



CARACTERIZAÇÃO DO MIMETISMO MOLECULAR NA FEBRE HEMORRÁGICA DA DENGUE E A RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO

Rodrigo Rodrigues Alves Abrão¹, Jean Carlos Fernando Besson²

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UniCesumar. ra-22027148-2@alunos.unicesumar.edu.br

²Orientador, Doutor, Docente no Curso de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. jean.besson@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

Introdução: A dengue é causada por quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e apresenta crescimento global, sobretudo em regiões tropicais e subtropicais. Considerada problema de saúde pública, a febre hemorrágica da dengue se destaca pelo potencial de influenciar o desenvolvimento de doenças autoimunes e pela relação com respostas imunológicas à vacinação. **Objetivo:** Avaliar sistematicamente a relação entre dengue grave e doenças autoimunes secundárias, além do impacto da vacinação, oferecendo subsídios relevantes aos profissionais da saúde. **Metodologia:** Esta revisão sistemática seguirá a metodologia PRISMA, incluindo artigos publicados entre janeiro de 2017 e março de 2025 nos bancos PubMed, Web of Science, Embase e Scopus, que abordem o mimetismo molecular na febre hemorrágica da dengue e sua associação com doenças autoimunes atribuíveis à vacinação. A busca utilizará descritores indexados no MeSH e Emtree, combinados a operadores booleanos, com a seguinte estratégia em português e inglês: ("dengue grave" OR "severe dengue") AND ("doença autoimune" OR "autoimmune disease") AND ("vacina" OR "vaccine"). Serão aplicados critérios de inclusão e exclusão, além da avaliação da qualidade metodológica por meio das ferramentas STROBE e Newcastle-Ottawa Scale. **Resultados esperados:** Espera-se que esta pesquisa contribua de forma objetiva para profissionais da saúde, ressaltando a importância do mimetismo molecular na fisiopatologia da dengue grave e na gênese de doenças autoimunes associadas. Pretende-se ainda discutir aspectos da vacinação contra o vírus, visando prevenção e promoção da saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue grave; Doença autoimune; Vacina.

1 INTRODUÇÃO

A dengue é considerada uma enfermidade febril, que varia de uma condição de evolução prognóstica favorável até casos mais graves, como a falência de múltiplos órgãos. As manifestações clínicas perpassam pelo quadro assintomático ou febre da dengue (DF), febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD) (Kularatne; Dalugama, 2022). A primeira delas, cerca de $\frac{3}{4}$ de todas as infecções, possui uma progressão autolimitada quando há uma intervenção médica adequada e precoce. Já o segundo tipo de manifestação é considerado grave, podendo provocar problemas de coagulação, maior fragilidade de vasos sanguíneos e maior permeabilidade vascular. Por fim, a SCD se apresenta como estágio final de choque hipovolêmico, configurando-se como risco de morte plausível (Wong et al., 2022).

A FHD, normalmente acontece em pacientes previamente infectados com um sorotipo do vírus, e que são infectados por outro sorotipo anos depois, sendo que o risco maior é evidenciado no DENV-2. Todavia, alguns indivíduos desenvolvem a doença grave logo na primeira infecção, sendo essa condição explicada por distúrbios genéticos associados (Melavige; Ogg, 2024). Durante a fase inicial da infecção, o sistema imunológico do indivíduo sintetiza anticorpos em defesa ao primeiro sorotipo (como o DENV-3), chamados anticorpos homólogos, que podem persistir durante toda a vida do paciente (Bhatt et al., 2021).



Esses anticorpos também protegem contra outros sorotipos (imunidade cruzada ou heteróloga), mas apenas temporariamente (meses a anos). Portanto, se esse paciente for acometido anos depois por um DENV diferente (infecção secundária), estes anticorpos não serão mais eficazes para eliminá-lo. Assim, perante o novo sorotipo, os anticorpos vão apresentar uma função pouco neutralizante, altamente reativa e considerados “heterólogos”, ilustrando a base patogênica fundamental para a forma grave da dengue (Zhou et al., 2025).

O aumento imunológico dependente de anticorpos (ADE), ocorre quando esse conjunto de anticorpos DENV “subneutralizantes” e o novo sorotipo, possui a habilidade de acoplar complemento e se agregar aos receptores Fcγ da superfície celular, favorecendo a penetração viral nas células fagocíticas (macrófagos) por mecanismo de opsonização. Conseqüentemente, um número muito maior de vírus entraria para dentro da célula de defesa, se proliferando de forma intensa, aumentando a viremia e acarretando um estado de “tempestade” de citocinas”, levando a um déficit na resposta imune e um possível surgimento da síndrome do choque da dengue (Kularatne; Dalugama, 2022).

Nessa perspectiva, a quebra da tolerância imunológica é sustentada pelo processo do mimetismo molecular, o qual se ilustra quando o sistema imunológico do indivíduo percebe de forma errada as proteínas do DENV (E e C) como pertencentes ao próprio hospedeiro (sequências de nucleotídeos e estruturas de domínios que mimetizam antígenos do paciente), levando a um aumento da resposta inflamatória e resposta imune indevida ou autoimune. Nesse âmbito, é sintetizado anticorpos que atacam tanto o vírus quanto as células do indivíduo, convergindo para uma resposta imune cruzada, autoimunidade e ativação excessiva do sistema complemento, fomentando o surgimento e progressão do estado crítico da dengue grave (Lardo et al., 2018).

Dessa forma, com o aumento global da dengue, a vacinação é essencial para reduzir a carga viral, a gravidade da doença, a mortalidade e a transmissão, sobretudo em áreas endêmicas. Além de proteger indivíduos já expostos, contribui para o controle de epidemias, diminui hospitalizações e reduz custos com saúde (OMS, 2024).

De acordo com a OMS, há 2 vacinas que estão licenciadas para a população, Dengvaxia® (CYD-TDV) e a Qdenga® (TAK-003). A primeira delas, induz uma proteção contra os quatro sorotipos, todavia é recomendado a dosagem para indivíduos soropositivos, ou seja, que já se infectaram por algum DENV, aumentando a imunidade pré-existente. Em contrapartida, em pacientes soronegativos, a vacina detém a possibilidade de elevar as chances de dengue grave caso haja infecção posterior por algum sorotipo. Já a TAK-003, ela também proporciona proteção contra os quatro sorotipos, porém é eficaz tanto para pessoas soropositivas, quanto para soronegativas, mostrando-se como um diferencial perante a Dengvaxia® (Kariyawasam et al., 2023).

Assim, durante o desenvolvimento das vacinas, surgiu uma problemática importante a ser evidenciada, visto que a vacina deve possuir uma cobertura imunológica e neutralizante contra os 4 sorotipos da dengue, caso ao contrário, entraria no principal mecanismo de patogênese da dengue grave, o ADE. Por isso, na CYD-TDV, caso o indivíduo for soronegativo, aumenta-se a chance de os anticorpos induzidos pela vacina serem “subneutralizante” e ocasionarem problemas trombóticos e plaquetários em infecções subseqüentes pelo vírus da dengue, necessitando de testes sorológicos antes da aplicação da dose vacinal (Silva; Sesma, 2023).

Aglutinando todas as informações sobre a patogênese da dengue grave e sobre o processo de vacinação, é sabido que indivíduos diagnosticados com a FHD são mais susceptíveis a desenvolverem outras doenças autoimunes perante a referida infecção viral. Inicialmente, a doença causada pelo DENV era relatada como não neurotrópica, mas recentemente houve a demonstração do neurotropismo do vírus direto. Como exemplo, uma síndrome neurológica imunomediada é a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), a qual a



partir dos anticorpos sintetizados pela infecção do DENV, há uma interação química cruzada com as estruturas nervosas da periferia, pelo processo de mimetismo molecular. Assim, essa reação imunológica, pode atingir e degradar os axônios ou à mielina, caracterizando a SGB (Trivedi; Chakravarty, 2022).

Além disso, o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), uma doença crônica e autoimune, também pode ser causado indiretamente pela infecção do vírus da dengue, uma vez que o DENV no hospedeiro, causa uma ativação exacerbada da via do complemento, juntamente com a disfunção de linfócitos T e B e uma concentração elevada de TNF-alfa, fatores esses considerados predisponentes no desenvolvimento e patogênese do LES (Chen et al., 2021).

Já a Artrite Reumatoide (AR), doença autoimune que ataca especialmente as articulações, também pode ser desencadeada após o paciente ser diagnosticado com FHD, principalmente se o indivíduo possuir predisposição genética. A partir do mimetismo molecular causado pela infecção viral, o sistema imune tem a possibilidade de agredir os próprios tecidos, no caso as articulações, estimulando a patogênese da AR ou exacerbando a mesma (Chen et al., 2021).

Portanto, o objetivo da revisão atual é avaliar sistematicamente a relação entre a patogênese da dengue grave e das vacinas emergentes contra os sorotipos da dengue, com a chance de desenvolver ou fomentar, de forma secundária, o surgimento de outras doenças autoimunes. Por fim, mostrar de forma clara e trivial os resultados, objetivando a compreensão plena e facilitada aos profissionais da saúde, para que eles entendam de forma direta e consigam aplicar e passar adiante as informações para as pessoas a que eles assistem.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da caracterização do mimetismo molecular na febre hemorrágica da dengue e a relação com o desenvolvimento de doenças autoimunes atribuíveis à vacinação. A revisão será realizada conforme a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA). A metodologia PRISMA consiste em um checklist com 27 itens e um fluxograma dividido em quatro fases: identificação dos artigos, triagem, elegibilidade e inclusão.

A busca será realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science, Embase e Scopus. A estratégia de busca utilizará termos indexados no MeSH (Medical Subject Headings) e Emtree (Embase), combinados com operadores booleanos para maior precisão, com a seguinte combinação em português e inglês: ("dengue grave" OR "severe dengue") AND ("doença autoimune" OR "autoimmune disease") AND ("vacina" OR "vaccine").

Serão incluídos artigos publicados entre janeiro de 2017 e março de 2025, originais de caráter observacional ou experimental, que abordem de forma explícita o tema, realizados em humanos ou modelos animais com análise imunológica ou molecular pertinente. Serão aceitas publicações em inglês, com texto completo disponível, revisadas por pares e indexadas nas bases selecionadas.

Já sobre os critérios de exclusão: publicações duplicadas; Teses, dissertações, cartas ao editor, editoriais, resumos de anais, trabalhos de conclusão de curso, livros, estudos reflexivos e relatos de experiência; Estudos publicados em idiomas que não sejam o inglês; Estudos que não abordam diretamente o mimetismo molecular, autoimunidade relacionada à dengue ou vacinação; Estudos focados exclusivamente em outras arboviroses, como zika ou chikungunya, sem relação com dengue; Artigos com alto grau de inconsistência metodológica ou dados inconclusivos; Publicações com conflitos de



interesse não declarados, quando identificados.

A seleção dos artigos ocorrerá em quatro etapas: identificação nas bases de dados, triagem por títulos e resumos, aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão, e leitura na íntegra dos estudos selecionados. Para cada artigo contemplado, serão coletadas informações sobre autoria, ano, local, objetivos, metodologia e resultados.

A qualidade metodológica será avaliada por meio do STROBE, para verificar a transparência em estudos observacionais, e da Newcastle-Ottawa Scale (NOS), aplicada aos estudos não randomizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O intuito deste projeto é caracterizar o mimetismo molecular da febre hemorrágica da dengue e investigar sua associação com o desenvolvimento das doenças autoimunes mais comuns e a influência da vacinação.

Já o impacto teórico desse trabalho para ciência e sociedade, é aumentar nosso conhecimento perante os meios imunológicos secundários à FHD e ajudar na compreensão mais profunda de como as infecções virais levam ao surgimento de doenças autoimunes, como a Artrite Reumatoide e o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

No viés prático, a influência desses mecanismos pode ter consequências diretas na progressão de condutas terapêuticas e políticas de saúde pública. O saber do mimetismo molecular pode acarretar planos de vacinação mais eficazes e criteriosos, diminuindo a possibilidade de gerar uma resposta autoimune em pessoas soropositivas ou soronegativas. Some-se a isso, essa revisão pode fomentar a formulação de novas vacinas que evidenciam a diversidade genética dos indivíduos e os possíveis risco autoimunes como algo primordial no controle da promoção à saúde.

Por isso, o presente tema foi escolhido, devido à necessidade urgente de enfrentar os desafios colocados pelos surtos de dengue globalmente, revelando a necessidade de uma atenção integrada das diversas esferas públicas e do apoio da sociedade, a fim de garantir um entendimento mútuo sobre a doença, os mecanismos de mimetismo molecular e as estratégias de vacinação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Almeja-se, a partir dessa revisão sistemática, elucidar de forma clara, pertinente e concisa aos profissionais da saúde, a relevância que o mimetismo molecular detém na patogênese da dengue grave e quais doenças autoimunes possam se desenvolver a partir desse mecanismo. Além disso, a importância do saber pleno da vacinação contra o DENV, a fim de avaliar o indivíduo em sua totalidade e particularidades, para chegar em conclusões mais exatas e resolutivas.



REFERÊNCIAS

BHATT, P. et al. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. **Curr Microbiol.** 2021 Jan;78(1):17-32. doi: 10.1007/s00284-020-02284-w. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231723; PMCID: PMC7815537.

CHEN, Y.-W. et al. Association Between a History of Dengue Fever and the Risk of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study. **Front Med (Lausanne).** 2021 Nov 3;8:738291. doi: 10.3389/fmed.2021.738291. PMID: 34805205; PMCID: PMC8597927.

KARIYAWASAM, R. et al. A dengue vaccine whirlwind update. **Ther Adv Infect Dis.** 2023 Apr 20;10:20499361231167274. doi: 10.1177/20499361231167274. PMID: 37114191; PMCID: PMC10126642.

KULARATNE, S. A.; DALUGAMA, C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management, **Clinical Medicine**, Volume 22, Issue 1, 2022, Pages 9-13, ISSN 1470-2118, <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791>.

LARDO, S. et al. The Autoimmune Mechanism in Dengue Hemorrhagic Fever. **Acta Med Indones.** 2018 Jan;50(1):70-79. PMID: 29686179.

MALAVIGE, G. N.; OGG, G. S. Molecular mechanisms in the pathogenesis of dengue infections. **Trends Mol Med.** 2024 May;30(5):484-498. doi: 10.1016/j.molmed.2024.03.006. Epub 2024 Apr 5. PMID: 38582622.

PINTADO SILVA, J.; FERNANDEZ-SESMA, A. Challenges on the development of a dengue vaccine: a comprehensive review of the state of the art. **J Gen Virol.** 2023 Mar;104(3):001831. doi: 10.1099/jgv.0.001831. PMID: 36857199; PMCID: PMC10228381.

TRIVEDI, S.; CHAKRAVARTY, A. Neurological Complications of Dengue Fever. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2022 Aug;22(8):515-529. doi: 10.1007/s11910-022-01213-7. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35727463; PMCID: PMC9210046.

Weekly epidemiological record, 3 MAY 2024, 99th YEAR - **WHO REFERENCE NUMBER**: WER No 18, 2024, 99, 203–224, 1 See: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>, accessed April 2024

WONG, J. M. et al. Dengue: A Growing Problem With New Interventions. **Pediatrics** June 2022; 149 (6): e202105522. doi: 10.1542/peds.2021-05522

ZHOU, F. et al. Zika and Dengue Virus Autoimmunity: An Overview of Related Disorders and Their Potential Mechanisms. **Rev Med Virol.** 2025 Jan;35(1):e70014. doi: 10.1002/rmv.70014. PMID: 39779915.