

# OLÁ VIH/SIDA

**ATENÇÃO. NÓS NÃO VAMOS DESISTIR. POR MAIS QUE NOS DESAFIES, VOLTAREMOS MAIS FORTES. MAIS DETERMINADOS EM TRAZER AVANÇOS NA CIÊNCIA E PARCERIAS PARA LUTAR CONTRA TI E CONTRA O QUE TU REPRESENTAS, E, UM DIA, VAMOS ERRADICAR-TE DE VEZ.**

**ATÉ ESSE DIA,  
SOMOS ViiV HEALTHCARE**

**ESTAMOS AQUI  
ATÉ TU NÃO ESTARES.**

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

# Dengue na Ilha da Madeira

# Dengue in Madeira Island

**/ D. Serrano**

<sup>1</sup> Instituto de Higiene e Medicina Tropical –  
Universidade Nova de Lisboa

## Correspondência:

Débora Nicole Pina Serrano  
Urbanização Quinta da Cruz de Pau, Rua do  
Castelo, lote 34, 1.º Esquerdo  
2600-782 Alhandra/São João dos Montes  
Lisboa, Portugal  
Tel. 968 591 498  
Email: deboranpserrano@hotmail.com

## Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade.

Artigo recebido em

11/09/2020

Artigo aceite para publicação em

06/02/2021

**/ Resumo**

**Introdução:** O dengue é uma infeção viral sistémica, cujo agente etiológico é um arbovírus, designado por vírus de dengue (DENV). O dengue é a infeção viral mais difundida mundialmente e representa uma ameaça à Saúde Pública.

**Objetivos:** Este artigo pretende abordar a epidemia de dengue que assolou a Madeira em 2012 e avaliar o potencial endémico da ilha.

**Métodos:** A metodologia utilizada consistiu numa pesquisa bibliográfica e na revisão da literatura com base em artigos de referência publicados na *PubMed*.

**Resultados:** A ocorrência da primeira epidemia de dengue na Madeira em 2012 resultou do aumento da população de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, bem como da introdução do serotipo DENV-1. Além disso, existe o risco da introdução e disseminação de outros serotipos de DENV nos próximos anos. Num estudo realizado para avaliar o risco da ocorrência de uma epidemia de dengue na Madeira, os resultados demonstraram que ambas as populações de *Aedes aegypti* são muito suscetíveis a infeções pelo vírus DENV-2.

**Conclusões:** Devido à ameaça global representada pelo Dengue, que está a expandir a sua área de atividade e a atingir zonas que anteriormente eram livres desta arbovirose, é necessário explorar a viabilidade de estratégias inovadoras de controlo de mosquitos.

**Palavras-chave:** Dengue na Ilha da Madeira; Prevenção do dengue; Estratégias para conter o dengue

## / Abstract

**Introduction:** Dengue is a systemic viral infection, whose etiologic agent is an arbovirus, called the Dengue virus (DENV). Dengue is the most widespread viral infection worldwide and represents a threat to Public Health.

**Aim:** This study aims to address the Dengue epidemic that hit Madeira in 2012 and to assess the island's endemic potential.

**Methods:** The methodology used consisted of a literature search and literature review based on reference articles published in the PubMed database.

**Results:** The occurrence of the first Dengue epidemic in Madeira in 2012 resulted from the increase in the population of *Aedes aegypti* mosquitoes, as well as the introduction of the DENV-1 serotype. In addition, there is a risk of the introduction and spread of other DENV serotypes in the coming years. In a study carried out to assess the risk of the occurrence of a Dengue epidemic in Madeira, the results showed that both populations of *Aedes aegypti* are very susceptible to infections by the DENV-2 virus.

**Discussion:** Due to the global threat posed by Dengue, which is expanding its area of activity and reaching areas that were previously free of this arbovirus, it is necessary to explore the feasibility of mosquito control strategies.

**Keywords:** Dengue in Madeira Island; Dengue prevention; Strategies to counter Dengue virus

## / Introdução

O dengue é uma infecção viral sistêmica, cujo agente etiológico é um arbovírus, designado vírus de dengue (DENV), e o vetor é um artrópode. O DENV é o arbovírus mais prevalente, estimando-se que haja cerca de 50 a 100 milhões de novos casos por ano<sup>1,2,3</sup>. Este arbovírus pertence ao gênero *flavivirus*, à família *Flaviviridae* e apresenta quatro serotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), sendo que em 2013 foi descoberto o quinto serotipo<sup>1,4</sup>. O genoma viral é constituído por uma cadeia simples de RNA, de polaridade positiva que codifica três proteínas estruturais, que compõem a cápside, pré-membrana e envelope, assim como sete proteínas não estruturais<sup>5,6</sup>.

O dengue é a infecção viral mais difundida mundialmente e representa uma séria ameaça à Saúde Pública, sobretudo em países tropicais e subtropicais. Por isso, a Organização Mundial de Saúde considerou o dengue uma doença tropical negligenciada<sup>1,5,7</sup>. A apresentação clínica varia de doença assintomática a síndromes com manifestações clínicas graves, nomeadamente a febre hemorrágica do dengue. Os sintomas do dengue incluem febre alta, cefaleias, náuseas, vômitos, exantema, fotofobia, dor retro-ocular, mialgia e artralgia. A maioria dos indivíduos recupera após uma doença autolimitada, enquanto uma pequena percentagem desenvolve dengue grave, caracterizado principalmente por extravasamento de plasma, que por sua vez pode causar choque<sup>5,8</sup>.

O DENV consiste num flavivírus que é transmitido aos seres humanos através da picada de mosquitos fêmeas hematófagas infetadas do género *Aedes* (*Stegomyia*), que necessitam de realizar refeições sanguíneas para o amadurecimento dos seus ovos. O mosquito *Aedes aegypti* consiste no principal vetor do dengue, sendo encontrado predominantemente nas regiões tropicais e subtropicais<sup>1,4,5</sup>. *Aedes aegypti* é um mosquito antropofílico, que possui uma estreita associação com seres humanos; é avidamente atraído pelo sangue humano e está altamente adaptado ao ambiente urbano e doméstico, reproduzindo-se e alimentando-se no interior ou na proximidade de residências, sobretudo durante o dia<sup>9,10,11</sup>. *Aedes albopictus* pode atuar igualmente enquanto vetor, embora seja menos eficiente comparativamente a *Aedes aegypti*<sup>4,5</sup>. Contudo, o mosquito *Aedes albopictus* possui a capacidade de sobreviver em climas temperados, sendo responsável por um número crescente de epidemias em zonas onde *Aedes aegypti* não está estabelecido<sup>5,6,9</sup>.

O objetivo desta pesquisa bibliográfica é abordar a arbovirose mais prevalente, o dengue, e esclarecer a transmissão, etiologia e epidemiologia da doença, especificando a epidemia de dengue autóctone que assolou a ilha da Madeira em 2012. Pretende igualmente avaliar o potencial endêmico da ilha, evidenciando a capacidade de populações locais de *Aedes aegypti* transmitirem o arbovírus, bem como perspetivar diversas estratégias para a prevenção e controlo do dengue.

## / Material e métodos

A metodologia utilizada consistiu numa pesquisa bibliográfica e na revisão da literatura com base em artigos de referência publicados na base de dados PubMed, complementada com informação disponível em *sites web* relevantes. Na pesquisa bibliográfica, foi definido previamente um limite temporal: foram selecionados somente artigos compreendidos entre 2012 e 2020 e utilizadas as seguintes palavras-chave na pesquisa: "Dengue", "*Aedes aegypti*", "Madeira" e "Controlo vetorial". A revisão bibliográfica foi posteriormente suplementada com uma análise crítica sobre o tema e com o desenvolvimento de estratégias eficazes de controlo do vetor *Aedes aegypti* e prevenção do dengue.

## / Resultados

O dengue é um exemplo paradigmático de uma infeção reemergente. As espécies invasoras de mosquitos representam uma grave ameaça ao meio ambiente e à Saúde Pública<sup>10</sup>. Nos últimos séculos, verificaram-se eventos dramáticos de expansão geográfica de espécies vetoriais *Aedes* spp., sobretudo devido à globalização, viagens, urbanização rápida, comércio e alterações climáticas<sup>10,12</sup>. Inicialmente, *Aedes aegypti* era um mosquito nativo de África, mas disseminou-se geograficamente e atingiu o território europeu, tendo sido detetado em 2005 na Região Autónoma da Madeira. Após a deteção da presença de *Aedes aegypti* no Funchal, as autoridades de saúde implementaram diversas estratégias de resposta epidémica<sup>13</sup>. Contudo, as intervenções de controlo revelaram-se insuficientes e incapazes de conter a expansão de *Aedes aegypti*<sup>14</sup>.

A ocorrência da primeira epidemia de dengue na Madeira em 2012 resultou do aumento da população de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, bem como da introdução do serotipo DENV-1, através da importação de dengue por viajantes virémicos, devido às relações comerciais e sociais entre a ilha e determinados países endémicos de dengue, tais como Brasil e Venezuela. No decorrer desta epidemia na Madeira, registaram-se milhares de casos autóctones de DENV-1. Contrariamente a muitas zonas endémicas de dengue em regiões tropicais, a presença de *Aedes aegypti* na Madeira não está associada à ausência de infraestruturas de água e saneamento básico. A combinação de áreas de elevada densidade populacional com vegetação subtropical rica e abundante proporcionou condições para o estabelecimento e proliferação do mosquito *Aedes aegypti*. Este vetor reproduz-se nas residências em pequenas fontes de água artificiais, nomeadamente copos e garrafas de água, vasos de flores, drenos. Por esse motivo, a prática comum na Madeira de plantar flores em vasos contribuiu para o aumento de potenciais criadouros de mosquitos no interior e na proximidade de habitações<sup>10,12</sup>. Portanto, é provável que a combinação de elevada densidade vetorial associada à ausência de imunidade da população ao vírus explique a dimensão da epidemia que ocorreu na ilha<sup>15</sup>.

Atualmente, este mosquito encontra-se amplamente distribuído ao longo da costa sul da ilha, tornando-se numa das espécies mais abundantes. A densidade populacional atual de *Aedes aegypti* é suficientemente elevada para sustentar a transmissão e causar epidemias de dengue ou de outros arbovírus, como chikungunya e zica<sup>16,17</sup>. Além disso, existe o risco de introdução e disseminação de outros serotipos de DENV nos próximos anos, devido ao enorme potencial comercial e turístico que a ilha tem sobretudo com a América do Sul, que possui um padrão de transmissão de dengue hiperendémico<sup>4,15</sup>. Para além da existência de vetores competentes, estão presentes na Madeira outros fatores que potenciam a ocorrência de novas epidemias, tais como casos de dengue importados do Brasil e da Venezuela, uma população humana suscetível ao vírus, assim como condições climáticas favoráveis à proliferação e ao estabelecimento do vetor na ilha, nomeadamente temperatura e precipitação<sup>2,16</sup>. Deste modo, o clima temperado e subtropical da Ilha da Madeira desempenha um papel fundamental na competência do vetor para a transmissão do arbovírus<sup>5,16</sup>.

A epidemiologia do dengue é indissociável da ecologia do vetor, verificando-se uma variação sazonal na transmissão de DENV<sup>9</sup>. Por isso, foi realizado um estudo no qual foi analisada a temperatura média registada na Madeira e identificado um intervalo temporal de risco considerável de introdução de um novo serotipo de DENV, designado *Epidemic Window*, que se situa entre abril e outubro. Este período está associado a temperaturas acima dos 15 °C, sugerindo que a temperatura desempenha um papel significativo na dinâmica da transmissão de dengue. Logo, temperaturas elevadas aumentam a reprodução do vírus e reduzem o período de incubação extrínseco, contribuindo para a possibilidade de surgimento de epidemias de dengue<sup>2,5,12</sup>. Contudo, a Madeira não possui condições para que se torne numa zona endémica de dengue, visto que, fora do *Epidemic Window*, as temperaturas registadas são inferiores a 15 °C, comprometendo a capacidade vetorial de disseminação do DENV<sup>12,18</sup>.

A introdução de novos serotipos de dengue na Madeira pode resultar na ocorrência de uma epidemia mais nefasta que a de 2012, visto que infeções secundárias por um serotipo viral heterólogo aumentam o risco de desenvolver dengue grave e potencialmente fatal, pois a infeção por DENV-1 não confere imunidade heteróloga cruzada a longo prazo contra os restantes serotipos<sup>15</sup>. Num estudo realizado para avaliar o risco de ocorrência de uma epidemia de dengue na Madeira, testou-se a competência vetorial de duas populações locais de *Aedes aegypti*. Uma população de mosquitos foi recolhida no Funchal, considerada a maior área urbana da ilha, e outra população foi recolhida no Paul do Mar, uma área rural. Os resultados demonstraram que ambas as populações de *Aedes aegypti* são muito suscetíveis a infeções pelo vírus DENV-2; os mosquitos conseguiram transmitir o vírus três dias após serem infetados, sugerindo que o período de incubação do vírus no vetor é curto. O DENV-2 foi selecionado para o estudo devido à possibilidade de introdução de um novo serotipo na Madeira<sup>16</sup>.

## / Discussão

Devido à ameaça global representada pelo dengue, que está a expandir a sua área de atividade e a atingir zonas que anteriormente eram consideradas livres desta arbovirose, é necessário explorar a viabilidade de estratégias inovadoras de controlo de mosquitos e a adoção de medidas direcionadas à mitigação do impacto de epidemias<sup>3,5</sup>. Por isso, é fundamental que a ilha da Madeira esteja devidamente preparada para a ocorrência de futuras epidemias de dengue, sobretudo quando se verifica um fluxo superior de passageiros provenientes de países endémicos, nomeadamente durante a primavera e o verão<sup>12,16</sup>.

De forma a prevenir a transmissão de dengue, no início do *Epidemic Window* e sobretudo no Funchal, devem ser implementadas estratégias sustentadas, eficazes e custo-efetivas de contenção e de erradicação da população de *Aedes aegypti* e que possam ter um impacto rápido<sup>12,13</sup>. O controlo e prevenção eficaz de dengue exige uma abordagem multifacetada, através da combinação integrada de diversas estratégias<sup>13</sup>. Considerando que não se encontram disponíveis vacinas ou terapêuticas antivirais específicas para o dengue, o controlo vetorial e a vigilância entomológica de populações locais desta espécie de mosquitos invasora, *Aedes aegypti*, devem ser incluídos em qualquer estratégia integrada de prevenção do dengue, a qual deve focalizar-se em três vertentes: desinfestação de larvas e mosquitos, educação ambiental e controlo físico/ambiental<sup>19,20</sup>. Espera-se que intervenções que reduzam a densidade populacional de mosquitos adultos, a probabilidade diária de sobrevivência e a exposição dos seres humanos a mosquitos representem um maior impacto na diminuição da transmissão de DENV<sup>13</sup>.

Uma das medidas mais comumente utilizadas no controlo de mosquitos consiste na aplicação de larvicidas e inseticidas contra as formas imaturas e adultas do mosquito. Porém, a utilização contínua e imprudente de inseticidas sintéticos resultou na emergência de resistências a múltiplas classes de inseticidas, constituindo um desafio adicional aos programas de controlo dos vetores<sup>10,13,16,21</sup>. Por isso, devem ser adotadas novas estratégias que sejam eficazes na contenção da população de mosquitos e consequentemente impeçam a transmissão de DENV. Um método alternativo consiste no investimento em novas formulações de inseticidas já em uso ou em novas classes de inseticidas com outro modo de ação, que possuam longa eficácia residual e efeitos reduzidos fora do alvo<sup>13</sup>. Por exemplo, uma alternativa é o desenvolvimento de inseticidas moleculares que utilizem nanopartículas especialmente projetadas para atingir tecidos específicos dos insetos, sem efeitos ambientais nefastos e sem prejudicar a saúde dos indivíduos<sup>5,13,21</sup>. Estes inseticidas devem ser aplicados em áreas estratégicas<sup>14</sup>.

Todavia, as medidas adotadas devem ser orientadas sobretudo para a erradicação ou redução dos locais de reprodução do mosquito, através da criação de armadilhas para oviposição. Foram realizados diversos estudos que testaram a utilização destas

armadilhas e os resultados apontaram para uma redução significativa na população de *Aedes aegypti* fêmea<sup>22</sup>. Por esse motivo, a implantação em massa de armadilhas letais de oviposição seria uma boa estratégia a adotar na Madeira. Estas armadilhas permitem reduzir os mosquitos fêmeas adultos, visto que estes têm maior probabilidade de serem infetados com o DENV, devido ao contacto com sangue durante a sua refeição sanguínea. Através de uma infusão ou compostos voláteis que são atraentes para a oviposição, os mosquitos fêmeas são atraídos para a armadilha e destruídos rapidamente, assim como os seus ovos, contribuindo para a redução populacional de fêmeas de *Aedes aegypti*<sup>13,21,22</sup>. A implantação em massa destas armadilhas deve ser realizada idealmente durante a primavera, de modo a impedir que a população de *Aedes aegypti* cresça exponencialmente e atinja níveis que permita a transmissão de dengue<sup>22</sup>. Em alternativa às armadilhas, pode recorrer-se ao método de autodisseminação, que consiste na contaminação dos *habitats* aquáticos dos mosquitos através dos seus comportamentos de repouso e oviposição<sup>23</sup>. A exposição da população de mosquitos adultos a piriproxifeno (composto que impede o desenvolvimento larval e afeta a fertilidade dos mosquitos fêmeas) é alcançada através de superfícies que se encontram contaminadas com este composto e que atraem os mosquitos que procuram locais de oviposição ou repouso. Os mosquitos contaminados transportam por sua vez as partículas de piriproxifeno para as superfícies que visitam posteriormente. Quando as fêmeas pousam nos reservatórios para oviposição, as partículas do piriproxifeno presente na água são letais para as larvas dos mosquitos. Esta estratégia é particularmente eficaz em *Aedes aegypti*, dado que este mosquito deposita os seus ovos em diversos locais de reprodução, amplificando o impacto desta estratégia<sup>21</sup>.

A redução de fonte de larvas é igualmente uma estratégia eficaz na redução da transmissão de DENV, através da eliminação de recipientes que sejam locais favoráveis à oviposição e ao desenvolvimento dos estádios aquáticos<sup>11,13,17</sup>. Como parte do ciclo do vetor ocorre em ambientes aquáticos, podem ser introduzidos predadores naturais que se alimentem de larvas e pupas, nomeadamente peixes larvívoros, crustáceos e copépodes, de forma a reduzir a população larval<sup>5,21</sup>.

As estratégias de gestão ambiental para controlo de vetores não devem ser da responsabilidade exclusiva das autoridades locais de saúde, sendo crucial a colaboração entre diversos setores<sup>9</sup>. O envolvimento sustentado e ativo da comunidade tem um enorme impacto no controlo do dengue, resultando em índices entomológicos reduzidos de *Aedes aegypti* em ambiente doméstico<sup>19,24</sup>. Por isso, a educação ambiental e a conscientização da comunidade devem ser reforçadas, e devem ser promovidas medidas de proteção individual e de redução de fontes domésticas que constituam potenciais criadouros e *habitats* larvais para o mosquito. A divulgação de informação pode ser feita por meio de folhetos, campanhas publicitárias educativas e meios de

comunicação social, assim como atividades comunitárias, envolvendo escolas e setores da saúde<sup>14,24</sup>.

Algumas medidas de fácil implementação nas residências para eliminação de criadouros são: remover ervas circundantes de fontes de água; vigiar a densidade de mosquitos em espaços exteriores, como jardins; esvaziar recipientes onde as águas possam ficar estagnadas; eliminar pneus velhos, tanques de roupa, bebedouros de animais, pratos de vasos de plantas; utilizar redes mosquiteiras impregnadas; instalar telas em portas e janelas; e aplicar inseticidas nas residências em locais estratégicos<sup>20</sup>. A proteção individual dos indivíduos pode envolver a utilização de repelentes tópicos e de roupas que minimizem a exposição da pele aos mosquitos<sup>4,5</sup>. Contudo, as campanhas de Saúde Pública devem englobar dados entomológicos, de forma a incentivar e a demonstrar a eficácia do controlo peri-doméstico; ou seja, os habitantes por si só podem reduzir significativamente possíveis habitats de *Aedes aegypti* nas suas residências<sup>22</sup>. São igualmente necessários esforços na deteção precoce e controlo de casos importados de dengue, devendo apostar-se na formação dos profissionais de saúde<sup>3</sup>. Além disso, podem ser desenvolvidos métodos inovadores e viáveis a longo prazo, para prevenção e controlo do dengue, colmatando determinadas falhas na eficácia de algumas estratégias de controlo convencionais.

O combate genético do mosquito *Aedes aegypti* permite suprimir e exercer uma pressão de seleção sobre uma determinada população-alvo. Esta estratégia consiste na modificação genética de espécies vetoriais, de forma a torná-las inaptas para transmitir o arbovírus ou torná-las portadores de um gene letal que, ao ser introduzido nas populações selvagens, conduz à diminuição e potencial eliminação da espécie e consequentemente impede a transmissão da doença. Os mosquitos geneticamente modificados podem ser criados facilmente e em grande quantidade em laboratório, através da adição de tetraciclina à dieta larval<sup>13</sup>.

A técnica de esterilização de insetos consiste numa tecnologia transgénica promissora que visa suprimir a capacidade reprodutiva dos vetores e por conseguinte controlar a densidade vetorial em ambientes urbanos. Nesta técnica, os vetores machos são expostos a radiações para se tornarem estéreis e de seguida são libertados na população-alvo. Estes mosquitos, ao acasalarem com mosquitos fêmeas selvagens, originam ovos inviáveis, visto que a radiação provoca mutações genéticas letais na descendência das fêmeas com as quais os machos estéreis copulam<sup>13,21</sup>. Uma estratégia metodologicamente diferente da anterior e que pode ser adotada na Madeira consiste na utilização de agentes bacterianos simbióticos, como *Wolbachia*, que são introduzidos artificialmente no vetor, de forma a colonizar a população de vetores e interferir nos seus mecanismos reprodutivos, tornando-os reprodutivamente incompatíveis com fêmeas selvagens.

Através deste método, é possível suprimir a população de *Aedes aegypti* e assim interromper a cadeia de transmissão do vírus<sup>5,13,21</sup>.

A estratégia baseada na modificação genética de mosquitos foi testada no Brasil, tendo-se verificado um declínio de 85% da população de *Aedes aegypti*<sup>13,21,25</sup>. Porém, para que este método seja totalmente eficaz, requer a libertação contínua destes mosquitos durante um período de tempo prolongado, apresentando um impacto tardio na redução de mosquitos adultos. Além disso, a eficácia desta abordagem é superior quando a densidade da população vetora é baixa. Por isso, na Madeira, primeiramente devem ser adotadas medidas que permitam diminuir a densidade da população de vetores e apenas posteriormente proceder à libertação dos mosquitos geneticamente modificados<sup>13</sup>. Provavelmente, estes métodos serão inadequados para o controlo rápido de uma epidemia. Nesse sentido, no caso de uma epidemia de dengue na Madeira, deverá recorrer-se a medidas com maior capacidade de resposta epidémica, ou seja, de rápida e fácil implementação e com um elevado impacto epidemiológico, nomeadamente a utilização de inseticidas moleculares<sup>13</sup>. Por outro lado, a libertação de mosquitos geneticamente modificados apresenta diversas implicações ambientais e éticas, sendo necessário abordar estas questões adequadamente em todos os setores da sociedade, incluindo a comunidade, antes da aprovação governamental e da integração estrutural deste método nos programas de controlo do dengue na Madeira<sup>21,25</sup>.

Como a Madeira é um importante destino turístico, são igualmente importantes os procedimentos de desinfestação ao nível dos portos marítimos e aeroportos, de modo a reduzir o risco de exportação do vetor de dengue para a Europa Continental. Também devem ser preconizadas medidas de controlo e prevenção noutros países europeus com fortes ligações turísticas e comerciais à Madeira<sup>10,16</sup>.

O entendimento de como se pode obter a máxima eficácia na aplicação de determinadas estratégias é fundamental. Por isso, devem ser elaboradas diretrizes atualizadas, suportadas em índices epidemiológicos para avaliação rigorosa das intervenções disponíveis que são mais apropriadas, considerando a ecologia local, o comportamento da população-alvo e os recursos disponíveis<sup>13,26</sup>. É consensual que a eliminação do dengue é somente alcançada através da integração do controlo de vetores e da vacinação. O desenvolvimento e licenciamento de uma vacina tetravalente eficaz num futuro próximo constitui uma ferramenta promissora contra o dengue, visto que permitirá reverter o peso aparentemente inabalável e crescente da infeção e os custos associados à mesma<sup>9,13,18,19</sup>.

## / Referencias

1. Uno N, Ross T. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):1-11.
2. Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:317.
3. Rezza G. Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naïve areas. *Pathogens and Global Health*. 2014;108(8):349-355.
4. Dengue and severe dengue [Internet]. Who.int. 2020 [cited 8 April 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
5. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:1-14.
6. Muller D, Depelenaire A, Young P. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(suppl\_2):S89-S95.
7. Barnett R. Dengue. *The Lancet*. 2017;390.
8. Guzman M, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015;385.
9. Castro M, Wilson M, Bloom D. Disease and economic burdens of dengue. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(3):e70-e78.
10. Seixas G, Salgueiro P, Silva A, Campos M, Spenassatto C, Reyes-Lugo M et al. *Aedes aegypti* on Madeira Island (Portugal): genetic variation of a recently introduced dengue vector. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(suppl 1):3-10.
11. World Health Organization. Global Strategy for Dengue Prevention and Control. 2012.
12. Lourenço J, Recker M. The 2012 Madeira Dengue Outbreak: Epidemiological Determinants and Future Epidemic Potential. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(8):e3083.
13. Achee N, Gould F, Perkins T, Reiner R, Morrison A, Ritchie S et al. A Critical Assessment of Vector Control for Dengue Prevention. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(5):e0003655.
14. Rodrigues H, Monteiro M, Torres D, Silva A, Sousa C, Conceição C. Dengue in Madeira Island. *Mathematics of Planet Earth*. 2014.
15. Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20398.
16. Seixas G, Jupille H, Yen P, Viveiros B, Failloux A, Sousa C. Potential of *Aedes aegypti* populations in Madeira Island to transmit dengue and chikungunya viruses. *Parasites & Vectors*. 2018;11(1).
17. Seixas G, Salgueiro P, Bronzato-Badial A, Gonçalves Y, Reyes-Lugo M, Gordicho V et al. Origin and expansion of the mosquito *Aedes aegypti* in Madeira Island (Portugal). *Scientific Reports*. 2019;9(1).
18. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, Wills B. Dengue. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1423-32.
19. Katzelnick L, Coloma J, Harris E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(3):e88-e100.
20. [Internet]. Dgs.pt. 2020 [cited 8 April 2020]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0182012-de-31102012-png.aspx>.
21. Rather I, Parry H, Lone J, Paek W, Lim J, Bajpai V et al. Prevention and Control Strategies to Counter Dengue Virus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7.
22. Johnson B, Ritchie S, Fonseca D. The State of the Art of Lethal Oviposition Trap-Based Mass Interventions for Arboviral Control. *Insects*. 2017;8(1):5.
23. Seixas G, Paul R, Pires B, Alves G, de Jesus A, Silva A et al. An evaluation of efficacy of the auto-dissemination technique as a tool for *Aedes aegypti* control in Madeira, Portugal. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1).
24. Nazareth T, Sousa C, Porto G, Gonçalves L, Seixas G, Antunes L et al. Impact of a Dengue Outbreak Experience in the Preventive Perceptions of the Community from a Temperate Region: Madeira Island, Portugal. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(3):e0003395.
25. Favia G. Engineered mosquitoes to fight mosquito borne diseases: not a merely technical issue. *Bioengineered*. 2015;6(1):5-7.
26. Lees R, Gilles J, Hendrichs J, Vreysen M, Bourtzis K. Back to the future: the sterile insect technique against mosquito disease vectors. *Current Opinion in Insect Science*. 2015;10:156-162.