

IMPACTO DA DENGUE NA SAÚDE PÚBLICA: EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISSÃO E AVANÇOS NA VACINAÇÃO

Danielle de Freitas Bezerra¹;

Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Orcid: 0000-0003-0120-3021

Guilherme Araújo dos Santos²;

Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Orcid: 0000-0003-0413-3057

Jonathan Elias Rodrigues Martins³;

Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Orcid: 0000-0003-2000-3068

José Ednésio da Cruz Freire⁴;

Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Orcid: 0000-0002-0660-0459

Jannison Karlly Cavalcante Ribeiro⁵;

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – Hemoce, Fortaleza, CE, Brasil

Orcid: 0000-0002-3372-9303

Vânia Marilande Ceccatto⁶.

Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Orcid: 0000-0003-4839-4400

RESUMO: A dengue é uma infecção causada pelo Vírus da Dengue (DENV), ela ocorre em cerca de 129 países, especialmente em áreas tropicais e subtropicais. Com quatro sorotipos distintos (DENV₁₋₄), a doença pode variar desde a dengue clássica até formas graves como dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue. De acordo com a OMS, o número de casos de dengue nas Américas cresceu significativamente nas últimas

décadas, alcançando o maior registro em 2023, com o Brasil sendo o mais afetado. O vírus é transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, além de poder ser transmitido por outros vetores ou por via vertical, transplantes de órgãos e transfusões de sangue. A estrutura do DENV possui um genoma de RNA positivo que pode variar de maneira significativa entre os sorotipos, assim, o desenvolvimento de vacinas é complexo devido à necessidade de imunidade contra todos os sorotipos. Atualmente, duas vacinas se destacam, a CYD-TDV, mais eficaz em indivíduos previamente expostos ao DENV e TAK-003, que mostrou eficácia em indivíduos soronegativos e soropositivos. A escolha da vacina depende do perfil populacional e da prevalência dos sorotipos na região. Esse capítulo visa fornecer uma visão abrangente sobre a dengue, uma infecção viral causada pelo vírus DENV.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia da Dengue. Transmissão Viral. Vacinas contra Dengue.

IMPACT OF DENGUE ON PUBLIC HEALTH: EPIDEMIOLOGY, TRANSMISSION, AND ADVANCES IN VACCINATION

ABSTRACT: Dengue is an infection caused by the Dengue Virus (DENV), occurring in around 129 countries, particularly in tropical and subtropical areas. With four distinct serotypes (DENV₁₋₄), the disease can range from classic dengue to severe forms such as dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. According to the WHO, the number of dengue cases in the Americas has increased significantly in recent decades, reaching the highest record in 2023, with Brazil being the most affected. The virus is primarily transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito but can also be transmitted by other vectors or through vertical transmission, organ transplants, and blood transfusions. The structure of DENV has a positive RNA genome that can vary significantly among the serotypes, making vaccine development complex due to the need for immunity against all serotypes. Currently, two vaccines stand out: CYD-TDV (Dengvaxia), more effective in individuals previously exposed to DENV, and TAK-003 (Qdenga), which has shown efficacy in both seronegative and seropositive individuals. The choice of vaccine depends on the population profile and the prevalence of serotypes in the region. This chapter aims to provide a comprehensive overview of dengue, a viral infection caused by the DENV virus.

KEY-WORDS: Dengue Epidemiology. Viral Transmission. Dengue Vaccines.

INTRODUÇÃO

O vírus da dengue (DENV) é responsável por causar infecção em seres humanos em cerca de 129 países, o que tem representado uma grande preocupação de saúde pública nas últimas décadas. A dengue, doença associada ao DENV, foi categorizada como uma doença tropical negligenciada em regiões tropicais e subtropicais, principalmente em áreas

urbanas e semiurbanas (Hotez et al., 2009). As epidemias de DENV ocorrem anualmente em continentes como as Américas, Ásia, África e Austrália (Nanaware et al., 2021).

A dengue é uma infecção viral sistêmica causada pelo DENV que apresenta quatro sorotipos distintos denominados DENV₁, DENV₂, DENV₃ e DENV₄ (Mustafa et al., 2015). Os sorotipos possuem vários subtipos, ou genótipos, baseados em diversas alterações no genoma, mas podem compartilhar até 65% de semelhanças. A variabilidade no DENV pode levar a uma ampla gama de manifestações clínicas, que podem se apresentar na sua forma de evolução benigna, denominada “Dengue Clássica”, ou evoluir para manifestações com maior gravidade, com risco de óbito, como a “Dengue Hemorrágica” e a “Síndrome do Choque de Dengue” (Nanaware et al., 2021). A infecção com um sorotipo seguida por outra infecção com outro sorotipo aumenta o risco da manifestação da dengue com maior gravidade e, conseqüentemente, aumenta o risco de óbito do paciente (WHO 2024).

Recentemente, surgiu uma nova denominação para um quadro relacionado à infecção por DENV, chamada “Dengue com complicações”, que é a denominação para uma forma grave da doença que pode levar à morte, porém não apresenta quadro hemorrágico como nas formas graves já conhecidas da infecção (Nanaware et al., 2021). É importante ressaltar que cada sorotipo do DENV oferece imunidade permanente contra reinfecção, mas produz apenas imunidade temporária e parcial contra outros sorotipos. Assim, é possível observar reinfecções em pacientes expostos a outro sorotipo (Wahala e de Silva, 2011).

Epidemiologia

De acordo com a OMS (2024), cerca de 500 milhões de pessoas nas Américas estão em risco de contrair DENV. O número de casos na região aumentou significativamente nas últimas quatro décadas, passando de 1,5 milhão durante a década de 1980 para 16,2 milhões na década de 2010-2019. O pico de casos ocorreu em 2023, com 4.565.911 casos registrados, dos quais 7.653 (0,17%) foram graves e resultaram em 2.340 óbitos. Em 2024, houve 673.267 casos registrados, incluindo 700 casos graves e 102 óbitos. Esses números representam um aumento de 157% em comparação com o mesmo período de 2023 e um aumento de 225% em relação à média dos últimos 5 anos (OMS, 2024).

Durante décadas, o Brasil tem sido o país com o maior número de casos de dengue relatados anualmente nas Américas (Honório et al., 2009; Vargas; Ferreira; Corgozinho, 2009). Um estudo realizado em 2012 em regiões hiperendêmicas para dengue, com altas taxas de exposição prévia resultando em imunidade parcial para alguns sorotipos, revelou que a transmissão por transfusão ocorre em pelo menos um terço dos hemocomponentes positivos para RNA. O estudo também indicou que aproximadamente 1% a 2% das doações podem ser positivas para RNA, e entre 0,3% e 0,6% de todas as transfusões podem transmitir dengue durante períodos epidêmicos (Sabino et al., 2016).

Ciclo de transmissão e replicação do vírus da dengue

O DENV é transmitido por mosquitos fêmeas das espécies *Aedes aegypti* e *A. albopictus*, embora a transmissão por este último seja em menor proporção. Mosquitos dessas espécies picam humanos infectados durante sua fase virêmica, e após um período de incubação de 7 a 14 dias, tornam-se capazes de transmitir o vírus através da alimentação sanguínea. Esses mosquitos também são responsáveis por transmitir outras cepas virais, incluindo chikungunya e zika. A dengue está amplamente distribuída ao longo dos trópicos, com variações locais de risco influenciadas pela precipitação, temperatura e rápida urbanização não planejada. Nas Américas, o principal vetor da dengue é o mosquito *A. aegypti*, que está amplamente distribuído por todo o território (Pozzetto et al., 2015).

A picada de mosquito não é a única forma de transmissão do DENV. Ele também pode ser adquirido acidentalmente por transmissão vertical, especialmente em mulheres grávidas, através da placenta (Pouliot et al., 2010), durante o processo de transplante de órgãos (Tan et al., 2005; Rigau-Pérez & Laufer, 2006), após ferimento por picada de agulha (Chen & Wilson, 2005) e, como evidenciado a seguir, por transfusão de hemoderivados.

Dengue transmitida por transfusão

A transmissão do DENV ocorre por meio da transfusão de hemocomponentes de doadores de sangue infectados e assintomáticos para os receptores. O vírus pode permanecer por cerca de uma semana no sangue de pacientes infectados. As primeiras publicações sobre o risco de transmissão do DENV por meio de transfusões surgiram em 2008. Os anticorpos anti-DENV não neutralizantes, presentes no sangue dos doadores, aumentam o risco do desenvolvimento de dengue grave nos receptores de sangue após a infecção por outro sorotipo de DENV dentro de seis meses após a transfusão, um fenômeno conhecido como aumento dependente de anticorpos (ROY,, Memmi, & Garraud, 2015).

Atualmente, diversas organizações internacionais implementaram ferramentas para avaliar o risco de transmissão de agentes infecciosos por meio de transfusão sanguínea. Em 2009, várias agências, como o Comitê de Doenças Transfusionais da AABB, em colaboração com membros da Food and Drug Administration (FDA) e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), elaboraram diretrizes para facilitar a identificação de agentes infecciosos que representam um risco real ou potencial para a segurança transfusional. Dos 68 agentes infecciosos classificados de acordo com seu perfil epidemiológico, o DENV foi categorizado como de maior risco (Hollinger et al., 2009; Giménez-Richarte et al., 2022).

Em uma revisão sistemática publicada em 2022 sobre arboviroses transmitidas por transfusão, foi constatado que 50% dos casos de transmissão do vírus da dengue relacionados à transfusão ocorreram no Brasil. Os concentrados de hemácias foram os hemocomponentes mais frequentemente associados às transmissões. Entre os receptores, 61,1% relataram sintomas após a transfusão; no entanto, nenhum dos casos relatados foi

fatal. O sorotipo DENV₄ esteve envolvido em 38,9% dos relatos (Giménez-Richarte et al., 2022). Na tentativa de oferecer maior segurança transfusional, algumas medidas, como a exclusão de doadores que apresentam sintomas, acabam sendo limitadas devido à alta taxa de infecções assintomáticas. A medida mais eficaz é a realização de testes de ácido nucleico (NAT) na triagem de doadores. No entanto, os testes NAT não são impecáveis, uma vez que podem não detectar doadores com viremia muito baixa (Hayes et al., 2020). Portanto, a estratégia mais promissora é a implementação de técnicas que busquem a inativação desses patógenos nos componentes sanguíneos.

Detalhes estruturais do vírus da dengue

O DENV é um vírus pequeno, envelopado e de formato esférico, caracterizado por uma superfície relativamente lisa, com 50 nm de diâmetro (Figura 1). Seu genoma é constituído por uma única fita de RNA de polaridade positiva, envelopado por um nucleocapsídeo icosaédrico, coberto por uma bicamada lipídica na qual estão ancoradas três proteínas estruturais: o capsídeo (C), a membrana (M) ou um precursor de membrana (PrM), e o envelope (E), além de sete proteínas não estruturais (NS₁, NS_{2A}, NS_{2B}, NS₃, NS_{4A}, NS_{4B} e NS₅). O genoma tem aproximadamente 11 kb, com um núcleo interno no nucleocapsídeo (Kuhn et al., 2002).

A transição da morfologia imatura para a madura é estimulada por mudanças conformacionais na proteína E. Esses estados infecciosos e não infecciosos do vírus da dengue dependem de alterações estruturais das proteínas M e E em diferentes níveis de pH ambiental (Modis et al., 2004). Após a maturação, o peptídeo Pr é liberado da proteína E no espaço extracelular, adquirindo propriedades consideradas infecciosas (Roy; Bhattacharjee, 2021). Sobre as estruturas moleculares das proteínas não estruturais (NS₁, NS_{2A}, NS_{2B}, NS₃, NS_{4A}, NS_{4B} e NS₅), há poucas informações disponíveis. Elas desempenham uma variedade de funções que vão desde a replicação do RNA viral, a morfogênese das partículas virais, a indução de rearranjos de membrana até o desenvolvimento das partículas virais e a modulação da resposta imunológica do hospedeiro (Martín-Acebes e Saiz, 2012). Essas proteínas possuem diversas atividades enzimáticas que estão sendo estudadas devido aos seus diversos papéis no ciclo infeccioso (Harapan et al., 2020; Murugesan et al., 2020).

Figura 1 – Detalhe morfoestrutural do DENV.

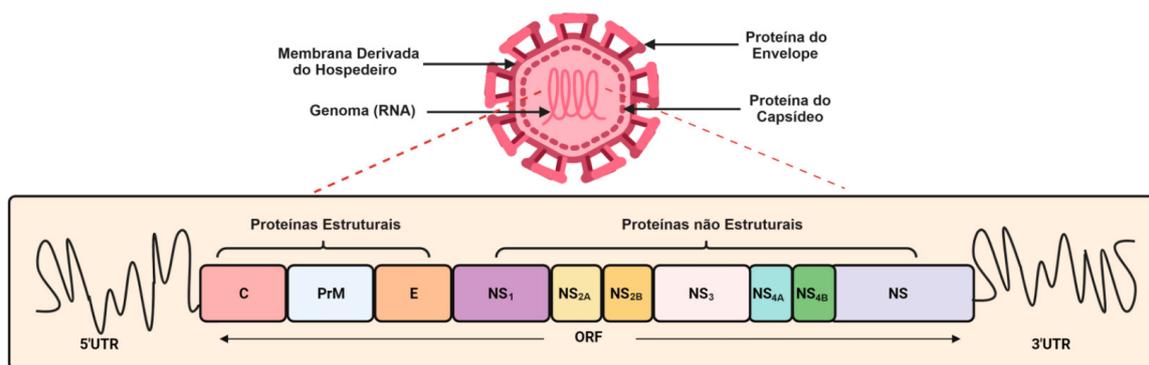


Figura 1. O vírus da dengue (DENV) é pequeno, esférico e envelopado, com 50 nm de diâmetro, o genoma é uma fita simples de RNA positivo, envolto por um nucleocapsídeo icosaédrico e uma bicamada lipídica, contendo três proteínas estruturais (C, M, E) e sete (NS₁, NS_{2A}, NS_{2B}, NS₃, NS_{4A}, NS_{4B} e NS₅) proteínas não estruturais.

Principais vacinas contra o DENV no Brasil

A dengue é uma doença causada por quatro sorotipos diferentes (DENV₁, DENV₂, DENV₃ e DENV₄), o que implica que o desenvolvimento de uma vacina eficaz requer a capacidade de promover imunidade contra todos eles. No entanto, a criação de uma vacina desse tipo é desafiadora, pois a infecção por um sorotipo proporciona imunidade de longo prazo homotípica contra esse mesmo sorotipo, mas apenas imunidade de curto prazo heterotípica contra os outros. Portanto, a exposição a uma única cepa não garante imunidade eficaz contra a doença (Halstead, 1970). No Brasil, já existem vacinas em desenvolvimento e algumas aprovadas para imunização da população. Essas vacinas utilizam estratégias que visam imunizar contra todos os sorotipos da dengue.

Uma das principais vacinas contra a dengue aprovadas no Brasil e em outros países é a Dengvaxia (CYD-TDV), cujo nome em inglês significa *Chimeric Yellow Fever-dengue Tetravalent Dengue Vaccine*. Esta vacina é quimérica, utilizando a cepa 17D do vírus da febre amarela, que, assim como o vírus da dengue, pertence ao gênero Flavivírus. A CYD-TDV incorpora genes estruturais de pré-membrana (prM) e envelope (E) dos quatro sorotipos de DENV, permitindo que esses genes sejam expressos nas células do hospedeiro para sensibilizar o sistema imunológico (Havenar-Daughton et al., 2020). De acordo com Rosa, Cunha e Medronho (2019), a vacina CYD-TDV apresentou uma eficácia global de 60%. Em indivíduos soropositivos com 9 anos ou mais, a vacina demonstrou alta eficácia de 80,5% a 82,0% após as duas primeiras doses e uma eficácia ligeiramente menor de 75,2% após a terceira dose. Para crianças soropositivas com menos de 9 anos, a eficácia variou entre 48,5% e 68,3%. A vacina mostrou pouca ou nenhuma eficácia em participantes soronegativos, independentemente da idade.

De acordo com a OMS, a vacina CYD-TDV é recomendada principalmente para indivíduos que já foram expostos ao vírus da dengue, especialmente em regiões onde a doença é endêmica. Isso se deve ao fenômeno conhecido como ADE, do inglês *Antibody-Dependent Enhancement*. Esse processo ocorre quando os anticorpos produzidos durante uma infecção anterior por um patógeno semelhante atuam de maneira inadequada. Na dengue, a infecção inicial por um sorotipo do vírus resulta na produção de anticorpos. No entanto, se houver uma segunda infecção por um sorotipo diferente, o organismo pode tentar usar os anticorpos da primeira infecção para combater o novo sorotipo. Apesar das semelhanças entre os sorotipos do vírus, esses anticorpos podem se ligar ao novo vírus, mas não conseguem neutralizá-lo eficientemente.

Essa ligação ineficaz permite que o complexo vírus-anticorpo interaja com os receptores Fc nas células fagocitárias, como os macrófagos, facilitando a entrada do vírus nessas células. Uma vez dentro dos macrófagos, o vírus permanece ativo e se replica, o que pode resultar em uma infecção mais grave e aumentar o risco de desenvolver formas severas da doença, como a dengue hemorrágica. A interação com os receptores Fc é um mecanismo que contribui para a ADE, resultando em uma resposta imune que favorece a progressão da doença em vez de oferecer proteção (Wilder-Smith et al., 2019).

Uma outra vacina que também está aprovada no Brasil é a TAK-003 (Qdenga), uma vacina tetravalente, quimérica. Ela é derivada de uma cepa do DENV₂ com uma mutação na proteína não estrutural 3, que atenua o vírus da vacina original DENV₂-PDK-53 (Dengue *Virus serotype 2, Passage Dengue Karmin cell line 53 times*). Esta vacina possui três vírus quiméricos que incluem os genes da pré-membrana e envelope do DENV₁, DENV₃ e DENV₄, os quais foram clonados na estrutura atenuada do DENV₂. A eficácia geral da vacina TAK-003 foi de 62%, com uma eficácia de 83,6% na prevenção de casos graves que necessitaram de hospitalização. Em indivíduos soronegativos, a vacina demonstrou uma eficácia de 54,3% contra a dengue e de 77,1% contra casos graves. Para indivíduos soropositivos, a eficácia foi de 65,0% contra a dengue e de 86,0% contra casos graves. No terceiro ano após a imunização, a eficácia contra a dengue diminuiu para 44,7%, mas manteve-se alta (70,8%) na prevenção de casos graves. A vacina TAK-003 é administrada em duas doses, com um intervalo de três meses entre elas (Rivera et al., 2022).

Comparação entre as vacinas CYD-TDV e TAK-003

Ambas as vacinas têm suas peculiaridades, com a CYD-TDV mostrando uma eficácia robusta em crianças soropositivas e necessitando de mais estudos em crianças mais jovens, enquanto a TAK-003 demonstra um potencial promissor em populações soronegativas e precisa de mais estudos de longo prazo para confirmar sua eficácia e segurança. A escolha entre as duas pode depender do perfil da população-alvo e da prevalência da soropositividade para dengue na região. Em suma, a escolha entre TAK-003 e CYD-TDV pode depender da prevalência dos sorotipos de DENV em uma determinada região e das

necessidades específicas de imunização da população-alvo.

Tabela 1 - Comparação entre as vacinas CYD-TDV e TAK-003.

	CYD-TDV	TAK-003
Eficácia em diferentes populações	Eficaz contra doenças graves em crianças soropositivas com mais de nove anos.	Eficaz mesmo em crianças soronegativas.
Proteção em diferentes faixas etárias	Eficaz em crianças de seis a oito anos.	Promissora alternativa ao CYD-TDV.
Eficácia específica contra sorotipos	Uma ou três doses suficientes para proteção.	Pode proporcionar uma resposta imunológica robusta contra o sorotipo 2.
Eficácia e licenciamento	Primeira vacina contra a dengue licenciada.	Vacina viva atenuada, potencial para induzir resposta imunológica forte e duradoura.
Proteção contra múltiplos sorotipos	Oferece proteção contra todos os quatro sorotipos do vírus da dengue.	Alta eficácia contra o sorotipo DENV ₂ .
Composição abrangente		Inclui proteína do capsídeo e todas as sete proteínas não estruturais do DENV ₂ .
Resposta imunológica		Melhora a resposta das células-T CD8+.
Eficácia dependente de condições específicas	Maior eficácia em crianças soropositivas.	Estudos com tempo de seguimento limitados.
Necessidade de estudos	Mais estudos necessários para confirmar eficácia e segurança em crianças mais jovens.	Necessidade de mais estudos para confirmar eficácia e segurança a longo prazo.
Eficácia dependente de exposição prévia	Baixos níveis iniciais e títulos decrescentes podem estar associados a doenças graves em populações nunca vacinadas.	Pode não ser completamente eficaz em indivíduos sem exposição prévia à dengue.
Limitações na composição e no desenvolvimento	Não inclui proteínas não estruturais da dengue.	Necessidade de mais estudos para confirmar eficácia e segurança em diferentes populações e faixas etárias.
Eficácia variável entre diferentes sorotipos	Pode não ser tão eficaz em indivíduos sem exposição prévia.	Menor eficácia contra o sorotipo DENV ₄ .
Desafios na formulação	Controvérsias sobre segurança e eficácia em indivíduos soronegativos.	Resposta imunológica desequilibrada entre diferentes sorotipos.
Eficácia reduzida contra certos sorotipos	Menor eficácia contra o sorotipo DENV ₂ .	
Competição entre componentes da vacina	Competição entre vírus quiméricos pode afetar a geração equilibrada de anticorpos.	

DJDFONTE: (Foucambert *et al.*, 2022; Wilder-Smith, 2020; Hou; Ye; Chen, 2022).

CONCLUSÃO

A dengue é uma preocupação significativa de saúde pública, afetando 129 países, principalmente em regiões tropicais e subtropicais. Com quatro sorotipos distintos do vírus, a infecção pode variar de formas leves a graves, aumentando o risco de complicações e óbitos, especialmente em reinfecções. A transmissão ocorre predominantemente por mosquitos *Aedes aegypti*, mas também pode ocorrer por transfusões de sangue e outras vias. Medidas de prevenção incluem o controle de vetores e a triagem rigorosa de doadores de sangue. No Brasil, vacinas como a Dengvaxia (CYD-TDV) e TAK-003 (Qdenga) oferecem proteção contra os quatro sorotipos, mas sua eficácia varia conforme a soropositividade e a faixa etária. A continuidade da pesquisa é essencial para aprimorar a segurança e a eficácia das vacinas, mitigando o impacto da dengue na saúde pública global.

REFERÊNCIAS

- Chen, L. H.; Wilson, M. E. Nosocomial dengue by mucocutaneous transmission. *Emerging Infectious Diseases*, v. 11, n. 5, p. 775, 2005.
- Foucambert, P. et al. Efficacy of dengue vaccines in the prevention of severe dengue in children: a systematic review. *Cureus*, v. 14, n. 9, 2022.
- Giménez-Richarte, Á. et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, n. 10, p. e0010843, 2022.
- HALSTEAD, SB2591710. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *The Yale journal of biology and medicine*, v. 42, n. 5, p. 350, 1970.
- Harapan, H. et al. Dengue: a minireview. *Viruses*, v. 12, n. 8, p. 829, 2020.
- Havenar-Daughton, C. et al. Normal human lymph node T follicular helper cells and germinal center B cells accessed via fine needle aspirations. *Journal of immunological methods*, v. 479, p. 112746, 2020.
- Hayes, C. et al. Probable transfusion transmission of West Nile virus from an apheresis platelet that screened non-reactive by individual donor-nucleic acid testing. *Transfusion*, v. 60, n. 2, p. 424-429, 2020.
- Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzel PS, Gregory KR, et al. Agentes de doenças infecciosas emergentes e sua ameaça potencial à segurança da transfusão. *Transfusão*. v. 49, Suppl 2, p. 1S–29S, 2009.
- Honório, N. A. et al. Spatial evaluation and modeling of dengue seroprevalence and vector density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 3, n. 11, p. e545, 2009.
- Hotez, P. J. et al. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *The Lancet*, v. 373, n. 9674, p. 1570-1575, 2009.

- Hou, J.; Ye, W.; Chen, J. Current development and challenges of tetravalent live-attenuated dengue vaccines. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 840104, 2022.
- Kuhn, R. J. et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, v. 108, n. 5, p. 717-725, 2002.
- Martín-Acebes, M. A. et al. West Nile virus replication requires fatty acid synthesis but is independent on phosphatidylinositol-4-phosphate lipids. *PloS one*, v. 6, n. 9, p. e24970, 2011.
- Medronho, R. Efficacy, immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children aged 2–17 years: systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, v. 9, n. 3, p. e019368, 2019.
- Murugesan, A.; Manoharan, M. Dengue virus. In: Emerging and reemerging viral pathogens. *Academic Press*, 2020. p. 281-359.
- Mustafa, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Medical journal armed forces India*, v. 71, n. 1, p. 67-70, 2015.
- Nanaware, Nikita et al. Dengue virus infection: a tale of viral exploitations and host responses. *Viruses*, v. 13, n. 10, p. 1967, 2021.
- Pouliot, S. H., et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*, v. 65, n. 2, p. 107-118, 2010.
- Pozzetto, Bruno; MEMMI, Meriam; GARRAUD, Olivier. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat? *World journal of virology*, v. 4, n. 2, p. 113, 2015.
- Rigau-Pérez, J.G.; Laufer, M.K. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992–1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clinical infectious diseases*, v. 42, n. 9, p. 1241-1246, 2006.
- Rivera, L. et al. Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, n. 1, p. 107-117, 2022.
- Rosa, B. R.; Da Cunha, A. J. L. A.; De Andrade Teo, A. et al. Understanding antibody-dependent enhancement in dengue: Are afucosylated IgG1s a concern? *PLoS Pathogens*, v. 19, n. 3, p. e1011223, 2023.
- Roy, S. K.; Bhattacharjee, S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian journal of microbiology*, v. 67, n. 10, p. 687-702, 2021.
- Sabino, E.C. et al. Transfusion-transmitted dengue and associated clinical symptoms during the 2012 epidemic in Brazil. *The Journal of infectious diseases*, v. 213, n. 5, p. 694-702, 2016.
- Tan, F.L.-S.; Loh, D. L.S.K; Prabhakaran, K. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 20, n. 2, p. 447-448, 2005.
- Vargas, J.; Ferreira, O.; Corgozinho, P. Tratamento logístico das ocorrências anuais de

dengue no Rio de Janeiro (1985–2008). *Economia Energia*, v. 12, p. 71, 2009.

Wahala, W. M.P.B; De Silva, A. M. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses*, v. 3, n. 12, p. 2374-2395, 2011.

WHO. Dengue and Severe Dengue; WHO: Geneva, Switzerland, 2024.

Wilder-Smith, A. et al. Dengue. *The Lancet*, v. 393, n. 10169, p. 350-363, 2019.

Wilder-Smith, A.. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. *Current opinion in virology*, v. 43, p. 71-78, 2020.