

REVISTA DA FACULDADE SUPREMO REDENTOR

ISSN 2764-7056 v. 6, n. 1, p. 32-54, 2026

Revisão de literatura

Infecção cruzada por sorotipos de dengue: implicações imunopatológicas, diagnósticas e terapêuticas

*Cross-infection by dengue serotypes: immunopathological, diagnostic
and therapeutic implications*

André Luís Moraes Fontoura¹, Rafael Avelar de Carvalho Nunes²,
José Carlito do Nascimento Ferreira Júnior³, João Francisco Silva Rodrigues⁴

¹ *Graduando em Farmácia pela Faculdade Supremo Redentor (FACSUR)*

² *Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Supremo Redentor (FACSUR)*

³ *Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Supremo Redentor (FACSUR)*

⁴ *Docente do curso de Farmácia pela Faculdade Supremo Redentor (FACSUR)*

E-mail: aluismoraesf@gmail.com¹; racnunes@gmail.com²; carlitosalvatore11@gmail.com³;
joaofranciscosr@hotmail.com⁴

RESUMO

A infecção cruzada entre os quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV) está associada ao fenômeno de amplificação dependente de anticorpos (ADE), relacionado ao agravamento clínico da doença e aos desafios diagnósticos e vacinais. Este estudo teve como objetivo analisar as implicações epidemiológicas, imunopatológicas, diagnósticas e terapêuticas das infecções cruzadas por sorotipos de dengue. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases PubMed, Lilacs, Springer e SciELO, abrangendo publicações entre 2020 e 2025. Foram incluídos estudos relacionados ao ADE, reatividade cruzada,

antivirais e vacinas contra dengue. Os resultados demonstraram ampla variabilidade da soroprevalência do DENV, ocorrência de coinfeções e relevância do ADE na patogênese da dengue grave. Vacinas de nova geração, como TAK-003 e Butantan-DV, apresentaram elevada eficácia e melhor perfil de segurança em comparação à Dengvaxia®. Além disso, avanços em antivirais e métodos diagnósticos moleculares demonstraram potencial para melhorar o manejo clínico e epidemiológico da doença. Conclui-se que a infecção cruzada por sorotipos de dengue representa importante desafio à saúde pública, exigindo estratégias integradas de vigilância, diagnóstico, prevenção e tratamento.

Palavras-chave: dengue; infecção cruzada; aumento dependente de anticorpos; diagnóstico; vacinas; assistência farmacêutica.

ABSTRACT

Cross-infection between the four serotypes of dengue virus (DENV) is associated with the phenomenon of antibody-dependent amplification (ADE), related to clinical worsening of the disease and diagnostic and vaccination challenges. This study aimed to analyze the epidemiological, immunopathological, diagnostic, and therapeutic implications of cross-infections by dengue serotypes. This is an integrative literature review conducted in the PubMed, Lilacs, Springer, and SciELO databases, encompassing publications between 2020 and 2025. Studies related to ADE, cross-reactivity, antivirals, and dengue vaccines were included. The results demonstrated wide variability in DENV seroprevalence, occurrence of co-infections, and the relevance of ADE in the pathogenesis of severe dengue. New generation vaccines, such as TAK-003 and Butantan-DV, showed high efficacy and a better safety profile compared to Dengvaxia®. Furthermore, advances in antivirals and molecular diagnostic methods have demonstrated potential to improve the clinical and epidemiological management of the disease. It is concluded that cross-infection with dengue serotypes represents a significant public health challenge, requiring integrated strategies for surveillance, diagnosis, prevention, and treatment.

Keywords: dengue; cross-infection; antibody-dependent enhancement; diagnosis; vaccines; pharmaceutical care.

Como citar este artigo FONTOURA, A. L. M.; NUNES, R. A. C.; FERREIRA JÚNIOR, J. C. N.; RODRIGUES, J. F. S. Infecção cruzada por sorotipos de dengue: implicações imunopatológicas, diagnósticas e terapêuticas. **Revista da Faculdade Supremo Redentor**, Pinheiro, v. 6, n. 1, p. 32-54, 2026.

1 INTRODUÇÃO

Os arbovírus são um grupo de patógenos de RNA transmitidos por artrópodes e representam um sério problema de saúde pública mundial, especialmente em regiões tropicais e subtropicais (Fishcer *et al.*, 2021). Entre as arboviroses, a dengue se destaca como uma das de maior incidência global; é causada pelo vírus da Dengue (DENV), que possui quatro sorotipos antigenicamente distintos (DENV-1 a 4) e é transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*. Estima-se que ocorram cerca de 400 milhões de infecções por ano, das quais aproximadamente 100 milhões se manifestam clinicamente, com sintomas que variam desde formas leves (poucos sinais) até quadros graves, como febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD) (Sufi Aiman Sabrina; Muhammad AzamiI; Yap, 2025).

Quando uma pessoa se infecta com um sorotipo específico, adquire imunidade duradoura contra aquele mesmo sorotipo (imunidade homotípica). No entanto, uma infecção subsequente por um sorotipo diferente eleva consideravelmente o risco de complicações graves. Esse agravamento está diretamente ligado ao fenômeno conhecido como Aumento Dependente de Anticorpos (Antibody-Dependent Enhancement) (ADE), no qual os anticorpos não neutralizantes produzidos na primeira infecção facilitam a entrada e a replicação do vírus nas células fagocitárias durante uma reinfecção com outro sorotipo (Yong *et al.*, 2022). O ADE pode ocorrer de duas formas: a extrínseca, quando os complexos vírus-anticorpo entram nos monócitos e macrófagos pelos receptores Fcγ, aumentando o número de células infectadas; e a intrínseca, quando essa via de entrada suprime as respostas antivirais no interior da célula, resultando em maior produção viral por célula infectada (Kok *et al.*, 2023).

A acentuada semelhança genética e antigênica entre os sorotipos do DENV e outros flavivírus, como Vírus Zika (ZIKV), vírus do Nilo Ocidental (WNV) e vírus da encefalite japonesa (JEV), gera reatividade cruzada nos testes sorológicos, dificultando tanto o diagnóstico preciso quanto a interpretação imunopatológica (Chan *et al.*, 2022). Os epítomos conservados na proteína E do envelope viral, particularmente nos domínios II e III, interagem com anticorpos de reação cruzada, representando um desafio significativo para a vigilância epidemiológica e para a avaliação da eficácia vacinal. Além disso, embora a proteína não estrutural 1 (NS1) (glicoproteína essencial produzida por vírus do gênero *Flavivirus*, sendo mundialmente conhecida como o principal biomarcador para o

diagnóstico precoce da dengue), seja um bom marcador para o diagnóstico precoce, sua conservação entre flavivírus reduz a especificidade dos testes em regiões de cocirculação viral (Dong; Feng; Feng, 2025).

A circulação simultânea de múltiplos sorotipos numa mesma região, realidade observada no Brasil e em outros países endêmicos, favorece infecções cruzadas sequenciais ou simultâneas, com impactos clínicos e epidemiológicos relevantes. Estudos indicam que coinfeções por diferentes sorotipos do DENV podem estar associadas a quadros mais graves, com aumento significativo de sinais de alarme e manifestações hemorrágicas (Sufi Aiman Sabrina; Muhammad Azami; Yap, 2025). Quando se adiciona a cocirculação do DENV com ZIKV e CHIKV, o cenário se torna ainda mais complexo, exigindo diagnósticos diferenciais precisos.

Paralelamente a esses desafios diagnósticos e de manejo clínico, as estratégias de controle do vetor têm alcance limitado, e a ausência de antivirais específicos contra o DENV permanece como importante lacuna terapêutica (Chauhan *et al.*, 2024). Atualmente, diversas moléculas estão em investigação, incluindo inibidores de protease (NS2B-NS3), inibidores de polimerase (NS5) e compostos que bloqueiam a interação NS3-NS4B (Jiang *et al.*, 2025). Na prevenção, a vacinação contra a dengue enfrenta obstáculos relevantes, sobretudo pelo risco de ADE. A vacina Dengvaxia® (CYD-TDV) demonstrou eficácia variável conforme o sorotipo e elevou o risco de hospitalização em indivíduos soronegativos, o que restringiu seu uso àqueles com infecção prévia comprovada. Por outro lado, vacinas mais recentes, como a TAK-003 e a TV003/TV005, têm apresentado resultados promissores em estudos clínicos avançados, com melhor perfil de segurança e respostas imunes mais equilibradas (Flores Pérez *et al.*, 2025; Dong; Feng; Feng, 2025).

Diante desse panorama complexo, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar como a infecção cruzada entre diferentes sorotipos da dengue influencia os aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos, com ênfase no fenômeno ADE, nos avanços metodológicos diagnósticos e nas novas estratégias de tratamento e prevenção. Especificamente, o estudo: (1) descreve a circulação dos sorotipos e os impactos das infecções cruzadas com base em estudos epidemiológicos recentes; (2) aprofunda os mecanismos imunopatogênicos do ADE e sua relação com a gravidade clínica; (3) discute os desafios diagnósticos decorrentes da reatividade cruzada e as novas

tecnologias propostas para superá-los; (4) revisa o desenvolvimento de antivirais e outras opções terapêuticas; e (5) aborda o panorama atual e as perspectivas futuras das vacinas contra dengue, incluindo o papel do farmacêutico nesse contexto.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a síntese e a análise crítica do conhecimento científico produzido sobre determinada temática, permitindo a identificação de lacunas e a formulação de recomendações para a prática e pesquisas futuras. A escolha desse delineamento fundamenta-se na necessidade de reunir, de forma abrangente e sistemática, as evidências científicas existentes sobre a infecção cruzada entre sorotipos de dengue e suas múltiplas repercussões, contemplando aspectos epidemiológicos, imunopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

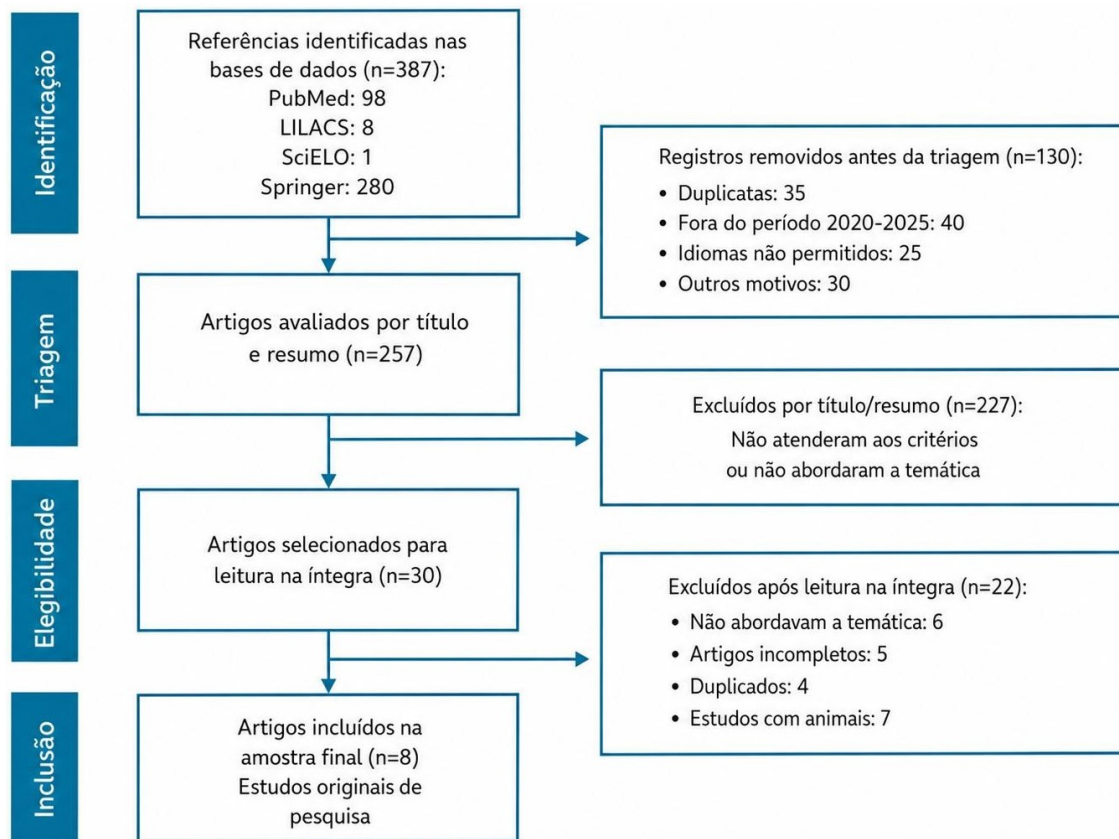
2.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A busca dos artigos foi realizada no período de setembro a dezembro de 2025, nas bases eletrônicas PubMed, Lilacs, Springer e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizaram-se descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres, combinados por operadores booleanos, abrangendo o período de 2020 a 2025. A estratégia de busca foi estruturada conforme os seguintes descritores: (dengue OR dengue virus OR arboviruses) AND (serotype OR serotypes) AND (cross-infection OR co-infection OR secondary infection) AND (antibody-dependent enhancement OR ADE)) OR ((dengue OR flavivirus) AND (cross-reactivity OR serological cross-reaction) AND (diagnosis OR laboratory techniques)) OR ((dengue) AND (personal protection OR insect repellents OR bed nets) AND (mathematical model OR simulation)).

A busca inicial resultou em 387 resultados. Após triagem por título e resumo, foram selecionados 257 artigos para leitura na íntegra e, conforme a leitura, 227 foram descartados. Aplicados os critérios de elegibilidade, 8 estudos principais de pesquisa, complementados por revisões narrativas, estudos pré-clínicos e modelagens matemáticas, foram incluídos para compor os resultados desta revisão; os demais artigos de revisão e

consensos serviram como base complementar para a discussão. O fluxograma do processo de seleção encontra-se representado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

2.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos originais de pesquisa, publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem diretamente as temáticas de infecção cruzada por sorotipos de DENV, fenômeno ADE, reatividade sorológica cruzada, diagnóstico laboratorial, desenvolvimento de antivirais ou vacinas contra dengue. Foram excluídos capítulos de livros, resumos de congressos, teses, dissertações, anais de eventos, cartas ao editor, editoriais, relatos de caso não sistematizados e artigos sem disponibilidade de texto completo.

2.4 Extração e síntese dos dados

A extração dos dados foi realizada por meio de formulário padronizado, contemplando autores, ano de publicação, país do estudo, desenho metodológico, população amostral, principais desfechos avaliados e limitações. A síntese dos achados foi desenvolvida mediante abordagem narrativa integrativa, categorizando os resultados conforme as temáticas emergentes, (1) epidemiologia das infecções cruzadas e circulação de sorotipos; (2) mecanismos imunopatogênicos do ADE e manifestações clínicas; (3) desafios diagnósticos e avanços metodológicos; (4) desenvolvimento de antivirais e estratégias terapêuticas; (5) vacinas contra dengue panorama atual e perspectivas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Panorama epidemiológico das infecções cruzadas e circulação de sorotipos

Os estudos analisados indicam que a circulação dos quatro sorotipos do DENV é uma realidade em várias regiões tropicais e subtropicais, com mudanças na predominância conforme o local e a época. A frequência de coinfeções por múltiplos sorotipos tem sido cada vez mais documentada, especialmente em áreas hiperendêmicas, onde diferentes sorotipos circulam simultaneamente (Sufi Aiman Sabrina; Muhammad Azami; Yap, 2025). Essa situação se torna ainda mais complexa com a cocirculação do DENV e de outros flavivírus, como ZIKV e CHIKV, que compartilham os mesmos vetores e as mesmas regiões de transmissão.

Um estudo transversal realizado no Irã entre 2020 e 2023, com 11.192 participantes das províncias do sul e do norte do país, revelou uma soroprevalência geral de anticorpos IgG anti-DENV de 2,3% (IC95%: 2,1–2,6%) (Seyed Khorami *et al.*, 2024). A distribuição geográfica mostrou-se heterogênea, e a província de Sistan e Baluchestan, no sudeste do país, na fronteira com o Paquistão, apresentou a maior soroprevalência (6,8%; IC95%: 5,9–7,8%), com taxas especialmente altas nas cidades de Rask (13,5%) e Chabahar (11,2%). Em contraste, províncias como Khuzestan (1,5%), Bushehr (0,9%) e Hormozgan (0,7%) exibiram prevalências menores ($p < 0,001$). A soropositividade para CHIKV foi detectada apenas em Sistan e Baluchestan (0,4%; 11/2658), e todos os casos estavam concentrados na cidade de Rask (Seyed-Khorami *et al.*, 2024). Esses achados sugerem que

regiões de fronteira com intenso fluxo migratório e comercial constituem pontos críticos para a introdução e disseminação de arbovírus, reforçando a necessidade de vigilância epidemiológica direcionada.

Na África Subsaariana, um estudo etíope com 411 pacientes febris atendidos em unidades de saúde da região de Afar mostrou soroprevalência de anticorpos anti-DENV IgM de 24,6% (101/410) e IgG de 38,7% (142/367), indicando tanto infecções agudas quanto exposições prévias ao vírus (Zerfu *et al.*, 2025). A coinfeção com plasmódios da malária foi documentada em 10,7% dos participantes; entre esses, 40,9% apresentaram soropositividade também para IgM de DENV, resultando numa taxa de coinfeção dengue-malária de 4,4% (18/410) (Zerfu *et al.*, 2025). A análise multivariada mostrou que pacientes com diagnóstico de malária tinham 2,37 vezes mais chance de infecção aguda por DENV (AOR = 2,37; IC95%: 1,14–4,92; $p = 0,008$). Esse dado evidencia a sobreposição dos nichos ecológicos e a necessidade de diagnóstico diferencial em áreas endêmicas para ambas as doenças.

Na Nigéria, uma investigação com 200 pacientes febris na bacia do Rio Níger identificou positividade geral para anticorpos anti-DENV de 19,0% (38/200), sendo 13,5% para IgG e 4,0% para IgM (Okpanachi *et al.*, 2025). A coinfeção tripla (dengue, malária e febre tifoide) foi observada em 4% dos casos, enquanto as coinfeções duplas dengue-malária e dengue-febre tifoide ocorreram em 1% cada (Okpanachi *et al.*, 2025). Fatores de risco significativamente associados à soropositividade para DENV incluíram idade entre 41 e 50 anos, trabalho na agricultura, ser casado, além da presença de recipientes de água destampados e água parada ao redor da residência ($p < 0,05$) (Okpanachi *et al.*, 2025). Esses dados reforçam a influência dos fatores socioambientais na transmissão da dengue e apontam para a necessidade de estratégias integradas de controle vetorial.

Do ponto de vista da modelagem matemática, (Jose *et al.*, 2022) formularam um modelo determinístico para analisar a dinâmica de coinfeção entre ZIKV e DENV. O modelo mostrou que ambos os submodelos (apenas ZIKV e apenas DENV) apresentam o fenômeno da bifurcação backward, ou seja, há coexistência de um equilíbrio livre de doença estável com um equilíbrio endêmico estável, mesmo quando os respectivos números de reprodução ($\mathcal{R}_0$) são inferiores a 1. Esse achado é crítico para o controle das doenças, pois indica que reduzir o $\mathcal{R}_0$ para abaixo de 1 pode não ser suficiente para

eliminar a infecção sendo necessários esforços adicionais de vigilância e intervenção (Jose *et al.*, 2022). O modelo completo de coinfeção ZIKV-DENV também apresentou bifurcação backward, sugerindo que a cocirculação desses arbovírus pode complicar ainda mais o controle epidemiológico.

3.2 Mecanismos imunopatogênicos do ADE e manifestações clínicas

O fenômeno ADE é o principal mecanismo subjacente à gravidade das infecções secundárias por sorotipos diferentes de DENV. Estudos experimentais e clínicos mostram que os anticorpos produzidos na primeira infecção, quando em concentrações subneutralizantes ou direcionados a epítomos não neutralizantes, formam complexos imunes com o vírus da segunda infecção. Isso facilita a entrada do vírus em células mieloides por meio dos receptores Fcγ (Yong *et al.*, 2022; Kok *et al.*, 2023).

Um ensaio clínico de Fase 1 com a vacina monovalente atenuada rDEN3Δ30/31-7164, conduzido por (Odio *et al.*, 2023), proporcionou uma oportunidade única de investigar o ADE em ambiente controlado. O estudo recrutou três grupos de voluntários saudáveis residentes em área não endêmica (Estados Unidos), soronegativos para flavivírus (n=15), pessoas com imunidade heterotípica (não contra DENV3) por infecção natural prévia por DENV1, DENV2 ou DENV4 (n=15), e pessoas com imunidade politípica (n=15) (Odio *et al.*, 2023). A hipótese central era que o grupo heterotípico apresentaria viremia média mais alta devido a um ADE leve, enquanto o grupo politípico mostraria viremia mais baixa, graças à proteção conferida por múltiplas exposições anteriores.

Embora os resultados completos ainda estejam em análise, os dados preliminares de segurança e imunogenicidade indicam que a vacina foi bem tolerada em todos os grupos, sem eventos adversos graves relacionados. A medição da viremia por RT-PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR) entre os dias 3 e 15 após a vacinação será o principal desfecho para avaliar o impacto da imunidade pré-existente sobre a replicação viral (Odio *et al.*, 2023). Esse estudo é o primeiro modelo controlado em humanos a investigar sistematicamente o ADE induzido por vacina viva atenuada em pessoas com diferentes históricos de exposição natural ao DENV, fornecendo informações valiosas para o desenvolvimento de vacinas mais seguras.

Em nível celular e molecular, estudos recentes têm esclarecido o papel das células T foliculares helper circulantes (cTfh) na imunopatogênese da dengue. Flores-Pérez *et al.*

(2025) demonstraram que, durante a infecção aguda por DENV, ocorre expansão significativa das células cTfh1 (CXCR3⁺CCR6⁻), principalmente nos casos graves e nas infecções secundárias. Essa expansão está associada ao aumento de plasmablastos e a títulos elevados de anticorpos neutralizantes. As células cTfh1 ativadas passam a expressar mais PD-1 e ICOS, indicando maior capacidade de auxiliar as células B nos centros germinativos (Flores-Pérez *et al.*, 2025). Esses achados sugerem que a frequência e o fenótipo das células cTfh podem servir como biomarcadores precoces para distinguir resposta imune protetora da patogênica.

Adicionalmente, (Fassola *et al.*, 2025) utilizaram partículas semelhantes a vírus (VLPs) quiméricas com a glicoproteína E do ZIKV (VSP-VLPs ZIKV-E) e demonstraram que a administração oral ou subcutânea do imunógeno em camundongos BALB/c induziu resposta humoral sistêmica robusta. Os títulos de anticorpos neutralizantes superaram 1:640, e a capacidade de neutralização viral de 50% (MNT₅₀) foi alcançada em 100% dos animais imunizados por via oral (6/6) e em 66,7% (4/6) dos imunizados por via subcutânea (Fassola *et al.*, 2025). A resposta celular foi marcada por produção significativa de interferon gama (IFN- γ) e interleucina-17A (IL-17A), indicando ativação de linfócitos T helper e possível proteção cruzada contra flavivírus (Fassola *et al.*, 2025). Esses resultados sugerem que plataformas vacinais baseadas em VLPs podem contornar o risco de ADE, pois induzem respostas imunes equilibradas e direcionadas a epítomos neutralizantes.

3.3 Desafios diagnósticos e avanços metodológicos

A reatividade sorológica cruzada entre flavivírus constitui um dos maiores obstáculos para o diagnóstico preciso das infecções por dengue, especialmente em regiões de cocirculação de múltiplos arbovírus. (Oliveira *et al.*, 2022) avaliaram 11 testes imunocromatográficos (IC) para detecção de anticorpos contra SARS-CoV-2 e investigaram possível reação cruzada com amostras de pacientes com dengue confirmada. Os resultados mostraram que, embora os testes IC apresentem boa sensibilidade e especificidade para COVID-19 quando combinam IgG e IgM após 10 dias do início dos sintomas (sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para o teste MedNet Wuhan), a reatividade cruzada com anticorpos da dengue foi significativa, principalmente para IgM (de 5 a 20% de reação cruzada) (Oliveira *et al.*, 2022). A especificidade para IgG foi sempre

maior (95-100%) do que para IgM (80-85%) quando testadas em amostras de pacientes com dengue (Oliveira *et al.*, 2022). Esses achados têm implicações importantes na prática clínica: em áreas endêmicas para dengue, testes rápidos baseados apenas em IgM podem gerar resultados falso-positivos para outras infecções virais, como a COVID-19, prejudicando o manejo adequado dos pacientes. Portanto, recomenda-se o uso de testes que detectam IgG e IgM simultaneamente, ou a realização de exames confirmatórios como RT-PCR e ensaios de neutralização (PRNT) (teste de neutralização por redução de placas), para aumentar a precisão diagnóstica (Oliveira *et al.*, 2022).

No contexto etíope, (Zerfu *et al.*, 2025) destacaram que 25,1% das amostras testadas para anticorpos anti-DENV apresentaram resultados borderline (21,2% para IgM e 20,2% para IgG), evidenciando a dificuldade de interpretação em áreas com circulação de múltiplos flavivírus. A falta de testes moleculares confirmatórios, como RT-PCR, e a ausência de dados hematológicos (contagem de plaquetas, hematócrito) limitaram a capacidade de distinguir infecções primárias das secundárias, bem como a identificação dos sorotipos circulantes (Zerfu *et al.*, 2025).

Para superar essas limitações, avanços tecnológicos têm sido propostos. Chao *et al.* (2007) desenvolveram um ensaio de RT-PCR multiplex em tempo real capaz de detectar oito flavivírus simultaneamente em mosquitos, enquanto Pabbaraju *et al.* (2016) criaram um protocolo para diferenciar DENV, ZIKV e CHIKV em amostras clínicas com resultado em menos de uma hora (Sufi Aiman Sabrina; Muhammad Azami; Yap, 2025). O sequenciamento de nova geração (NGS) tem se mostrado ferramenta poderosa para a vigilância epidemiológica, pois permite a detecção não direcionada de patógenos e a identificação de novos genótipos e mutações associadas à virulência (Dong; Feng; Feng, 2025).

3.4 Avanços terapêuticos e desenvolvimento de antivirais

Ainda não existem antivirais específicos aprovados para o tratamento da dengue, o que permanece como uma das maiores lacunas no manejo clínico da doença. Atualmente, o tratamento é basicamente de suporte, com reposição de líquidos e monitoramento hemodinâmico (Chauhan *et al.*, 2024). No entanto, esforços significativos têm sido direcionados ao desenvolvimento de pequenas moléculas com atividade contra o DENV, divididas em agentes de ação direta (DAAs) e aqueles que miram fatores do hospedeiro.

Os DAAs atuam principalmente sobre as proteínas virais NS3 (protease e helicase) e NS5 (polimerase e metiltransferase). O composto JNJ-A07, que inibe a interação entre NS3 e NS4B, demonstrou potente atividade contra todos os sorotipos em modelos murinos e em primatas não humanos, bloqueando a formação do complexo de replicação viral (Chauhan *et al.*, 2024). Um análogo, o JNJ-1802, encontra-se em ensaios clínicos de Fase II (NCT05048875), e os resultados preliminares indicam redução da carga viral de forma dose-dependente em estudos de desafio humano com DENV3 (Chauhan *et al.*, 2024). Outros candidatos promissores incluem o AT-752 (um pró-fármaco nucleotídeo que inibe a NS5 polimerase), atualmente em Fase I/II, e a ivermectina, que bloqueia o transporte nuclear da NS5 — embora os resultados clínicos com esta última tenham sido inconsistentes (Chauhan *et al.*, 2024; Jiang *et al.*, 2025).

Os peptídeos antivirais constituem uma classe inovadora de agentes terapêuticos. O peptídeo DN59, derivado do domínio haste da proteína E, inibe todos os sorotipos do DENV (IC₅₀ de 2–5 µM), atuando diretamente na desestabilização da membrana viral e na liberação do genoma (Kok *et al.*, 2023). O peptídeo MLH40, que mimetiza a região helicoidal da proteína M, interfere na interação entre M e E e também bloqueia a infecção por todos os sorotipos (IC₅₀ entre 24 e 31 µM) (Jiang *et al.*, 2025). Anticorpos monoclonais terapêuticos, como o 3E31 (direcionado ao domínio III da proteína E) e o SlgN-3C com mutação LALA na região Fc, têm demonstrado potente neutralização cruzada sem induzir ADE em modelos pré-clínicos (Jiang *et al.*, 2025).

Produtos naturais também vêm sendo explorados como fontes de agentes anti-DENV. A cordicepina, extraída do fungo *Cordyceps*, inibe a metiltransferase e a polimerase da NS5, enquanto a sinococulina, obtida da planta *Cocculus hirsutus*, mostrou eficácia tanto *in vitro* quanto *in vivo* contra o DENV (Jiang *et al.*, 2025). A berberina, um alcaloide presente em várias plantas medicinais, apresenta atividade virucida direta e reduz a produção de novas partículas virais (Jiang *et al.*, 2025).

3.5 Vacinas contra dengue: panorama atual e perspectivas

Desenvolver vacinas seguras e eficazes contra a dengue constitui um desafio significativo, por causa da necessidade de proteger contra os quatro sorotipos ao mesmo tempo e do risco de ADE em quem nunca teve contato com o vírus. Atualmente, duas

vacinas estão licenciadas em vários países: a CYD-TDV (Dengvaxia®, Sanofi Pasteur) e a TAK-003 (Qdenga®, Takeda).

A Dengvaxia® é composta por vírus quiméricos vivos atenuados da febre amarela que carregam as proteínas prM e E dos quatro sorotipos do DENV. Apresentou eficácia global entre 56,5% e 60,8% contra dengue sintomática, com ampla variação entre sorotipos: 61,2% para DENV1, apenas 3,8% para DENV2 (resultado não significativo), 81,3% para DENV3 e 89,9% para DENV4 (Dong; Feng; Feng, 2025). A baixa eficácia contra o DENV2 e o maior risco de hospitalização e dengue grave em indivíduos soronegativos (principalmente crianças) restringiram sua recomendação apenas para pessoas de 9 a 45 anos com infecção prévia comprovada (Mersha *et al.*, 2024). Uma análise conduzida no Paraná, Brasil, onde a vacina foi utilizada em campanha de vacinação em massa entre 2016 e 2018, confirmou que ela reduziu a incidência de dengue em soropositivos, mas não em soronegativos justamente porque nesse último grupo houve mais casos causados pelo DENV2 (Mersha *et al.*, 2024).

A TAK-003 é baseada no backbone atenuado do DENV2 (cepa PDK-53) e expressa prM e E dos sorotipos 1, 3 e 4. Completou os ensaios de Fase III com melhores resultados. A eficácia global foi de 80,2% contra dengue sintomática e 95,4% contra hospitalização, com proteção mantida por até 4,5 anos (Dong; Feng; Feng, 2025). Diferentemente da Dengvaxia®, a TAK-003 também se mostrou eficaz em soronegativos (79,3%), embora em proporção ligeiramente inferior à observada em soropositivos (82,2%). A vacina foi aprovada pela EMA e recomendada pela OMS em 2023 para crianças e adultos a partir de 4 anos, independentemente do status sorológico (Mersha *et al.*, 2024).

As vacinas TV003/TV005, desenvolvidas pelo NIH dos Estados Unidos, são formulações de vírus vivos atenuados com deleções na região 3'UTR que limitam a replicação viral. Os ensaios de Fase II mostraram resposta imune robusta e equilibrada contra os quatro sorotipos, com soroconversão entre 90% e 100% (Dong; Feng; Feng, 2025). A vacina Butantan-DV, versão licenciada da TV003, completou um ensaio de Fase III no Brasil com eficácia global de 79,6% após dois anos de acompanhamento (89,2% em participantes com exposição prévia e 73,6% em soronegativos) (Mersha *et al.*, 2024). Uma vantagem importante da Butantan-DV é sua administração em dose única, o que facilita a aplicação em áreas de baixa renda.

Estratégias vacinais inovadoras, como as VLPs quiméricas, também têm mostrado resultados promissores em modelos pré-clínicos. O estudo de (Fassola *et al.*, 2025) com as VSP-VLPs ZIKV-E demonstrou que essa plataforma induz resposta imune humoral e celular robusta, com altos títulos de anticorpos neutralizantes, tanto por via subcutânea quanto oral. A possibilidade de administração oral representa vantagem logística significativa, especialmente para campanhas de vacinação em massa em regiões de difícil acesso. Além disso, a indução de resposta imune de mucosa (IgA vaginal e fecal) sugere potencial para prevenir a transmissão sexual do ZIKV aspecto geralmente negligenciado pelas vacinas parenterais convencionais (Fassola *et al.*, 2025). O Quadro 1 resume as principais vacinas contra dengue licenciadas e aquelas em desenvolvimento avançado.

Quadro 1 – Principais vacinas contra dengue licenciadas e em desenvolvimento clínico avançado

Vacina	Plataforma	Estágio	Eficácia global	Segurança em soronegativos
CYD-TDV (Dengvaxia®)	Quimérica viva atenuada (YFV-17D)	Licenciada	56,5–60,8%	Maior risco de hospitalização
TAK-003 (Qdenga®)	Viva atenuada (DENV2 backbone)	Licenciada	80,2%	Perfil favorável
TV003/TV005 (Butantan-DV)	Viva atenuada (deleção 3'UTR)	Fase III	79,6%	Segurança satisfatória

Fonte: Adaptado de Dong; Feng; Feng (2025); Mersha *et al.* (2024).

3.6 O papel do farmacêutico no enfrentamento da dengue

O farmacêutico desempenha papel estratégico e abrangente no combate à dengue, atuando desde a prevenção até o manejo clínico e a vigilância epidemiológica. Na área do diagnóstico laboratorial, cabe a ele executar, interpretar e garantir a qualidade dos testes sorológicos e moleculares para detecção do DENV, além de aplicar corretamente os testes rápidos e identificar possíveis reações cruzadas com outros flavivírus. A atualização contínua desses profissionais é essencial para reduzir erros diagnósticos e assegurar a notificação oportuna dos casos aos sistemas de vigilância.

Na assistência farmacêutica, o farmacêutico orienta sobre o uso racional de medicamentos sintomáticos, com especial atenção à contraindicação de anti-inflamatórios

não esteroidais (AINEs) e do ácido acetilsalicílico, pois esses fármacos podem aumentar o risco de sangramento em pacientes com dengue. Ademais, o acompanhamento da farmacoterapia de pacientes com comorbidades e o monitoramento de possíveis interações medicamentosas são tarefas críticas para garantir a segurança do paciente.

No contexto da vacinação, o farmacêutico atua na aplicação segura das vacinas, na triagem dos pacientes para conhecimento do status sorológico prévio (especialmente no caso da Dengvaxia®), na orientação sobre os esquemas vacinais e na farmacovigilância de eventos adversos pós-vacinação. A atuação do farmacêutico na atenção primária é especialmente relevante em áreas endêmicas, pois a proximidade com a comunidade permite ações educativas sobre prevenção e controle do vetor, além de auxiliar no reconhecimento precoce dos sinais de alarme da dengue grave.

Quadro 2 – Síntese dos principais resultados dos estudos de pesquisa originais incluídos na revisão integrativa sobre infecção cruzada por sorotipos de dengue (continua)

Autores (Ano)	País / Delineamento	População / Amostra	Desfechos Avaliados	Principais Achados
(Seyed-Khorami <i>et al.</i> , 2024)	Irã / Transversal	11.192 indivíduos	Soroprevalência de IgG anti- DENV e anti- CHIKV	Baixa soroprevalência de DENV (2,3%), com heterogeneidade regional (até 6,8%); CHIKV raro (0,1%), restrito a área específica
(Zerfu <i>et al.</i> , 2025)	Etiópia / Transversal	411 pacientes febris	Soroprevalência IgM/IgG anti- DENV; coinfecção com malária	Alta exposição ao DENV (IgG: 38,7%); infecção aguda relevante (IgM: 24,6%); coinfecção (4,4%); malária aumenta risco de dengue aguda (AOR=2,37)

Quadro 2 – Síntese dos principais resultados dos estudos de pesquisa originais incluídos na revisão integrativa sobre infecção cruzada por sorotipos de dengue (continuação)

Autores (Ano)	País / Delineamento	População / Amostra	Desfechos Avaliados	Principais Achados
(Okpanachi <i>et al.</i> , 2025)	Nigéria / Transversal	200 pacientes febris	Soroprevalência DENV e coinfecções	Soropositividade moderada (19%); coinfecção tripla presente (4%); fatores ambientais e ocupacionais associados
(Jose <i>et al.</i> , 2022)	Modelagem matemática	Modelo ZIKV- DENV	Dinâmica de coinfecção	Presença de bifurcação backward ($\mathcal{R}_0 < 1$), indicando persistência mesmo sob controle parcial; coinfecção aumenta complexidade epidemiológica
(Odio <i>et al.</i> , 2023)	EUA / Ensaio Fase 1	45 adultos	Segurança e imunogenicidade vacinal	Vacina com boa tolerabilidade inicial; resposta imune potencialmente influenciada por exposição prévia (ADE leve vs proteção)
(Mersha <i>et al.</i> , 2024)	Revisão	Ensaio clínicos	Eficácia vacinal e ADE	Vacinas apresentam eficácia variável: CYD- TDV com risco em soronegativos; TAK- 003 e Butantan-DV com alta eficácia e melhor perfil de segurança

Quadro 2 – Síntese dos principais resultados dos estudos de pesquisa originais incluídos na revisão integrativa sobre infecção cruzada por sorotipos de dengue (conclusão)

Autores (Ano)	País / Delineamento	População / Amostra	Desfechos Avaliados	Principais Achados
(Fassola <i>et al.</i> , 2025)	Argentina / Pré-clínico	Camundongos BALB/c	Resposta imune humoral e celular	Indução robusta de imunidade sistêmica e mucosa; altos títulos neutralizantes e ativação de citocinas pró-imunes
(Oliveira <i>et al.</i> , 2022)	Brasil / Transversal	245 amostras	Acurácia diagnóstica e reatividade cruzada	Alta sensibilidade pós-10 dias; reatividade cruzada com dengue (5–20%) compromete especificidade, sobretudo IgM
(Flores-Pérez <i>et al.</i> , 2025)	Revisão	Estudos clínicos e experimentais	Papel de células cTfh	Expansão de cTfh1 associada à dengue grave; correlação com resposta humoral; potencial biomarcador imunológico
(Kok <i>et al.</i> , 2023)	Revisão / Pré-clínico	Dados experimentais	Antivirais e anticorpos	Peptídeos e anticorpos com alta capacidade neutralizante; modificação estrutural (LALA) elimina ADE
(Chauhan <i>et al.</i> , 2024); (Jiang <i>et al.</i> , 2025)	Revisão	Ensaio clínicos e pré-clínicos	Desenvolvimento de antivirais	Avanço de antivirais (JNJ-1802, AT-752); compostos naturais e anticorpos demonstram eficácia sem indução de ADE

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

3.7 Limitações dos estudos incluídos

Em primeiro lugar, predominam entre os estudos primários os delineamentos transversais (Seyed-Khorami *et al.*, 2024; Zerfu *et al.*, 2025; Okpanachi *et al.*, 2025; Oliveira *et al.*, 2022), os quais, por sua própria natureza, não permitem estabelecer relações causais entre exposição e desfecho, tampouco acompanhar a evolução temporal das infecções cruzadas ou do fenômeno ADE. Além disso, a ausência de confirmação molecular (RT-PCR) em parte significativa desses trabalhos limita a discriminação entre infecção primária e secundária, bem como a identificação dos sorotipos envolvidos, sendo os dados baseados exclusivamente em testes sorológicos (IgM/IgG) sujeitos à reatividade cruzada entre flavivírus.

Em segundo lugar, as populações estudadas apresentam recortes geográficos restritos (Irã, Etiópia, Nigéria, Brasil, Estados Unidos) e contextos epidemiológicos bastante heterogêneos, o que reduz a possibilidade de generalização dos resultados para outras regiões endêmicas ou hiperendêmicas. Adicionalmente, a maioria dos estudos utilizou amostras de conveniência ou pacientes febris atendidos em unidades de saúde, sem representatividade populacional, podendo superestimar ou subestimar as prevalências reais das infecções cruzadas.

No que tange aos ensaios clínicos e estudos pré-clínicos, destacam-se limitações específicas. O ensaio de Fase 1 conduzido por Odio *et al.* (2023) ainda não disponibilizou os dados completos de viremia, dificultando conclusões definitivas sobre o papel do ADE na replicação viral induzida por vacina. Os experimentos de Fassola *et al.* (2025), embora promissores, foram realizados em modelo murino, cuja resposta imune não reproduz integralmente a complexidade da resposta humana ao DENV. Quanto aos antivirais em desenvolvimento (JNJ-1802, AT-752), os resultados disponíveis são oriundos de fases iniciais (Fase I/II), com tamanhos amostrais limitados e ausência de dados de eficácia clínica em populações reais.

Por fim, cabe reconhecer que a própria revisão integrativa, ao adotar uma abordagem predominantemente narrativa, não realizou metanálise ou avaliação sistemática do risco de viés dos estudos incluídos (por exemplo, por meio das ferramentas GRADE ou Newcastle-Ottawa), o que pode ter introduzido vieses de interpretação. Ademais, a restrição das buscas às bases PubMed, Lilacs e SciELO, bem como aos idiomas

português, inglês e espanhol, pode ter excluído publicações relevantes indexadas em outras fontes (Web of Science, Scopus, Embase) ou produzidas em outros idiomas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrativa da literatura evidenciou que a infecção cruzada entre os quatro sorotipos do vírus da dengue constitui um fenômeno de elevada complexidade imunopatológica, com repercussões diretas na gravidade clínica, na acurácia diagnóstica e na eficácia vacinal. Os dados epidemiológicos compilados demonstram ampla variabilidade da soroprevalência do DENV (2,3% a 38,7%) conforme a região geográfica e as condições socioambientais, com registro de coinfeções dengue-malária em até 4,4% dos casos febris na África Subsaariana, o que impõe desafios adicionais aos sistemas de saúde locais.

O fenômeno de amplificação dependente de anticorpos (ADE) consolida-se como o principal mecanismo fisiopatológico da dengue grave em infecções secundárias heterotípicas. Ensaios clínicos de Fase 1 com vacinas atenuadas monovalentes têm fornecido modelos controlados para investigar o impacto da imunidade pré-existente sobre a replicação viral, enquanto a identificação de biomarcadores imunológicos, como as células T foliculares helper circulantes (cTfh), abre perspectivas para predição precoce do desfecho clínico.

No domínio diagnóstico, a reatividade sorológica cruzada entre flavivírus permanece como obstáculo central, mitigável por testes multiplex, RT-PCR em tempo real e sequenciamento de nova geração. Contudo, a acessibilidade limitada a essas tecnologias em regiões endêmicas de baixa renda evidencia a necessidade premente de investimentos em infraestrutura laboratorial e capacitação profissional.

Do ponto de vista terapêutico, a ausência de antivirais específicos aprovados contrasta com o expressivo avanço pré-clínico e clínico de compostos como JNJ-1802 (inibidor da interação NS3-NS4B) e AT-752 (pró-fármaco nucleotídeo), além de peptídeos antivirais e anticorpos monoclonais modificados para evitar ADE. Tais inovações apontam para a possibilidade de preenchimento, em médio prazo, da atual lacuna terapêutica.

Na prevenção, as vacinas de segunda geração (TAK-003 e Butantan-DV) superaram os limitadores da Dengvaxia®, apresentando eficácia global superior (79,6%-80,2%) e

perfil de segurança favorável mesmo em indivíduos soronegativos. Plataformas inovadoras baseadas em VLPs quiméricas e vacinas de mRNA ampliam o horizonte vacinal contra dengue e flavivírus correlatos.

Por fim, o farmacêutico exerce papel estratégico e multifacetado no enfrentamento da dengue desde a vigilância epidemiológica e a execução de diagnósticos laboratoriais precisos até a orientação farmacoterapêutica segura (com ênfase na contra-indicação de AINEs) e a administração vacinal com monitoramento de eventos adversos. Conclui-se que apenas uma abordagem integrada, multidisciplinar e baseada em evidências, aliada ao fortalecimento das políticas públicas de saúde, poderá reduzir eficazmente o impacto global da infecção cruzada por sorotipos de dengue.

REFERÊNCIAS

CHAN, K. R. *et al.* Serological cross-reactivity among common flaviviruses. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 12, p. 975398, 15 set. 2022. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.975398>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36189346/>. Acesso em: 13 maio 2026.

CHAUHAN, N. *et al.* Dengue virus: pathogenesis and potential for small molecule inhibitors. **Bioscience Reports**, v. 44, n. 8, p. BSR20240134, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.1042/BSR20240134>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39051974/>. Acesso em: 13 maio 2026.

DONG, B.; FENG, S.; FENG, X. Advances in the epidemiology, pathogenesis, diagnostic methods, and vaccine development of dengue fever: a comprehensive review.

Vector-Borne and Zoonotic Diseases, v. 25, n. 2, p. 53-66, 2025. DOI:

<https://doi.org/10.1089/vim.2024.0087>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39995247/>. Acesso em: 13 maio 2026.

FASSOLA, L. A. *et al.* Induction of systemic and mucosal immune response against Zika virus by vaccination with noninfectious chimeric VLPs. **Scientific Reports**, v. 15, p. 24834, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07059-6>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40640219/>. Acesso em: 13 maio 2026.

FISCHER, C. *et al.* Challenges towards serologic diagnostics of emerging arboviruses.

Clinical Microbiology and Infection, v. 27, n. 9, p. 1221-1229, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.047>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111589/>. Acesso em: 13 maio 2026.

FLORES-PÉREZ, P. N. *et al.* The emerging role of circulating T follicular helper cells in dengue virus immunity: balancing protection and pathogenesis. **Viruses**, v. 17, n. 5, p. 652, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/v17050652>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40431664/>. Acesso em: 14 maio 2026.

JIANG, Y. *et al.* Antiviral agents for dengue virus. **Virologica Sinica**, v. 40, n. 6, p. 865-873, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virs.2025.11.009>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41314473/>. Acesso em: 14 maio 2026.

JOSE, S. A. *et al.* Mathematical modeling on co-infection: transmission dynamics of Zika virus and Dengue fever. **Nonlinear Dynamics**, v. 111, p. 1-36, 2022. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s11071-022-08063-5>. Disponível em:
[https://link.springer.com/article/10.1007/s11071-022-08063-5?](https://link.springer.com/article/10.1007/s11071-022-08063-5?utm_source=researchgate.net&utm_medium=article)
[utm_source=researchgate.net&utm_medium=article](https://link.springer.com/article/10.1007/s11071-022-08063-5?utm_source=researchgate.net&utm_medium=article). Acesso em: 14 maio 2026.

KOK, B. H. *et al.* Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. **Virus Research**, v. 324, p. 199018, 2023. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.199018>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36493993/>. Acesso em: 14 maio 2026.

MERSHA, D. G. A. *et al.* The role of antibody-dependent enhancement in dengue vaccination. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 10, p. 22, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40794-024-00231-2>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39482727/>. Acesso em: 14 maio 2026.

ODIO, C. D. *et al.* Phase 1 trial to model primary, secondary, and tertiary dengue using a monovalent vaccine. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, p. 345, 2023. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12879-023-08299-5>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-023-08299-5>. Acesso em: 14 maio 2026.

OKPANACHI, R. O. *et al.* Dengue virus infection amongst malaria and typhoid fever suspected acute febrile patients in the Niger river basin of Nigeria. **Scientific Reports**, v. 16, p. 1699, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-31273-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41413117/>. Acesso em: 15 maio 2026.

OLIVEIRA, B. A. *et al.* Evaluation of eleven immunochromatographic assays for SARS-CoV-2 detection: investigating the dengue cross-reaction. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 64, p. e63, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264063>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/JmgxDMzpCD6qg5Dh66sY84b/abstract/?lang=en>. Acesso em: 15 maio 2026.

SEYED-KHORAMI, S. M. *et al.* Seroprevalence of dengue virus and chikungunya virus infections in Iran: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, p. 1369, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02574-w>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39593084/>. Acesso em: 15 maio 2026.

SUFI AIMAN SABRINA, R.; MUHAMMAD AZAMI, N. A.; YAP, W. B. Dengue and flavivirus co-infections: challenges in diagnosis, treatment, and disease management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 14, p. 6609, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26146609>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40724859/>. Acesso em: 16 maio 2026.

YONG, Y. K. *et al.* Dengue infection - recent advances in disease pathogenesis in the era of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 889196, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889196>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35874775/>. Acesso em: 16 maio 2026.

ZERFU, B. *et al.* Seroprevalence of dengue virus infection among febrile patients visiting healthcare facilities in the selected districts of Afar region, Northeast Ethiopia. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, p. 948, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11406-3>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40721752/>. Acesso em: 16 maio 2026.