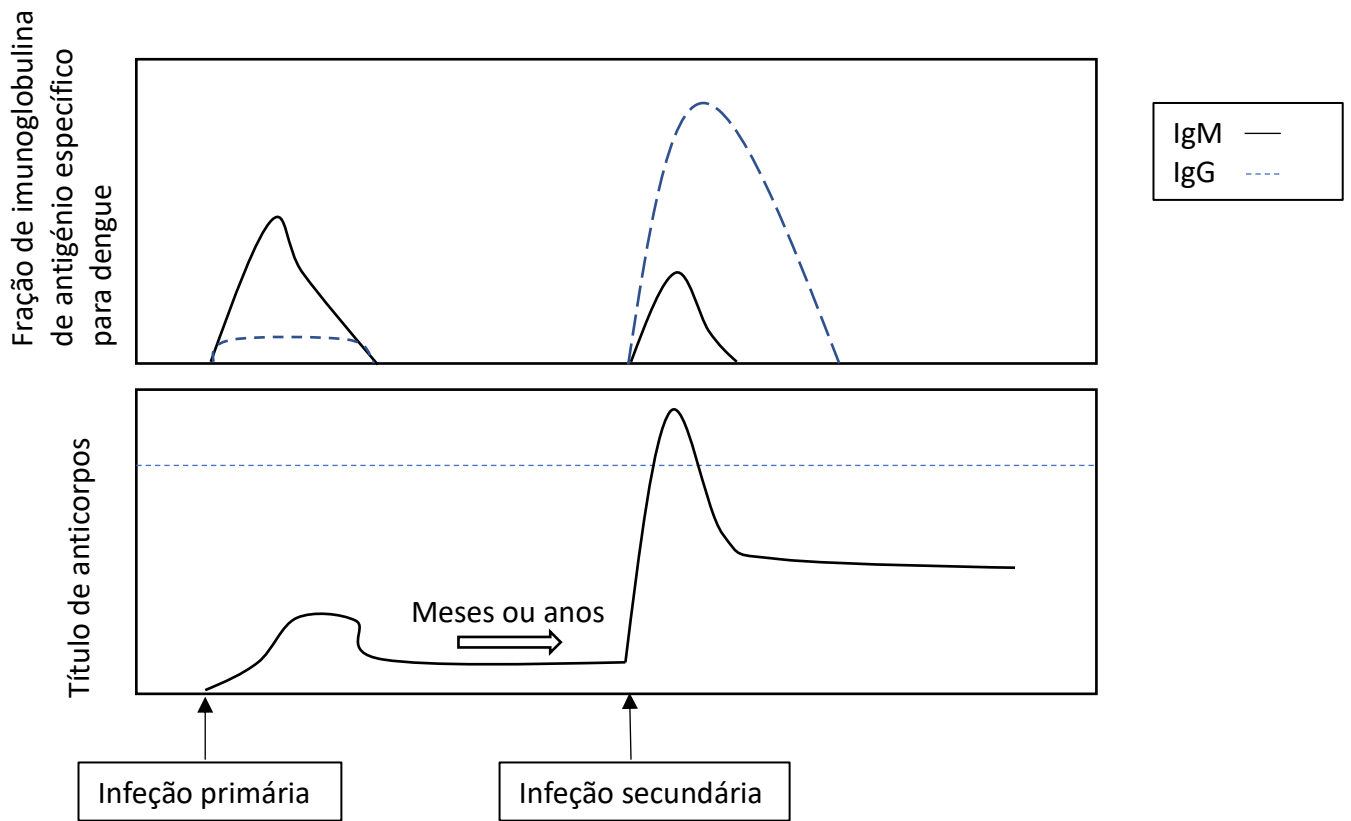
Hemaglutinação (HI) (Wiwanitkit, 2010; Burke e Monath, 2001), e de Neutralização (Wiwanitkit, 2010; WHO, 1997b).

Os testes ELISA são fáceis de executar e não requerem equipamento sofisticado, sendo assim vulgarmente usados, tendo substituídos os testes clássicos de inibição de hemaglutinação e reação de fixação do complemento (Esteves e Parreira, 2014).

Níveis detetáveis de anticorpos anti-dengue surgem alguns dias após a febre (WHO, 1997b). O diagnóstico apresenta, no entanto, a limitação de ser frequentemente difícil especificar o serotipo da infeção através dos testes serológicos, devido a reação cruzada entre os *Flavivírus* (ECDC, 2018d; WHO, 2016; Esteves e Parreira, 2014; WHO, 1997b), sobretudo em indivíduos que apresentem imunidade heteróloga (Burke e Monath, 2001).

O diagnóstico por deteção de anticorpos do tipo IgM é possível a partir do 5-6 dia de infeção (ECDC, 2018d), diminuindo estes após 1 a 2 meses (Burke e Monath, 2001), ou numa fase de posterior pela presença, quatro vezes superior, de anticorpos do tipo IgG específicos (**Figura 5**) (ECDC, 2018d).

Devido à associação entre infeção secundária e a DHF, torna-se imperativo distinguir se se trata de uma infeção primária ou secundária. No caso de infeção primária o rácio IgM/IgG é  $>1.32$ , ocorrendo um excesso de IgG se for uma infeção secundária, com um rácio IgM/IgG  $\leq 1.32$  (Prince *et al.*, 2011; Burke e Monath, 2001; WHO, 1997b).



**Figura 5:** Resposta imunológica primária e secundária na infeção pelo vírus Dengue. (Adaptado de WHO, 1997b).

O teste da avidéz da IgG, que representa a robustez de ligação ao antígeno, também é um método que permite distinguir se se trata de uma infeção primária ou secundária. O valor da avidéz é tanto maior quanto mais antiga é a infeção. Assim uma infeção primária pelo vírus Dengue tem um valor de avidéz  $\leq 0.39$ , e por sua vez a infeção secundária apresenta uma avidéz  $>0.39$  (Prince *et al.*, 2011).

O teste molecular, através da reação em cadeia de polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), permite um diagnóstico rápido assim como a subtipagem (Brooker *et al.*, 2005; Burke e Monath, 2001) utilizando primers de serotipo específico (Burke e Monath, 2001). O RT-PCR (em tempo real) e o NS1 facultam informação rápida e um diagnóstico mais específico, pois devido à sua sensibilidade faz uma deteção de 1-3 dias após o início dos sintomas, e são considerados como provas virológicas de infeção (WHO, 2016). Os custos da PCR são uma desvantagem para as zonas endémicas, maioritariamente subdesenvolvidas (Wiwanitkit, 2010).

A determinação do serotipo do vírus assim como o seu genótipo é relevante para os estudos epidemiológicos, visto que a circulação de diversos serotipos de Dengue em surtos não é invulgar (ECDC, 2018d).

## 2.6 Tratamento

Os doentes por norma recuperam de forma espontânea (Esteves e Parreira, 2014). A doença raramente se prolonga por mais de dez dias, mas o período de convalescença pode ser prolongado e debilitante (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a).

O tratamento é essencialmente de suporte (ECDC, 2018d; Thisyakorn e Thisyakorn, 2014; Wiwanitkit, 2010), com recurso a descanso, antipiréticos e analgésicos (Burke e Monath, 2001), estando contraindicado a aspirina (ácido salicílico) ou outro anticoagulante (ECDC, 2018d). Em casos de desidratação é feito um aporte de eletrólitos e fluídos (WHO, 2016; Burke e Monath, 2001).

É ainda aconselhado, que nos doentes que apresentam sintomas de DHF/DSS, seja rapidamente adotado um tratamento de suporte adequado (Esteves e Parreira, 2014). É, assim importante o reconhecimento atempado da doença e a monitorização cuidada para o caso de evolução para choque (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

Não existe uma terapia antiviral específica (WHO, 2016; Esteves e Parreira, 2014), mas pode ser utilizada a Ribavirina (Burke e Monath, 2001), um antivírico de largo espectro (Taveira *et al.*, 2014), com efeito inibitório e citostático sobre o vírus Dengue (Wiwanitkit, 2010).

Devido à inexistência de um medicamento antiviral específico para o tratamento da Dengue, a prevenção através do controlo do vetor é a melhor abordagem (WHO, 2016). Este método teve algum, mas limitado sucesso (Thisyakorn e Thisyakorn, 2014).

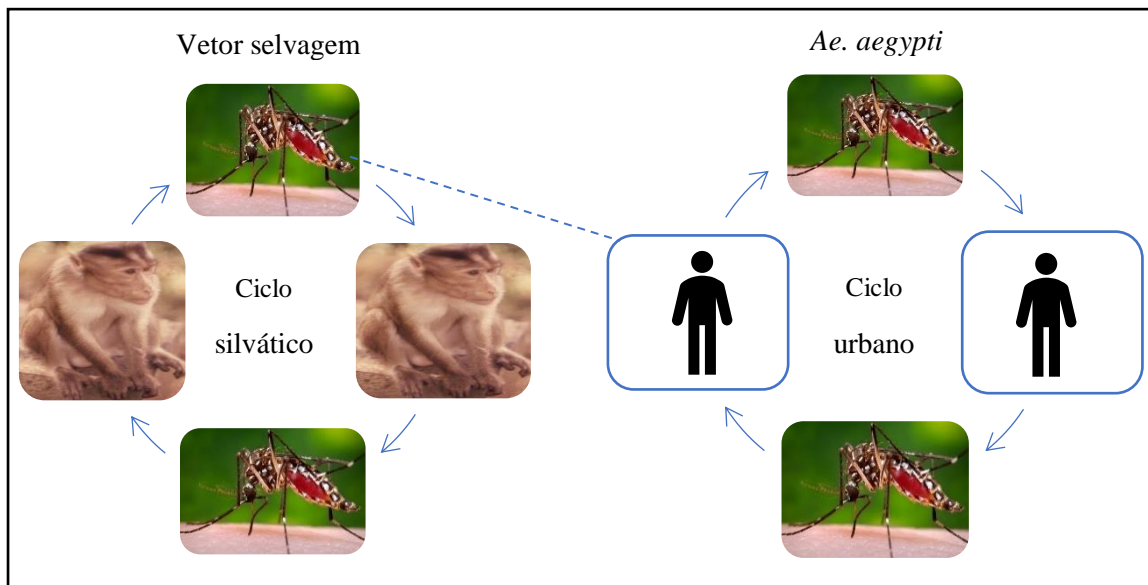
Os esforços atuais na descoberta de novas terapêuticas antivirais, focam-se sobretudo na protease NS2B/NS3. Ao que tudo indica, esta enzima está envolvida no processo de infeção bem como no processo replicativo do vírus. Moléculas como o  $C_{35}H_{27}NO_9$ , o  $C_{30}H_{25}NO_5$  e o  $C_{34}H_{23}NO_7S_2$ , quer em modelos computacionais de simulação quer em ensaios *in vitro* demonstraram uma boa atividade inibitória da protease NS2B/NS. Desta forma é possível que no futuro, se desenvolvam novos fármacos para o combate ao vírus Dengue (Cabarcas-Montalvo *et al.*, 2016).

### Capítulo III – Epidemiologia

As doenças disseminadas por vetores constituem uma ameaça global de caráter emergente ou re-emergente em diversas regiões do globo (DGS, 2016), pois espécies de mosquitos invasores representam perigo para o meio ambiente e para a saúde (Seixas *et al.*, 2013).

A Dengue é a virose transmitida por mosquito predominante em todo o mundo, com uma estimativa de 390 milhões de infecções, em mais de 120 países, das quais resultam anualmente 2 milhões de casos de DHF (Kirkpatrick *et al.*, 2016).

Pensa-se que o vírus durante a estação seca se mantém no ciclo silvático, onde símios e mosquitos perpetuam o vírus (Burke e Monath, 2001). No entanto Esteves e Parreira, defendem que o vírus é mantido simultaneamente no ciclo silvático e urbano, sendo o Homem o hospedeiro de amplificação (**Figura 6**) (Esteves e Parreira, 2014). Contudo, aparentemente, a transmissão deste através de primatas não humanos é rara (WHO, 2016).



**Figura 6:** Ciclo silvático e urbano de transmissão do vírus Dengue (Adaptado de Bueke e Monath, 2001; Esteves e Parreira 2014).

Fonte de imagem Public Health Image Library/CDC, Roger Broderson e Prof. Frank Hadley Collins, Centers for Disease Control.

Para além da aquisição do vírus através de sangue por indivíduos infetados, encontra-se em discussão a possibilidade da ocorrência de transferência vertical, entre gerações de mosquitos (Ebi e Nealon, 2016), havendo, desta forma, transferência do vírus transovárica (Esteves e Parreira, 2014).

### 3.1 Dengue a um Nível Global

A Dengue é atualmente endémica em mais de 100 países, englobando a África, o Continente Americano, o Mediterrâneo Oriental, o Sudoeste Asiático e o Pacífico Ocidental (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a; IHMT, 2017), sendo a Ásia, o Pacífico (Bouzid *et al.*, 2014) e o Continente Americano os mais afetados (WHO, 2017a).

Aproximadamente 82% da população mundial habita em zonas de risco para doenças transmitidas por vetores, sendo que metade desta vive em locais onde existe duas ou mais das principais patologias disseminadas por estes, estando a maioria associada a países subdesenvolvidos, onde os recursos são limitados (Golding *et al.*, 2015).

Algumas viroses encontram-se em apenas zonas geográficas específicas (Flint, 2009b). Mas, algumas espécies de mosquito têm elevada capacidade de voo, ou são transportados em longas distâncias por aviões, barcos ou outros veículos (Gage *et al.*, 2008). Estes vetores estão presentes em uma ampla área do globo, principalmente em zonas tropicais e subtropicais (DGS, 2017).

Uma das espécies de mosquitos mais invasoras é *Ae. aegypti*, originário de África, sendo este o principal vetor da Dengue, Febre Amarela entre outras viroses. No século XV, o início das rotas comerciais entre a Europa, a África e o Continente Americano, assim como o tráfico de escravos, contribuíram para a primeira vaga de expansão geográfica desta. Assim, pensa-se que tenha invadido a Europa e o Continente Americano no decorrer dos séculos XV-XVII, e a Ásia presumivelmente apenas no século XIX (Seixas *et al.*, 2013). Segundo Brooker *et al.*, a Segunda Guerra Mundial foi responsável pela disseminação de Dengue do Sudoeste Asiático para o Japão e as Ilhas do Pacífico (Brooker *et al.*, 2005).

Durante o século XX, um amplo programa de controlo do vetor culminou com a eliminação de *Ae. aegypti* na maioria da América do Sul e Central. Contudo este programa foi interrompido no início dos anos 70, e o mosquito re-invadiu essas áreas (Seixas *et al.*, 2013). No que se refere ao Sudoeste Europeu, *Ae. aegypti* desapareceu sem que a razão seja bem conhecida (ECDC, 2016).

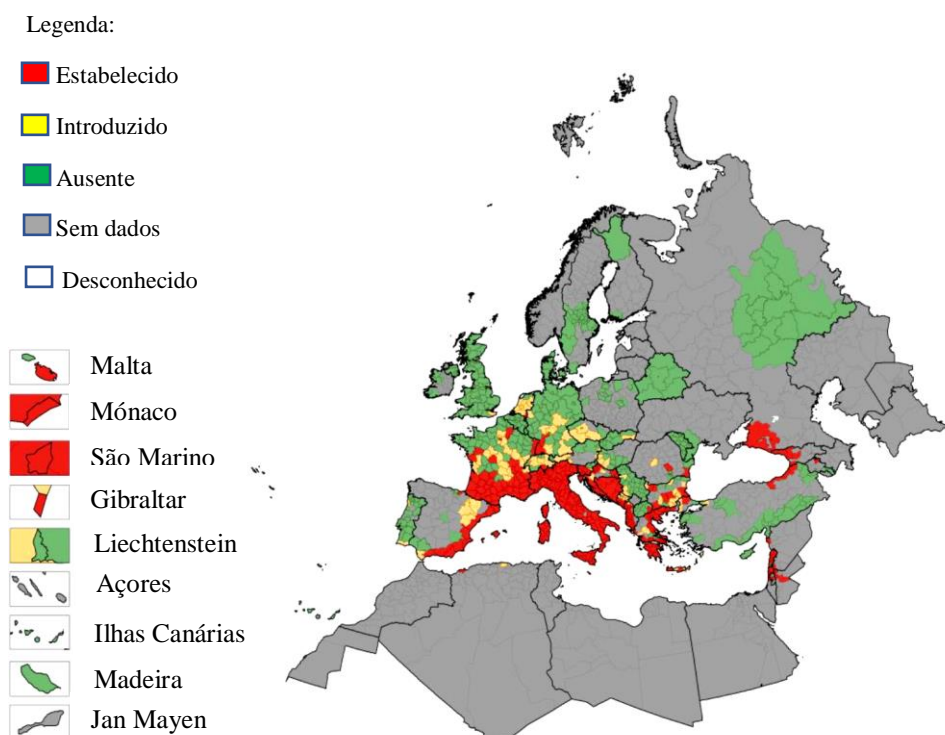
Durante o início do século XXI, as doenças transmitidas por vetores alteraram a sua condição na Europa (Medlock e Leach, 2015). *Ae. aegypti* (Ebi e Nealon, 2016; ECDC,

2016) e *Ae. albopictus*, proveniente da Ásia (Marabuto e Rebelo, 2017; Ebi e Nealon, 2016), rapidamente se expandiram nos últimos 50 anos (Ebi e Nealon, 2016).

Foram transportados entre continentes através da indústria de transporte global (Gloria-Soria *et al.*, 2017; Ebi e Nealon, 2016), em pneus (Ebi e Nealon, 2016; Medlock e Leach, 2015), plantas ornamentais (Medlock e Leach, 2015), ou outros recipientes onde os ovos podem ser colocados (Ebi e Nealon, 2016).

A nível mundial *Ae. albopictus* encontra-se no Sul da Europa, Norte da China, Norte dos Estados Unidos da América, Sul do Brasil e Japão (Ebi e Nealon, 2016), tendo nos últimos 30 anos afetado todos os continentes (INSA, 2017a).

Atualmente foi descrito em 26 países da Europa (**Figura 7**), tendo sido introduzido em 1979 na Albânia, chegando a Itália em 1990 (INSA, 2017a). Está agora amplamente presente ao longo da bacia mediterrânea (Medlock e Leach, 2015). Em 2004 atingiu a Península Ibérica (Marabuto e Rebelo, 2017), e é hoje a principal espécie de *Aedes* presente no Continente Europeu, afetando países como Espanha, França, Suíça, Itália, Mónaco, São Marino, Holanda, Eslovénia, Croácia, Bósnia e Herzegovina, Sérvia, Bulgária, Montenegro, Albânia, Grécia e Rússia (Bouzid *et al.*, 2014).



**Figura 7:** Distribuição atual de *Ae. albopictus* em junho de 2018 (Adaptado ECDC, 2018c).

Até 1970, apenas 9 países tinham sido assolados com epidemias de Dengue severa. Em 2016 houve surtos um pouco por todo o mundo. Só no Continente Americano foram registados mais de 2.38 milhões de casos, tendo o Brasil contribuído com pouco menos de 1.5 milhões de casos, sensivelmente três vezes mais que em 2014 (WHO, 2017a).

O crescimento da população, a urbanização, as condições ambientais, o aumento das viagens internacionais (Bouزيد *et al.*, 2014; Thisyakorn e Thisyakorn, 2014), e as alterações climáticas são fatores que têm favorecido a expansão de doenças propagadas por mosquitos em locais que não apenas as regiões tropicais ou subtropicais (DGS, 2016; WHO, 2016). Na atualidade as infeções virais são cotidianamente transportadas à escala global em aviões, comboios e automóveis (Flint, 2009b).

Assim, devido ao método eficaz do transporte do vírus, o Dengue não está delimitado a regiões tropicais, uma vez que esporadicamente são registados casos em vários países em que o clima não é tropical (Wiwanitkit, 2010).

Em áreas urbanas estas epidemias são explosivas e afetam grande parte da população. Decorrem sobretudo na estação chuvosa, altura em que *Ae. aegypti* abunda, pois estes reproduzem-se em recipientes com água ou vasos de plantas, junto das habitações. O mosquito tem pouco alcance de voo, verificando-se uma disseminação de uma casa para outra (Brooker *et al.*, 2005).

Por norma, ocorrem epidemias de Dengue quando o vírus é recém introduzido em uma região, ou quando indivíduos suscetíveis se mudam para zonas endémicas (Brooker *et al.*, 2005).

Apesar da presença do vetor ser essencial para a Dengue se tornar endémica, a presença do vetor por si só não é suficiente para a doença se verificar (Bouزيد *et al.*, 2014).

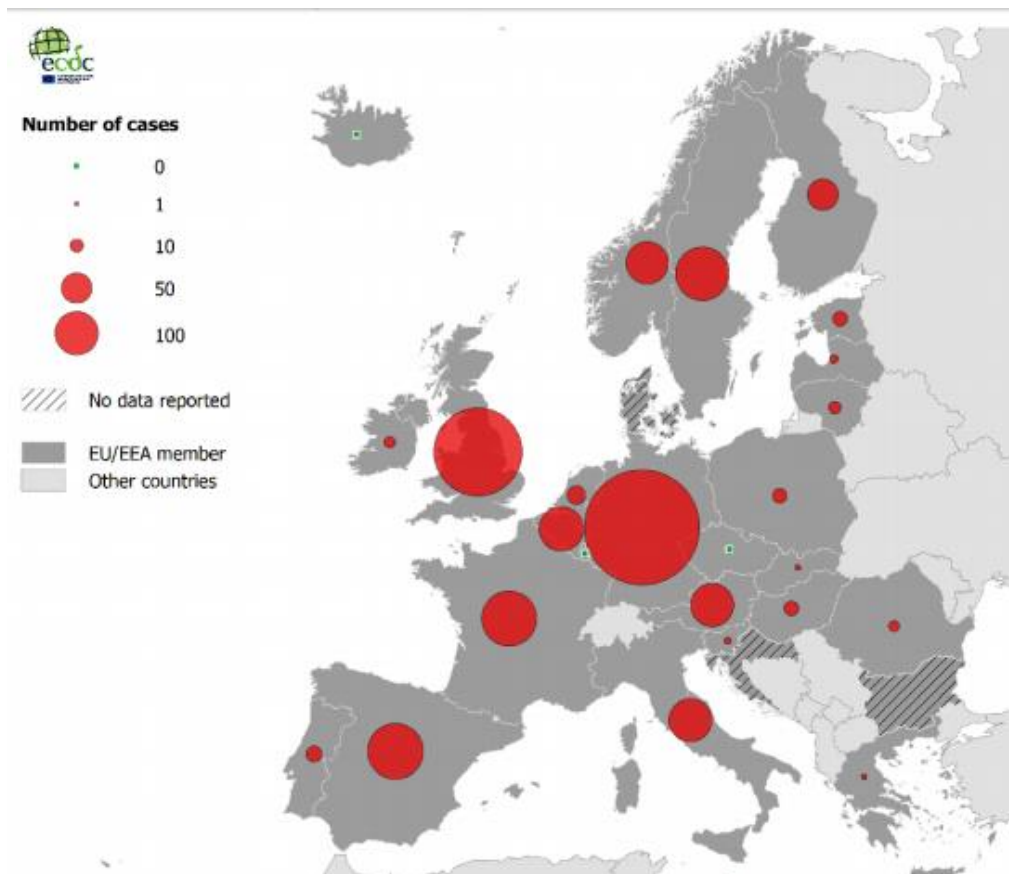
As enfermidades transmitidas por vetores podem representar uma emergência de saúde pública, e desta forma originam uma preocupação crescente no espaço europeu (DGS, 2016).

A última epidemia de Dengue que decorreu no Continente Europeu remonta a 1927-28, na Grécia. Esteve associada a elevada mortalidade e *Ae. aegypti* enquanto vetor (ECDC, 2018d; IASAUDE, 2018a).

Na Europa a Febre de Dengue é rara, mas todos os anos há casos importados de turistas, que regressaram de zonas endémicas (**Tabela 1 e Figura 8**) (ECDC, 2016; Bouzid *et al.*, 2014).

**Tabela 1:** Número de casos reportados de Febre do Dengue na União Europeia e Espaço Economico Europeu de 2011 a 2015 (Adaptado de ECDC, 2016).

Ano País	Número de casos de Febre do Dengue reportados					Casos confirmados em 2015
	2011	2012	2013	2014	2015	
Alemanha	288	616	877	626	722	722
Espanha	0	0	0	0	168	161
França	55	110	271	212	167	76
Grécia	0	0	1	4	2	1
Hungria	2	3	10	6	12	10
Lituânia	1	0	0	0	0	0
Portugal	-	-	-	-	14	10
Reino Unido	13	0	571	376	423	269
Suécia	103	175	220	119	159	159



**Figura 8:** Número de casos da Dengue declarados na União Europeia em 2015 (Fonte ECDC, 2016).

Atualmente existe a possibilidade de um surto de Febre de Dengue ocorrer na Europa, pois em 2010 foi descrito pela primeira vez, transmissão local na França e na Croácia (WHO, 2017a), zonas onde *Ae. albopictus* está presente (ECDC, 2018d).

Uma vez que a Dengue é considerado uma febre hemorrágica viral, é de notificação obrigatória, e a informação é reunida através do TESSy (The European Surveillance System) (ECDC, 2018d).

Estima-se que os custos globais da Dengue enquanto doença rondem os \$8.9 bilhões (Lim *et al.*, 2016).

### 3.2 Portugal

Em Portugal Continental o mosquito *Ae. aegypti* existiu até 1956, não tendo sido detetado desde então (ECDC, 2016; Almeida *et al.*, 2007).

Em 2004, a população de Santa Luzia, na cidade do Funchal, apercebeu-se da presença de um mosquito que ao picar deixava pápulas na pele (ECDC, 2018b; Almeida *et al.*, 2007). A pesquisa realizada pelo Instituto de Higiene e Medicina Tropical conduziu, em 2005, à identificação do mosquito *Ae. aegypti*. No ano que se sucedeu, este foi detetado em seis municípios do Funchal (Almeida *et al.*, 2007).

Embora historicamente presente na Europa, a sua distribuição agora é limitada, mas expansiva (ECDC, 2016). Atualmente o mosquito estabeleceu-se na Madeira, sendo admissível a sua re-introdução generalizada na Europa (ECDC, 2018d), uma vez ter re-colonizado a Holanda, bem como parte do Sudoeste da Rússia e Geórgia (Ebi e Nealon, 2016; Bouzid *et al.*, 2014).

O arquipélago da Madeira situa-se em uma região subtropical, com clima ameno no inverno e no verão. Verões esses em que é abundante a queda de chuva (Paixão e Moreira, 2017).

Em 2012, na Ilha da Madeira ocorreu um surto de Dengue, com início entre setembro/outubro até ao princípio de janeiro do ano seguinte (ECDC, 2016; DGS, 2017), tendo sido notificados mais de 2000 casos (WHO, 2017a; Ebi e Nealon, 2016; ECDC, 2016; Medlock e Leach, 2015). O número ao certo não é consensual, 2168 segundo o Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT, 2017), com 1080 laboratorialmente comprovados (ECDC, 2018b), e 2187 segundo a Direção-Geral da Saúde, dos quais 1085 foram confirmados laboratorialmente (DGS, 2013).

Todas as situações notificadas progrediram favoravelmente, não tendo ocorrido mortes (DGS, 2013).

Houve casos importados da ilha para Portugal Continental e mais 10 países (WHO, 2017a), com 78 ocorrências entre turistas europeus (ECDC, 2016).

Após o surto ter sido dado como controlado, a 3 de março de 2013, não foram assinalados novos casos autóctones de Dengue na ilha (DGS, 2013).

O diagnóstico laboratorial permitiu concluir a presença do serotipo 1 (DENV-1) (ECDC, 2018b; INSA, 2012). A análise das sequências do genoma do vírus demonstrou elevada similaridade entre o DENV-1 em questão e o que circula na Venezuela e Colômbia, existindo assim a possibilidade de ter tido origem na América Latina (INSA, 2012).

A Madeira tem uma forte relação comercial e social com o Brasil e Venezuela principalmente devido as grandes comunidades de emigrantes e descendentes de madeirenses nesses países. O abundante fluxo de pessoas e bens entre a ilha e estes países endémicos, fá-los potenciais vias de entrada quer para o mosquito quer para o vírus (Seixas *et al.*, 2013).

A maioria das amostras de *Ae. aegypti*, adultos, provenientes da Madeira em 2016 foram verificados para a existência de *Flavivírus* (Dengue e Zika) e *Alfavírus* (Chikungunya), em virtude do surto de Dengue ocorrido em 2012/2013. Foi concluído que a atividade viral observada nos últimos anos é limitada a *Flavivírus* específicos de insetos, não patogénicos para o ser humano (Cambournac, 2017).

Todavia a não existência de atividade epidémica do vírus na ilha, mantêm-se as medidas de vigilância, controlo e resposta consideradas apropriadas, assim como as medidas de proteção individual, e da prevenção da picada do mosquito (DGS, 2013).

Atualmente, através das armadilhas de ovos de mosquito presentes em todos os concelhos da ilha, há registo da existência do mosquito em todos os concelhos sul da mesma. *Ae. aegypti* está presente no Funchal, Câmara de Lobos, Santa Cruz, Ponta do Sol e Calheta. Em Porto Moniz ocorreu um registo, no entanto o vetor não se estabeleceu (IASAUDE, 2018b).

No que se refere a Portugal Continental, há registos da deteção do mosquito *Ae. albopictus* em Vilamoura, Algarve, no final de julho de 2017 (Marabuto e Rebelo, 2017). Contudo, apenas em setembro de 2017, foi identificado pela primeira vez, pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o mosquito na Região Norte de Portugal. Embora não seja o vetor primário para o vírus Dengue, possui capacidade vetorial para a sua transmissão. No entanto, até ao momento, não existem sinais de que este esteja infetado com agentes biológicos que possam colocar em risco a saúde humana (INSA, 2017a).

Por tratar-se de uma doença hemorrágica viral, está sob vigilância europeia (IASAUDE, 2018a). Os dados mais recentes apontam para a existência de 14 casos em Portugal em 2015 (ECDC, 2018a; INE, 2017). Anualmente, são detetados cerca de duas dezenas de casos importados, com origem principalmente no Brasil, Cabo Verde, Timor, Angola, México, Índia, Tailândia, Paquistão e Vietname (INSA, 2012).

#### **Capítulo IV – Influência das Alterações Climáticas na Distribuição Geográfica de Dengue**

A Dengue é uma enfermidade viral transmitida por mosquitos sensíveis ao clima (Liu-Helmersson *et al.*, 2016). O estabelecimento dos vetores apenas acontece na existência de adequadas condições climáticas e ecológicas (Liu-Helmersson *et al.*, 2016). Os vetores artrópodes são ectotérmicos, e como tal são especialmente sensíveis a fatores climáticos (Medlock e Leach, 2015; Semenza e Menne, 2009), assim como o seu processo de incubação (Medlock e Leach, 2015).

A atividade económica crescente e a utilização de combustíveis fósseis no decorrer do século passado, conduziram a um impacto no meio ambiente de dimensões sem precedente. O declínio dos ecossistemas, a perda de biodiversidade, a diminuição do ozono estratosférico, e as alterações climáticas são algumas dessas repercussões (Semenza e Menne, 2009).

A globalização e as alterações climáticas podem ampliar a ameaça da propagação geográfica de doenças transmitidas por vetores (Liu-Helmersson *et al.*, 2016; Almeida *et al.*, 2007). O comércio, o turismo, as tendências demográficas, assim como o aumento da temperatura, são fatores que participam na recente disseminação dos vetores *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, bem como de Dengue (Ebi e Nealon, 2016).

Mudanças na variação da temperatura têm elevado impacto nas populações de mosquitos (Liu-Helmersson *et al.*, 2016). Outros fatores climáticos, como a precipitação, e a humidade afetam os vetores artrópodes, nomeadamente na sua dinâmica, reprodução, desenvolvimento e comportamento (Gage *et al.*, 2008). Por outras palavras, a temperatura afeta a viabilidade dos ovos, o crescimento das larvas, a longevidade e a dispersão do mosquito, ao passo que a precipitação influencia a abundância e produtividade dos locais de reprodução, pois as águas paradas representam o habitat perfeito para as larvas (César *et al.*, 2016).

Desde 2007, o mosquito *Ae. albopictus* foi implicado na transmissão de mais de 200 casos de Chikungunya na Itália, assim como Dengue, embora casos isolados, na França e Croácia após o vetor entrar em contacto com o vírus, aquando da picada em indivíduos infetados (Medlock e Leach, 2015). Estes acontecimentos levantam especial preocupação do surgimento de Febre de Dengue na Europa, sobretudo devido a espectáveis alterações climáticas (Bouzig *et al.*, 2014).

Os ovos desta espécie são especialmente robustos, o que proporciona a sua sobrevivência no inverno, em transportes mais demorados (Ebi e Nealon, 2016), e na ausência de água (Marabuto e Rebelo, 2017), o que permite a colonização e subsistência em novas geografias. No entanto Ebi, K. L. e Nealon, J., defendem que *Ae. albopictus* tem rotinas alimentares muito bem definidas, tendo os pássaros e outros animais como alvo preferencial, o que pode diminuir a sua avidéz enquanto vetor nos humanos a disseminar o vírus (Ebi e Nealon, 2016). Além disso, *Ae. aegypti* demonstrou maior capacidade vetorial que *Ae. albopictus* (Liu-Helmersson *et al.*, 2016).

O mosquito *Ae. aegypti* estabelece-se em zonas mais temperadas, pois apresenta elevada intolerância às temperaturas invernais, e os seus ovos têm elevada mortalidade quando expostos à geada (ECDC, 2016). É contudo espectável que se dissemine no Continente Europeu, e irá beneficiar do aumento da temperatura (Medlock e Leach, 2015; Almeida *et al.*, 2007), assim como das alterações climáticas globais (ECDC, 2016).

Desde 1950, a temperatura diurna tem aumentado anualmente, em ciclos de 0,4°C nas regiões temperadas, o que pode traduzir um impacto de surtos, nomeadamente de Dengue, se se mantiver esta tendência (Ebi e Nealon, 2016; Liu-Helmersson *et al.*, 2016).

O ciclo de vida completo de *Ae. aegypti* precisa de temperaturas que rondam 15-37°C com uma flexibilidade até 4°C (Gloria-Soria *et al.*, 2017), ou segundo outro autor, 20-30°C. O seu padrão alimentar é mais frequente quando estas são mais quentes (Ebi e Nealon, 2016). Contudo temperaturas muito elevadas podem ampliar a taxa a mortalidade do mosquito, e assim diminuir a possibilidade de disseminação de doenças (Gage *et al.*, 2008), reduzindo a ameaça de Dengue (Ebi e Nealon, 2016).

A pluviosidade proporciona a existência de habitats para a fase aquática do ciclo de vida do mosquito (Ebi e Nealon, 2016). No entanto chuvas abundantes podem inutilizar os locais de reprodução (Gage *et al.*, 2008).

O clima inequivocamente influencia as arboviroses, mas fá-lo através de interações complexas, provavelmente difíceis de prever (Ebi e Nealon, 2016; Gage *et al.*, 2008), uma vez que o surgimento de Dengue em zonas mais a Norte não se atribui a alterações climáticas, mas à introdução do agente etiológico em ecossistemas recetivos, em períodos em que o clima local é favorável ao estabelecimento do mosquito (Gage *et al.*, 2008).

Contudo o aumento da temperatura pode fazer dilatar o período de transmissão de arboviroses pela diminuição da duração do desenvolvimento do mosquito vetor, abreviar a fase de incubação e aumentar o título viral nos mosquitos (Gage *et al.*, 2008).

Não é de desprezar fatores humanos, como a imunidade, o próprio comportamento, e fatores socioeconómicos, pois todos eles contribuem para esta complexidade (Ebi e Nealon, 2016).

Fatores não climáticos, nomeadamente a agricultura intensiva, barragens, imigração, urbanização desorganizada, viagens, o aumento da migração, são tudo elementos que podem influenciar a distribuição dos vetores e necessariamente dos vírus (Ebi e Nealon, 2016).

Em 2010, entraram na Europa, provenientes de países endémicos de Dengue, mais de 5.8 milhões de passageiros, dos quais mais de 703.000 deram entrada em aeroportos onde há registos da presença do mosquito *Ae. albopictus*. O risco de transmissão local torna-se, desta forma elevado (Ebi e Nealon, 2016).

A disseminação, fixação e a permanência de Dengue advém não apenas de variações climáticas, mas também de particularidades naturais e artificiais, como a urbanização, comércio e viagens (Ebi e Nealon, 2016).

Na Europa a capacidade vetorial não é suficientemente elevada durante o inverno, primavera e outono para ocorrer uma epidemia de Dengue, com exceção das zonas mais a Sul do Sul da Europa, no decorrer da primavera e outono. Para o mosquito *Ae. aegypti* durante o verão, a generalidade da Europa Continental e o Sul da Europa, e particularmente a Europa Central para o mosquito *Ae. albopictus*, reúnem condições climáticas e capacidade vetorial para se verificar epidemias de Dengue sazonal (Ebi e Nealon, 2016; Liu-Helmersson *et al.*, 2016).

Bouzig, M. et al, recorrendo a modelos estatísticos defende que enquanto a maioria da Europa apresenta baixo risco, a maior parte das grandes cidades reúnem temperaturas e densidade populacional elevada, o que proporciona ambiente propício para a transmissão de Dengue. Contudo outros fatores devem ter sido em conta pois podem igualmente influenciar a transmissão. Porém, caso o Dengue se torne endémico na Europa, sê-lo-á primariamente na Costa Mediterrânea e Adriática, assim como no Vale de Itália. Nada

obstante que não possam ocorrer em outras áreas geográficas, mas caso aconteçam, é menos provável que sejam autossustentados (Bouzig *et al.*, 2014).

Estima-se que em 2050, sensivelmente 2.4 biliões de pessoas poderão habitar em zonas de habitat favoráveis ao mosquito *Ae. albopictus*. No final do século pressupõe-se que cidades como Amesterdão, Berlim, Londres ou Estocolmo poderão ser assoladas por epidemias de Dengue (Ebi e Nealon, 2016).

A permanência destes mosquitos invasores, pode despoletar a transmissão autóctone das viroses, das quais podem ser vetores em várias regiões da Europa, e esse risco é diretamente proporcional ao aumento anual da temperatura (Medlock e Leach, 2015). Todavia, apesar da temperatura representar o fator climático com maior impacto na transmissão de Dengue, a pluviosidade e a humidade são também importantes (Bouzig *et al.*, 2014).

## Capítulo V – Conclusão

A Dengue é uma doença disseminada por vetor, considerada atualmente como uma patologia emergente ou re-emergente em algumas áreas geográficas, sendo mais prevalente em áreas tropicais e subtropicais.

A contínua subida da temperatura à escala global, associada a alterações no padrão de precipitação, representam uma oportunidade para aumentar a expansão dos vetores *Aedes sp*, e, por conseguinte, Dengue.

Essa expansão é mais previsível em zonas do hemisfério onde as condições climáticas o proporcionem. Climas amenos, para onde o mosquito, através de transporte ou por voo consiga alcançar, apresentam as condições favoráveis à sua reprodução e subsequente implementação.

A Europa apresenta uma forte sazonalidade para potenciais epidemias de Dengue e é expectado que aumente esse potencial se se mantiverem as alterações climáticas que atualmente assolam todos os países.

Neste momento há países na Europa, incluindo Portugal, onde o mosquito *Ae. albopictus* já se estabeleceu. Existe por isso uma preocupação fundamentada, pois no passado aconteceram surtos de Dengue devido a este fator, com o surto na Madeira em 2012, e nada salvaguarda que não aconteça novamente.

As políticas de prevenção, para evitar a disseminação de Dengue ou outros *Flavivírus*, são fundamentais quer para quem vai para zonas onde o vírus é endémico, quer para quem habita em locais onde os mosquitos *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus* estão presentes, atuando no controlo da população de vetores e na prevenção da picada.

A procura por um combate ao Dengue mais eficaz e duradouro já decorre há várias décadas, mas devido à especificidade do vírus, só recentemente foi desenvolvida uma vacina. A utilização da vacina aprovada pela OMS é permitida apenas no México, Brasil e Filipinas, países onde os casos de Dengue têm elevado impacto na saúde pública, com inúmeros casos registados anualmente, sendo que muitos não são contabilizados, uma vez que os sintomas são ligeiros ou facilmente confundidos com outra virose, como por exemplo Gripe, e os doentes não recorrem aos cuidados de saúde.

A vacina existente apresenta, contudo, vários problemas. É indicada apenas na faixa etária compreendida entre os 9-45 anos, não abrangendo crianças, sendo estas as mais afetadas. Requer a administração de 3 doses por um período de 12 meses, o que nem sempre é possível nos turistas. E existe a possibilidade de levar ao desenvolvimento da Dengue nas suas formas mais exacerbadas em indivíduos seronegativos.

A nível farmacológico, até ao momento, não existe nenhum fármaco para o tratamento de Dengue. Contudo existe pesquisa em desenvolvimento, e aguarda-se que o mais breve possível, essa lacuna seja colmatada.

A vigilância nacional e transfronteiriça, por forma a monitorizar este e outros vetores patogénicos para o Homem, permite a implementação atempada de medidas preventivas.

Em Portugal Continental, através do programa REVIVE, em 2017, foi detetada em julho a presença de *Ae. albopictus* no Algarve e no Norte do país em setembro.

Apenas a presença do vetor não desencadeia surtos de Dengue, contudo é o fator primordial. Todos os anos acontecem alguns casos de Dengue em Portugal Continental importados de áreas endémicas. Havendo o estabelecimento do mosquito, este pode entrar em contacto com o vírus através de um indivíduo infetado, e desta forma desencadear um surto.

Assim, existe o perigo de para além da população da Ilha da Madeira, também a de Portugal Continental ser afetada. Felizmente, até ao momento, os fatores ainda não se alinharam para proporcionar esse evento com potencial impacto na saúde pública.

## Capítulo VI - Bibliografia:

- Almeida, A., Gonçalves, Y., Novo, M., *et al.* (2007). Vector monitoring of *Aedes aegypti* in the Autonomous Region of Madeira, Portugal. *Euro surveill*, 12, pp.
- Bouزيد, M., Colón-González, F. J., Lung, T., *et al.* (2014). Climate change and the emergence of vector-borne diseases in Europe: case study of dengue fever. *BMC Public Health*, 14, pp. 781.
- Brooker, G. F., Butel, J. S. e Morse, S. A. (2005). Doenças virais transmitidas por artrópodes e roedores. In: Jawetz, M. E. a. S. (Ed.) *Microbiologia Médica*. 22 ed. Rio de Janeiro, Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil Ltda. pp. 411-426.
- Burke, D. S. e Monath, T. P. (2001). Flaviviruses. In: Knipe, D. M. e Howley, P. M. (Eds.) *Virology*. USA, LYPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. pp. 1081-1089.
- Cabarcas-Montalvo, M., Maldonado-Rojas, W., Montes-Grajales, D., *et al.* (2016). Discovery of antiviral molecules for dengue: In silico search and biological evaluation. *Eur J Med Chem*, 110, pp. 87-97.
- Cambournac, C. d. E. d. V. e. D. I. D. F. (2017). *REVIVE 2016 - Culicídeos e Ixodídeos: Rede de Vigilância de Vetores*, Lisboa.
- CDC. 2017. *DENV Replication* [Em linha]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/cem/DENV%20Replication\\_F.pdf](https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/cem/DENV%20Replication_F.pdf) [Consultado em: 12/10/2017].
- César, C. V. d. S. C., Clementino, C. F. L., Malheiro, D. R., *et al.* (2016). Aspectos Epidemiológicos Da Dengue Associados Ao Índice Pluviométrico, Saneamento Básico E Drenagem Em Juazeiro Do Norte. *Revista E-Ciência*, 4, pp.
- DGS. 2013. *Dengue na Ilha da Madeira - situação em 01 de Setembro de 2013* [Em linha]. [Consultado em: 11/10/2017].
- DGS (2016). *Estratégia: Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores*, DGS.
- DGS. 2017. *Febre de Dengue* [Em linha]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/saude-publica1/febre-de-dengue.aspx> [Consultado em: 11/10/2017].
- Ebi, K. L. e Nealon, J. (2016). Dengue in a changing climate. *Environ Res*, 151, pp. 115-123.
- ECDC. 2016. *Aedes aegypti - Factsheet for experts* [Em linha]. [Consultado em: 11/10/2017].
- ECDC (2018a). Annual Epidemiological Report for 2015, Dengue fever. Stockholm, pp.
- ECDC. 2018b. *Dengue outbreak in Madeira (2012-13)* [Em linha]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/threats-and-outbreaks/madeira-outbreak-2012> [Consultado em: 03/02/2018].

- ECDC. 2018c. *Dengue outbreak in Reunion, France* [Em linha]. Disponível em: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/09-04-2018-RRA-Dengue-France\\_0.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/09-04-2018-RRA-Dengue-France_0.pdf) [Consultado em: 14/07/2018].
- ECDC. 2018d. *Factsheet about dengue fever* [Em linha]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts/factsheet> [Consultado em: 11/10/2017].
- Esteves, B. e Parreira, R. (2014). *Togavírus e Flavivírus*. In: Barroso, H. E. A. (Ed.) *Microbiologia Médica*. Lisboa, Portugal, LIDEL. pp. 182-198.
- Flint, S. J. e. a. (2009a). Immune Defenses. In: Flint, S. J. E. A. (Ed.) *Principles of Virology*. Third Edition ed. Washington DC, USA, American Society for Microbiology. pp. 123-124.
- Flint, S. J. e. a. (2009b). *Infection of Populations*. In: Flint, S. J. E. A. (Ed.) *Principles of Virology*. Third ed. Washington DC, USA, American Society for Microbiology. pp. 36-37.
- Gage, K. L., Burkot, T. R., Eisen, R. J., et al. (2008). Climate and vectorborne diseases. *Am J Prev Med*, 35, pp. 436-50.
- Gloria-Soria, A., Armstrong, P. M., Powell, J. R., et al. (2017). Infection rate of *Aedes aegypti* mosquitoes with dengue virus depends on the interaction between temperature and mosquito genotype. *Proc Biol Sci*, 284, pp.
- Golding, N., Wilson, A. L., Moyes, C. L., et al. (2015). Integrating vector control across diseases. *BMC Med*, 13, pp. 249.
- Guy, B. e Jackson, N. (2016). Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV-induced protection. *Nat Rev Microbiol*, 14, pp. 45-54.
- IASAUDE. 2018a. *Dengue* [Em linha]. Disponível em: <http://doc.iasaude.pt/mosquito/index.php/doencas/dengue> [Consultado em: 30/01/2018].
- IASAUDE. 2018b. *Mosquito na Ilha da Madeira* [Em linha]. Disponível em: <http://doc.iasaude.pt/mosquito/index.php/mosquito/mosquito-na-ilha-da-madeira> [Consultado em: 30/01/2018].
- IHMT. 2017. *Dengue* [Em linha]. Disponível em: <http://www.ihmt.unl.pt/glossary/dengue/> [Consultado em: 11/10/2017].
- INE. 2017. *Casos notificados de doenças de declaração obrigatória (Série 2015 - N.º) por Local de residência (NUTS - 2013), Sexo e Doenças de declaração obrigatória; Anual* [Em linha]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0009106&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0009106&contexto=bd&selTab=tab2) [Consultado em: 09/10/2017].
- INSA. 2012. *Febre de Dengue na Madeira, Diagnóstico Laboratorial* [Em linha]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/febre-de-dengue-na-madeira-diagnostico-laboratorial/> [Consultado em: 23/10/2017].
- INSA. 2017a. *Instituto Ricardo Jorge identifica pela primeira vez em Portugal espécie de mosquito *Aedes albopictus** [Em linha]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/pt/actualidade/comunicacao/2017/08/23/instituto-ricardo-jorge-identifica-pela-primeira-vez-em-portugal-especie-de-mosquito-aedes-albopictus>

[saude.pt/instituto-ricardo-jorge-identifica-pela-primeira-vez-em-portugal-especie-de-mosquito-aedes-albopictus/](http://saude.pt/instituto-ricardo-jorge-identifica-pela-primeira-vez-em-portugal-especie-de-mosquito-aedes-albopictus/) [Consultado em: 23/10/2017].

INSA. 2017b. *Rede de Vigilância de Vetores / REVIVE* [Em linha]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/revive-rede-de-vigilancia-de-vetores/> [Consultado em: 23/10/2017].

Kirkpatrick, B. D., Whitehead, S. S., Pierce, K. K., *et al.* (2016). The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in human challenge model. *Sci Transl Med*, 8, pp. 330-336.

Lim, S. K., Lee, Y. S., Namkung, S., *et al.* (2016). Prospects for dengue vaccines for travelers. *Clin Exp Vaccine Res*, 5, pp. 89-100.

Lindenbach, B. D. e Rice, C. M. (2001). Flaviviridae: The Viruses and Their Rplication. *In: Knipe, D. M. e Howley, P. M. (Eds.) Virology*. USA, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. pp. 991-1004.

Liu-Helmersson, J., Quam, M., Wilder-Smith, A., *et al.* (2016). Climate Change and Aedes Vectors: 21st Century Projections for Dengue Transmission in Europe. *EBioMedicine*, 7, pp. 267-77.

Marabuto, E. e Rebelo, M. T. (2017). The Asian tiger mosquito, *Aedes albopictus* (Skuse, 1894), a vector of dengue, chikungunya and zika, reaches Portugal. pp.

Medlock, J. M. e Leach, S. A. (2015). Effect of climate change on vector-borne disease risk in the UK. *The Lancet Infectious Diseases*, 15, pp. 721-730.

NIH. 2015. *Dengue Fever Prevention* [Em linha]. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/dengue-prevention> [Consultado em: 04/12/2017].

NIH. 2017. *NIH Begins Study of Vaccine to Protect Against Mosquito-Borne Diseases* [Em linha]. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-study-vaccine-protect-against-mosquito-borne-diseases> [Consultado em: 04/12/2017].

Paixão, S. e Moreira, F. (2017). Vigilância e prevenção de vetores culicídeos - o caso Português *Millenium*, 2, pp. 53-57.

PASTEUR, S. (2016). *DENGVAXIA - Modelo de Bula*, Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Pereira, J. M. A. (2014). Mecanismos de patogénese viral. *In: Barroso, H. E. A. (Ed.) Microbiologia Médica*. Lisboa, Portugal, LIDEL. pp. 1-16.

Prince, H. E., Yeh, C. e Lape-Nixon, M. (2011). Utility of IgM/IgG ratio and IgG avidity for distinguishing primary and secondary dengue virus infections using sera collected more than 30 days after disease onset. *Clin Vaccine Immunol*, 18, pp. 1951-6.

Seixas, G., Salgueiro, P., Silva, A. C., *et al.* (2013). *Aedes aegypti* on Madeira Island (Portugal): genetic variation of a recently introduced dengue vector. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 108 Suppl 1, pp. 3-10.

- Semenza, J. C. e Menne, B. (2009). Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis*, 9, pp. 365-75.
- Taveira, N., Borrego, P. e Gomes, P. (2014). Agentes antivirais *In: Barroso, H. E. A. (Ed.) Microbiologia Médica*. Lisboa, Portugal, LIDEL. pp. 17-28.
- Thisyakorn, U. e Thisyakorn, C. (2014). Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines*, 2, pp. 3-9.
- WHO (1997a). General considerations. *In: Who (Ed.) Dengue haemorrhagic fever : Diagnosis, treatment, prevention and control*. Second ed. Geneva, WHO. pp.
- WHO (1997b). Laboratory diagnosis. *In: Who (Ed.) Dengue haemorrhagic fever : Diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva, WHO. pp.
- WHO (2016). Dengue vaccine: WHO position paper - July 2016. 91, pp. 349-364.
- WHO. 2017a. *Dengue and severe dengue* [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> [Consultado em: 10/10/2017].
- WHO. 2017b. *Dengue vaccine research* [Em linha]. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/research/development/dengue\\_vaccines/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/) [Consultado em: 10/10/2017].
- WHO. 2017c. *Mosquito-borne diseases* [Em linha]. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/vector\\_ecology/mosquito-borne-diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/mosquito-borne-diseases/en/) [Consultado em: 10/10/2017].
- WHO. 2017d. *Updated Questions and Answers related to information presented in the Sanofi Pasteur press release on 30 November 2017 with regards to the dengue vaccine Dengvaxia* [Em linha]. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q\\_and\\_a\\_dengue\\_vaccine\\_dengvaxia/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/) [Consultado em: 04/12/2017].
- Wiwanitkit, V. (2010). Dengue fever: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 8, pp. 841-845.