**Fatores desencadeantes da forma grave da dengue na infecção secundária: uma revisão à luz da literatura**

Gabriela Milhomem Ferreira1\*; Luiz Felipe Castro Vaz Poloniato1; Marcela Ribeiro Goulart1; Nívea Maria Carvalho Coutinho1; Ana Carolina Tocantins Albuquerque2; Marília Karolyne Dias Pires3.
1Universidade de Rio Verde, Curso de Medicina – Aparecida de Goiânia – GO
2Centro Universitário de Anápolis, Curso de Medicina – Anápolis – GO
3Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde da disciplina Medicina Integrada a Saúde Comunitária – Aparecida de Goiânia – GO
\*Autor correspondente: gabimilhomemf@gmail.com

**Introdução:** A dengue é uma arbovirose cujo transmissor é, principalmente, o mosquito *Aedes aegypti*. Estima-se 50 milhões de infectados no mundo anualmente. O vírus da dengue é um arbovírus, do gênero *Flavivirus,* da família *Flaviviridae* e existem quatro subtipos antigenicamente distintos denominados DENV-1, DENV-1, DENV-3 e DENV-4. A ordem crescente de virulência dos sorotipos é: 1, 4, 3 e 2. O quadro clínico consiste em três fases evolutivas: febril, crítica e de recuperação. A maioria dos pacientes passam da fase febril diretamente para de recuperação, entretanto, alguns podem experimentar a fase crítica, cursando com extravasamento plasmático. Nota-se que a forma grave da doença ocorre mais frequentemente em pacientes com história prévia de dengue que se infectam novamente com um sorotipo diferente. **Objetivos:** Identificar fatores relacionados à patogênese da forma grave da dengue na infecção secundária. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa nas bases de dados SciELO e Google Acadêmico. Estão inclusos neste estudo 11 artigos, somente os publicados na íntegra, publicados entre 2016 e 2020, que abordam assuntos específicos de acordo com os descritores: dengue, dengue grave e vírus da dengue. **Resultados:** Na primoinfecção, o sistema imunológico produz anticorpos homólogos neutralizantes contra o sorotipo que teve contato. Esses anticorpos também oferecem imunidade cruzada, porém de curta duração. Portanto, se ocorrer infecção por outro sorotipo, anos após a primoinfecção, esses anticorpos não serão mais capazes de neutralizá-los, sendo caracterizados subneutralizantes. Nota-se na literatura a Teoria de Halstead (TH), em que a ligação de anticorpos heterólogos ao novo sorotipo de vírus da dengue, sem neutralizá-lo, facilita a penetração do vírus nos macrófagos, através de opsonização. Isso aumenta a viremia e gera uma “tempestade” de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6, além de estimular a produção de proteases ativadoras do sistema complemento e de tromboplastina. Linfócitos T auxiliares (LTAs) específicos para o vírus secretam interferon-gama, que age nos macrófagos infectados, potencializando a internalização do vírus e a expressão de moléculas do antígeno leucocitário humano classe 2 em sua membrana, o que ativa mais LTAs, conferindo um mecanismo de retroalimentação positiva. Além disso, lactentes podem herdar anticorpos imunoglobulina G (IgG) antidengue da mãe por via transplacentária, que diminuem progressivamente ao longo dos primeiros 9 meses de vida, por serem passivos, passando a níveis subneutralizantes, desencadando os fenomênos da TH. Foram identificados, também, como desencadeantes da dengue grave na infecção secundária: a DENV-2 secundária a outros sorotipos e resposta imune anterior exacerbada. Além disso, descobriu-se recentemente que a proteína não-estrutural (NS1) do vírus da dengue neutraliza moléculas do glicocálix, aumentando a permeabilidade vascular induzida pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, contrubuindo para manifestações graves da dengue. **Conclusão:** A existência de anticorpos subneutralizantes no sistema imune de pacientes previamente acometidos pela dengue e no de bebês que herdam IgG antidengue da mãe, bem como a presença do antígeno NS1, culminam no quadro de dengue grave, uma vez que estão envolvidos na liberação maciça de fatores pró-inflamatórios, que geram extravasamento plasmático (com consequente hipovolemia e hemoconcentração, o que pode gerar choque circulatório) e trombocitopenia.
**Palavras-chave:** Dengue; Dengue grave; Vírus da dengue.

**REFERÊNCIAS**Correia TC, Flausino VO, Figueiredo LL, Ferreira TVS, Rabelo TV, Coelho TDF, Abreu ACC, Prince KA. Prevalência de dengue clássica e dengue hemorrágica no Brasil, entre 2011 e 2015. REAS [Internet]. 10 Abril 2019 [citado 16 Set 2020]; (22):e753. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/753>

Puerta-Guardo H, Glasner DR, Harris E. Dengue virus NS1 disrupts the endothelial glycocalyx, leading to hyperpermeability. **PLoS pathogens**, v. 12, n. 7, p. e1005738, 2016.

Soo KM, et al. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. **PLoS One**, v. 11, n. 5, p. e0154760, 2016.