

## INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	0
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>1.1 EZIOLOGIA</b> .....	3
<b>1.2 PATOGENESI</b> .....	7
<b>1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE</b> .....	8
<b>1.4 DIAGNOSI</b> .....	14
<b>1.5 DENGUE TRA I VIAGGIATORI</b> .....	17
<b>1.6 CASI AUTOCTONI</b> .....	19
<b>1.7 TRATTAMENTI ATTUALI</b> .....	22
<b>1.8 GESTIONE CLINICA</b> .....	26
<b>2. OBIETTIVO</b> .....	28
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	29
<b>4. RISULTATI</b> .....	30
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	39
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	40
<b>SITOGRAFIA E BIBLIOGRAFIA</b> .....	41

## ABSTRACT

**Introduzione:** La dengue è una malattia infettiva trasmessa da zanzare, che negli ultimi anni ha rappresentato una crescente minaccia per la salute pubblica in molte regioni tropicali e subtropicali. Negli ultimi decenni, l'incidenza di questa malattia è aumentata drasticamente, con milioni di casi segnalati ogni anno. L'infezione può presentarsi in forme asintomatiche, ma nei casi gravi può portare a complicazioni letali come la dengue emorragica e la sindrome da shock dengue.

**Obiettivo:** Questa tesi si propone di esplorare l'incidenza della dengue con particolare attenzione alla connessione tra la diffusione della malattia legato al turismo ed ai casi autoctoni che si stanno verificando negli ultimi anni con il cambiamento climatico. E come questi possano influenzare la sua diffusione ponendo il focus su tutte le strategie preventive da adottare, e di come gli infermieri abbiano un ruolo cruciale non solo nella cura, ma anche nell'educazione e nella promozione della salute.

**Materiali e metodi:** Per questa revisione della letteratura sono state utilizzate banche dati come PubMed, Google scholar, siti quali quello del ministero della salute e quello dell'OMS, dell'istituto superiore di sanità ed il sito del centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. Lo scopo è stato quello di raccogliere e analizzare studi pertinenti tra il 2000 e 2024.

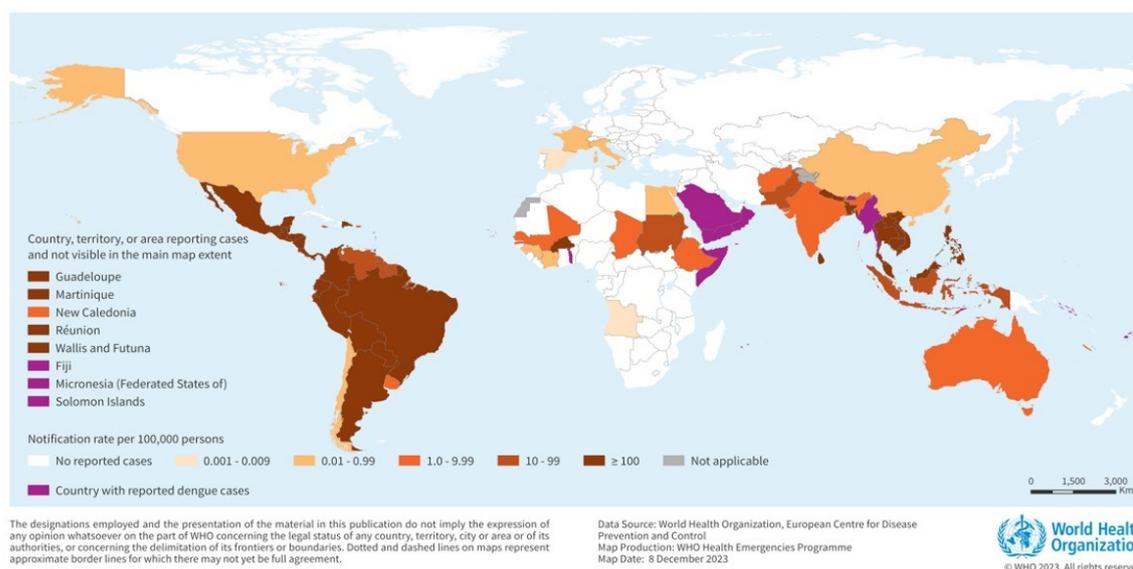
**Risultati:** La revisione ha mostrato che la diffusione della dengue non è più legata solo alla mobilità umana ma, con i cambiamenti climatici anche nelle zone in cui non era endemica questa malattia ci si dovrà abituare ai vari casi autoctoni che in determinati periodi dell'anno si verificheranno. E di come sia importante l'intervento infermieristico nell'educazione della promozione della salute, e nella gestione dei pazienti con infezione DENV.

**Conclusioni:** I risultati mostrano come un approccio proattivo e, una gestione integrata dei vettori che miri a ridurre la loro densità in modo sostenibile, interventi mirati sulla comunità e programmi educativi, raccomandazioni per i viaggiatori sulle misure preventive risultano essere di primaria importanza.

**Parole chiave:** "Dengue", "dengue fever", "dengue infection", "dengue pathogenesis" "dengue Italy", "dengue travelers", "dengue AND nurse", "dengue AND nursing", "Dengue nursing care".

## 1. INTRODUZIONE

L'infezione da DENV (Virus della dengue) è una delle principali cause di malattia nelle aree tropicali e sub tropicali, specialmente nelle zone urbane e semi urbane, e dall'inizio del 2024 sono stati segnalati in tutto il mondo oltre 13 milioni di casi e oltre 8500 decessi correlati ad essa<sup>1</sup>. Ad oggi è endemica in più di cento paesi del sud del mondo tra le Americhe, sud est asiatico, le isole del pacifico occidentale, l'Africa e il mediterraneo occidentale. Le regioni Americhe, Asia sud-orientale e Pacifico occidentale sono le più gravemente colpite, con l'Asia che rappresenta circa il 70% del carico di malattia globale.<sup>2</sup> Secondo i dati dell'OMS, circa la metà della popolazione mondiale è oggi a rischio di febbre dengue, e ogni anno si verificano dai 100 ai 400 milioni di contagi (OMS,2024). Si tratta di una malattia infettiva acuta ad eziologia virale causata da un flavivirus ed è trasmessa all'uomo dalla puntura di zanzare Aedes, ma principalmente aedes aegypti.



*Fig1 Paesi/territori/aree che segnalano casi autoctoni di dengue (novembre 2022-novembre 2023).*

<sup>1</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

<sup>2</sup> <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

L'origine del DENV è controversa, la maggior parte degli studi sull'epidemiologia concordano sul fatto che l'ampia distribuzione geografica potrebbe essere cominciata dai velieri e dalla tratta degli schiavi (Rashedul Islam et al. 2015). Data la sua natura principalmente asintomatica la febbre dengue è stata segnalata/documentata per la prima volta negli esseri umani nel 1779 a Giacarta, Indonesia e in Egitto ( Wu et al. 2011 ). Un anno dopo fu dichiarata una pandemia a Philadelphia, Usa ( Rush 1951 ). L'OMS ha riportato che: circa 1-2 milioni di casi di DF nel 1998 e, in soli 50 anni il numero di infezioni è aumentato di 30 volte (OMS,2012). La più grande epidemia di dengue si è verificata nel 2016 negli Stati Uniti, con oltre 2,38 milioni di casi segnalati. In questa epidemia, il contributo più elevato è stato in Brasile, con 1,5 milioni di casi. I casi di dengue sono aumentati drasticamente negli Stati Uniti nel 2019, con oltre 3 milioni di casi ( PAHO 2019 ).Tra il XVIII e il XIX secolo ci sono stati vari fattori che hanno contribuito ad un' accelerazione della diffusione della malattia, uno di questi è dovuto all'espansione della navigazione mondiale, che ha portato all'urbanizzazione delle città portuali, i quali hanno creato le condizioni ideali per il principale vettore di zanzare aedes aegypti per trasmettere la malattia. Considerando quindi la sua diffusione e l'impatto che ha sulla salute pubblica, è importante comprendere i sintomi e le complicazioni di questa patologia. La maggior parte delle persone che contraggono il virus non presentano sintomi. Nei casi sintomatici, le manifestazioni più frequenti includono febbre alta, cefalea, mialgie, nausea ed eruzioni cutanee. Gran parte dei pazienti riesce a recuperare comunque entro le 1 o 2 settimane. Alcuni invece, possono sviluppare forme severe di dengue per il quale è necessario il ricovero.

## 1.1 EZIOLOGIA

L'eziologia della dengue è legata al virus DENV, che appartiene al genere Flavivirus nella famiglia Flaviviridae. Questo virus ha una struttura con involucro e un genoma di RNA a singolo filamento positivo che viene tradotto come un'unica catena polipeptidica e poi scisso in 3 proteine strutturali (capside, membrana e involucro) e 7 proteine non strutturali tramite proteasi codificate dal virus e dall'ospite. Esistono quattro sierotipi distinti di DENV: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, l'infezione da un sierotipo conferisce un'immunità a lungo termine per quel sierotipo specifico ma, solo un'immunità transitoria agli altri sierotipi. Questo significa che le infezioni successive da sierotipi diversi possono aumentare il rischio di sviluppare forme gravi di dengue. I principali vettori responsabili della diffusione della malattia sono le zanzare *Aedes aegypti*, seguite in misura minore da *Aedes albopictus* tuttavia, in alcune regioni, come Europa e Nord America, *Aedes albopictus* è più diffuso (Fig.2). La *Aedes aegypti* è una specie particolarmente adattata agli ambienti urbani e prevalentemente antropofila e, punge durante le ore diurne. Questa zanzara depone le uova in raccolte d'acqua stagnante, come quelle che troviamo nei contenitori domestici, pneumatici usati, bidoni o grondaie. Le sue uova potrebbero sopravvivere senza idratazione in condizioni secche per mesi e, con la prima opportunità di contatto con l'acqua, inizia il ciclo vitale. La capacità di adattarsi agli habitat umani la rende quindi un vettore molto efficace per la trasmissione della malattia. Sebbene *Aedes albopictus* (nota come zanzara tigre) possa trasmettere il virus, *Aedes aegypti* rimane il vettore principale a causa del suo ciclo alimentare e riproduttivo più strettamente legato all'uomo. Il virus della dengue si mantiene attraverso 2 cicli di trasmissione:

- Le zanzare trasportano il virus da un primate non umano a un altro primate non umano.
- da uomo a uomo.

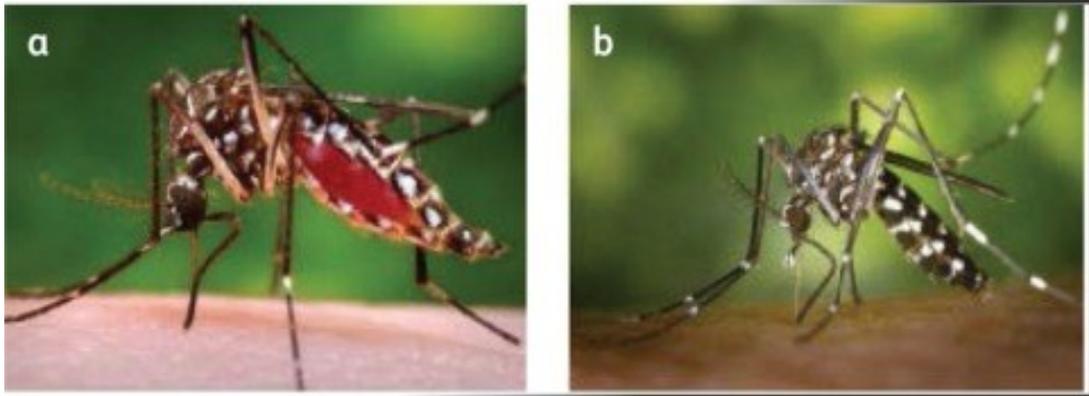


Fig. 2. **Zanzare Aedes.** Per gentile concessione dei Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). (a) Zanzara *Aedes aegypti*. (b) Zanzara *Aedes albopictus*.

Il ciclo di trasmissione del virus Dengue inizia con una zanzara che si nutre del sangue di un individuo infetto. Una volta ingerito, il virus si replica all'interno dell'intestino medio della zanzara, e successivamente nei tessuti secondari, come le ghiandole salivari si diffonde. Il periodo dal momento in cui il virus viene ingerito fino alla sua trasmissione ad un nuovo ospite è noto come periodo di incubazione estrinseca (EIP), dura dagli 8-12 giorni circa in condizioni atmosferiche ideali, come ad esempio una temperatura atmosferica dai 25-28 °C. Tuttavia, il EIP può variare in base a dei fattori come le fluttuazioni quotidiane di temperatura, il genotipo e la concentrazione virale. La zanzara, una volta infettata, rimane contagiosa per il resto della vita.

La trasmissione dalla zanzara all'uomo può avvenire anche in assenza di sintomi manifesti. Infatti, le zanzare possono infettarsi succhiando sangue da persone che sono viremiche, con sintomi clinici, asintomatici, o che si trovano in fase pre-sintomatica.

Questo processo di trasmissione può avvenire fino a due giorni prima che appaiono i sintomi, e per altri due giorni dopo la scomparsa della febbre. Il rischio di trasmissione da parte delle zanzare è più grande in presenza di viremia elevata e negli individui con febbre alta. Elevati livelli di anticorpi specifici per il virus sono associati ad un rischio minore di infezione. La viremia, che è il periodo in cui il virus è presente nel sangue, solitamente dura circa 4-5 giorni, ma in alcuni casi può arrivare fino a 12 giorni.

Oltre alla trasmissione tramite le zanzare, ci sono evidenze che suggeriscono la possibilità di trasmissione materna, cioè da una madre infetta al suo bambino durante la gravidanza.

I tassi di trasmissione verticale risultano essere bassi e dipendono dal momento dell'infezione durante la gravidanza. Le infezioni da dengue nelle madri possono portare al parto prematuro, basso peso alla nascita e sofferenza fetale. Sono stati registrati infatti anche, seppur rari, casi di trasmissione tramite emoderivati, donazioni di organi e trasfusioni. È stata dimostrata anche la trasmissione trans ovarica, che consente al virus di passare da una zanzara infetta ai suoi discendenti attraverso le uova, e quindi in questo modo le larve che nasceranno da queste possono già essere infette permettendo al virus quindi di diffondersi anche attraverso le nuove generazioni di zanzare (OMS, 2024).

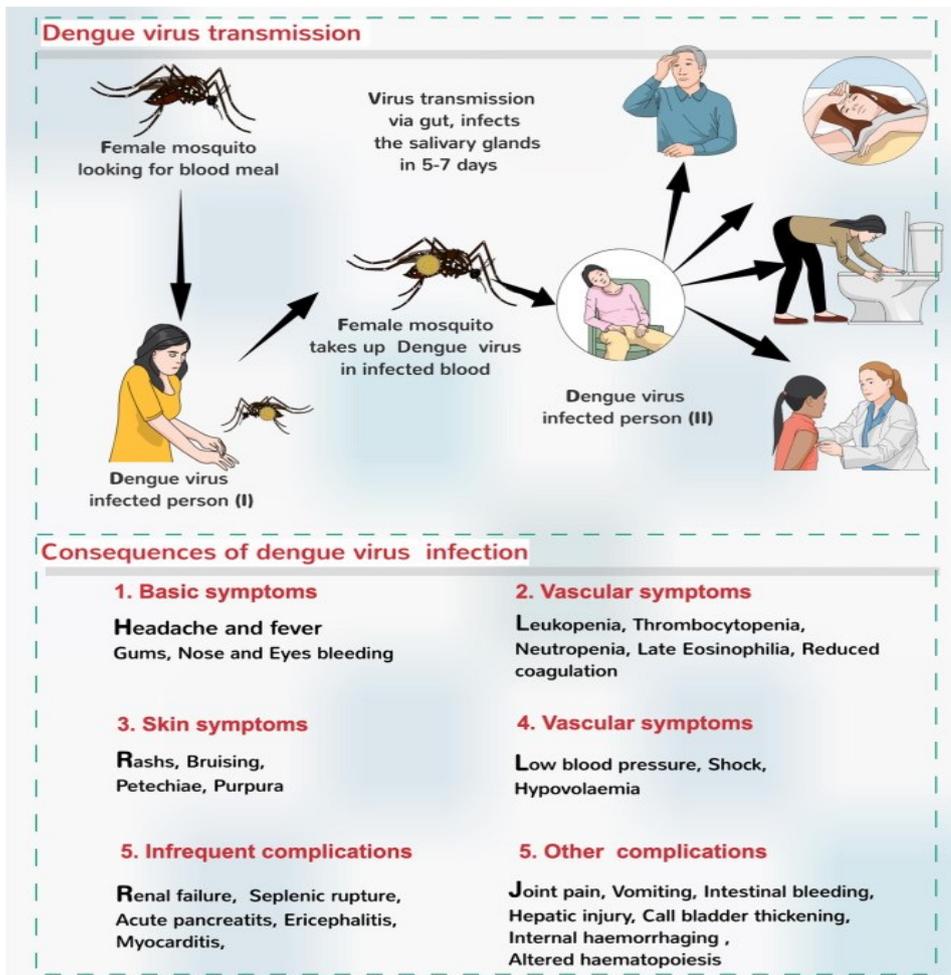


Fig. 3. *Dengue virus* infection and associated consequences. (Modified from [Rather et al., 2017](#)).

Tra i fattori di rischio abbiamo l'urbanizzazione, in particolare quella non pianificata, che contribuisce alla diffusione della dengue attraverso vari condizioni sociali e ambientali, come la densità di popolazione, la mobilità umana e l'accesso a fonti d'acqua affidabili, e alle pratiche del suo stoccaggio. I rischi comunitari per la dengue sono anche influenzati dalla consapevolezza, dagli atteggiamenti e dalle pratiche della popolazione riguardo la malattia dal momento che l'esposizione è strettamente correlata a comportamenti quali la conservazione dell'acqua, la cura delle piante e le misure di protezione contro le punture di zanzara. Le attività di sorveglianza e controllo dei vettori che coinvolgono la comunità possono migliorare notevolmente la solidità collettiva( OMS.2024). Per di più, i vettori possono adattarsi a nuovi ambienti e condizioni climatiche. L'interazione dinamica tra il virus della dengue, l'ospite e l'ambiente comporta che i rischi della malattia possano cambiare e spostarsi in risposta ai cambiamenti climatici, all'aumento dell'urbanizzazione e alla mobilità della popolazione nelle aree tropicali e subtropicali.

## 1.2 PATOGENESI

Il virus Dengue (DENV) è sferico, con un diametro di circa 50 nm, è composto da un doppio strato di fosfolipidi che includono la glicoproteina E nell'envelope e la proteina M nella membrana. La glicoproteina E, l'antigene del virus, ha un ruolo cruciale nel legame del virus ai recettori cellulari che permettono l'infezione. La dengue si manifesta in varie forme cliniche. Una di queste è la febbre dengue (DF), che è autolimitante ma da cui la maggior parte dei pazienti si riprende senza presentare complicazioni. In alcuni casi però, può evolvere in febbre emorragica dengue (DHF), caratterizzata da una maggiore permeabilità vascolare, perdita di plasma e tendenza emorragica, con possibili versamenti nel peritoneo, nella cavità pleurica e nei tessuti interstiziali. Nella DHF, l'elemento chiave nella patogenesi è la risposta immunitaria anomala, il quale attraverso una reazione a catena, produce numerose citochine che aumentano la permeabilità dei vasi microvascolari senza causare infiammazione ed alterano i meccanismi trombo-regolatori. Il potenziamento immunitario anticorpo-dipendente, in particolare negli individui con anticorpi preesistenti per un sierotipo diverso, aumenta il rischio di DHF, facilitando l'ingresso del virus nelle cellule fagocitiche e portando a un'elevata viremia. In casi di viremia grave, aumenta la probabilità di sviluppare DHF severa, con il rischio di sindrome da shock da dengue (DSS). Il DENV può infettare una varietà di cellule bersaglio, tra cui cellule epiteliali, endoteliali, epatociti, muscolari, dendritiche, monociti, cellule del midollo osseo e mastociti. I macrofagi residenti nella pelle e le cellule dendritiche sono tra le prime a incontrare il virus. Quando queste cellule infette raggiungono i linfonodi, anche i macrofagi e i monociti possono essere coinvolti. È stata rilevata l'infezione in diversi organi; nei polmoni, milza, reni e fegato, dove i monociti e i macrofagi rappresentano i principali siti di replicazione virale. Lo stato di viremia può essere osservabile già 24-48 h prima dell'insorgenza dei sintomi e può durare fino a 10 a 12 giorni. Se una zanzara si nutre di sangue durante questo periodo, si infetta, e lo rimangono per tutta la loro vita contribuendo alla trasmissione del virus alla loro prole e aumentando il pool di vettori DENV. In sostanza, il ciclo di replicazione della dengue e la sua patogenesi sono processi complessi e altamente coordinati, che coinvolgono interazioni tra virus e componenti cellulari, che generano nuove cellule virali pronte a diffondere l'infezione.

### 1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della dengue comprendono una serie di segni e sintomi che variano di gravità e possono influenzare significativamente la salute del paziente. Dopo un periodo di incubazione che va dai 3 ai 7 giorni, i sintomi si manifestano all'improvviso e seguono tre fasi che sono: una fase febbrile iniziale, fase critica attorno al momento della defervescenza e infine la fase di recupero.

#### Fase febbrile

Questa fase iniziale in genere è caratterizzata da temperatura elevata, superiore a 38,5°, accompagnata da mal di testa, dolore dietro gli occhi, nausea, vomito, mialgia e dolori articolari e, a volte con un rash maculare transitorio. I bambini presentano febbre alta ma in genere sono meno sintomatici rispetto agli adulti durante questa fase della malattia (Cameron P. Simmons et al. 2012). Vengono frequentemente osservate lievi manifestazioni emorragiche come petecchie e lividi (Fig4), specialmente nei siti di venipuntura, un arrossamento della pelle che sbianca alla digitopressione con o senza eruzioni eritematose morbilliformi e isole di aree pallide (Fig 5). Inoltre, possono essere presenti ipocondrio destro dolente o lieve epatomegalia. I risultati di laboratorio includono trombocitopenia e leucopenia da lievi a moderate, spesso con un moderato aumento di aminotransferasi epatica. Questa fase dura da 3 a 7 giorni, poi in genere la maggior parte dei pazienti guarisce senza complicazioni.

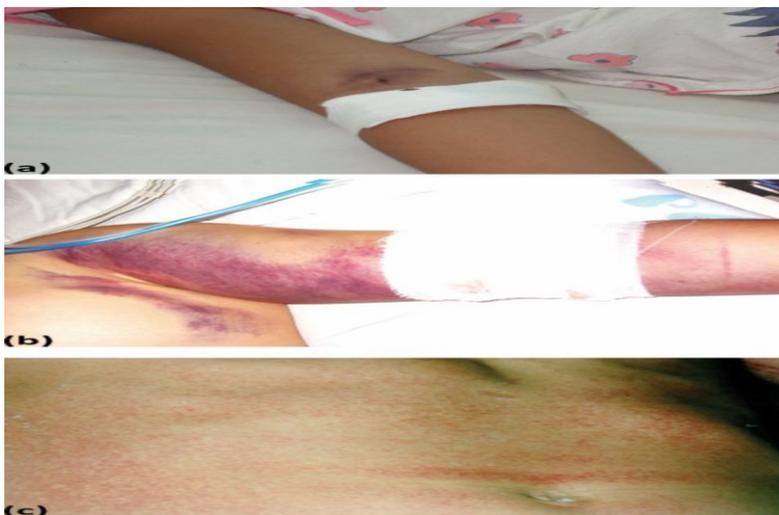


Fig 4. Manifestazioni cutanee acute della dengue: (a) sanguinamento minore caratteristico vicino ai siti di iniezione; (b) sanguinamento grave causato dalla pressione del bracciale della pressione sanguigna; (c) eruzione cutanea nella sindrome da shock da dengue conclamata.

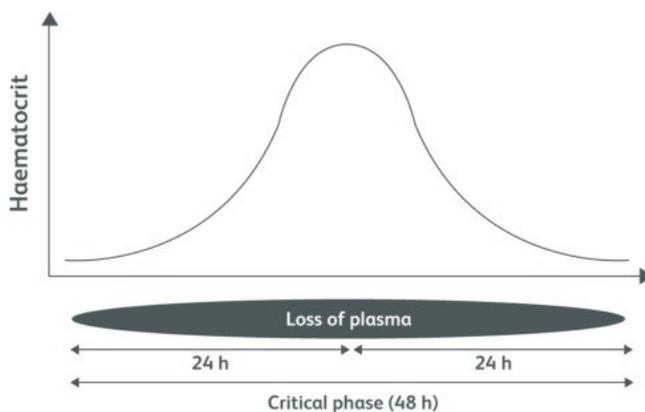


*Fig 5. Sintomi della febbre dengue. a) Arrossamento generalizzato della pelle e delle labbra. b) Eruzioni eritematose morbilliformi e isole di aree pallide.*

### **Fase critica**

In questo stadio una piccola percentuale di pazienti, spesso bambini e giovani adulti, sviluppa una sindrome da perdita vascolare sistemica che si verifica tipicamente con una defervescenza temporanea (Senanayake Abeysinghe Kularatne et al. 2022)(Fig.6). Questa viene messa in risalto da un aumento dell'emoconcentrazione, ipoproteinemia, versamenti pleurici e ascite. In un primo momento, i meccanismi compensatori fisiologici vengono sovraregolati con l'intento di mantenere un'adeguata perfusione agli organi critici, con conseguente restringimento della pressione del polso quando la perdita di volume plasmatico diventa critica. Se la pressione del polso scende a 20 mmHg o meno, associata a segni di collasso vascolare periferico, viene diagnosticata la sindrome da shock dengue che richiederà una rianimazione urgente. La pressione sistolica può rimanere normale o perfino elevata in questo momento ed il paziente può ingannevolmente presentarsi in buona salute, ma una volta che si sviluppa l'ipotensione, la sistolica diminuisce rapidamente e possono verificarsi shock irreversibili e morte nonostante i tentativi di ALS (Cameron P. Simmons et al. 2012). Durante la transizione

dalla fase febbrile a quella critica, tra il 4° e il 7° giorno di malattia, è fondamentale saper riconoscere i segnali che indicano che il paziente potrebbe sviluppare una perdita vascolare clinicamente significativa. Questi indicatori di imminente peggioramento includono vomito persistente, dolore addominale sempre più grave, epatomegalia dolente, livelli di ematocrito alti o in aumento in concomitanza ad una diminuzione rapida della conta piastrinica, versamenti sierosi, sanguinamento delle mucose e letargia o irrequietezza. È in questa fase che sono più frequenti le manifestazioni emorragiche. Negli adulti, sanguinamenti cutanei importanti, sanguinamenti delle mucose (gastrointestinale o vaginale) possono scatenarsi senza evidenti fattori precipitanti e solo una perdita di plasma minore. La trombocitopenia da moderata a grave è comune, con conte piastriniche nadir inferiori a  $20 \times 10^9$  per litro spesso osservate durante la fase critica, seguite da un rapido miglioramento durante la fase di recupero. Si notano anche frequentemente un aumento transitorio del tempo di tromboplastina parziale attivata e una diminuzione dei livelli di fibrinogeno. Raramente si verificano altre gravi manifestazioni come l'insufficienza epatica, miocardite ed encefalopatia, spesso con una minima perdita di sangue associata.



*Fig 6. Rappresentazione schematica della perdita di plasma durante la fase critica della febbre emorragica dengue.*

I sintomi gravi, a cui spesso vanno incontro coloro che contraggono l'infezione per la seconda volta, spesso si manifestano dopo la scomparsa della febbre e sono:

- forte dolore addominale
- vomito persistente
- respirazione rapida

- sanguinamento delle gengive o del naso
- fatica
- irrequietezza
- sangue nel vomito o nelle feci
- avere molta sete
- pelle pallida e fredda
- sentirsi deboli

### Fase di recupero

La permeabilità vascolare sistemica si arresta e il fluido extravasato del terzo spazio inizia a essere riassorbito, e dopo circa 48/72 ore i livelli tornano verso valori normali. Questa fase è clinicamente riconosciuta dal paziente che sperimenta un netto miglioramento dei sintomi. Una seconda eruzione cutanea può comparire durante la fase di recupero(Fig.8), che può variare da una lieve eruzione cutanea maculopapulare a una grave lesione pruriginosa che suggerisce una vasculite leucocitoclastica che si risolve con desquamazione in un periodo di 1-2 settimane. Altri ancora possono sviluppare una “bradicardia di recupero”. L’emodiluizione, inoltre può portare ad un calo dell'ematokrito e a un rapido aumento della conta dei globuli bianchi, seguita dalle piastrine. Il paziente può sviluppare poliuria, che può portare anche alla disidratazione. Gli adulti possono avere una profonda stanchezza per diverse settimane dopo il recupero.

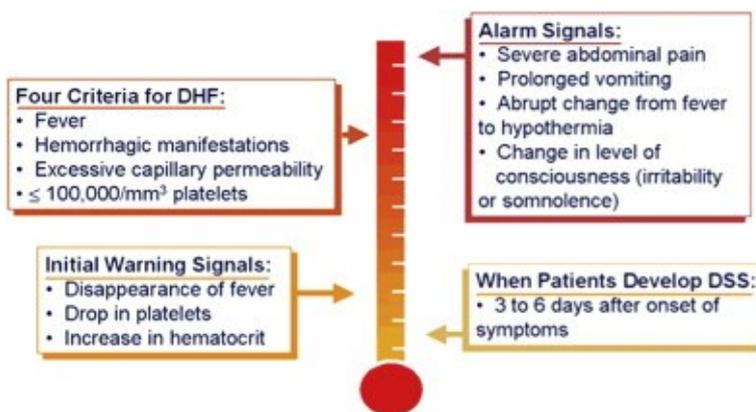


Fig 7. Segnali premonitori dell'infezione da dengue.

Per gentile concessione del CDC, disponibile

all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue>

### **Manifestazioni cliniche atipiche**

La dengue insolita, o dengue espansa, è una forma della malattia che non segue il classico quadro clinico della malattia e si caratterizza per un coinvolgimento multisistemico, diverso dalla perdita di plasma (Senanayake Abeysinghe Kularatne et al. 2022) . Le manifestazioni cliniche possono includere:

- Neurologico - Encefalite, encefalopatia, neuropatie, sindrome di Guillain-Barré
- Gastrointestinale - Epatite, colecistite, pancreatite, necrosi emorragica del fegato
- Renale - Nefrite
- Cardiaco - Miocardite, pericardite
- Muscoloscheletrico - Miosite
- Ematologica - Linfoistocitosi emofagocitica, trombocitopenia immune.

Diversi studi hanno rilevato la presenza dell'RNA del DENV nella maggior parte degli organi e dei tessuti del corpo in studi post mortem. Questo significa che il virus può infettare i sistemi degli organi, causando infiammazione e disfunzione. La gravità della miocardite può variare e, nella forma grave, i decessi sono inevitabili. Allo stesso modo, la necrosi emorragica del fegato comporta una prognosi sfavorevole. Anche l'ischemia epatica durante uno shock prolungato e la sepsi batterica secondaria sono cause concomitanti dello sviluppo di insufficienza epatica fulminante.



*Fig 8. Manifestazioni cutanee caratteristiche nella dengue convalescente : (a) eruzione cutanea maculare diffusa precoce della convalescenza che si verifica nella prima settimana dopo la guarigione; (b) tipica eruzione cutanea della convalescenza.*

## 1.4 DIAGNOSI

La diagnosi di laboratorio dell'infezione da dengue è fondamentale e può essere stabilita tramite il rilevamento di componenti virali nel siero o in maniera indiretta attraverso individuazione di anticorpi prodotti dal sistema immunitario in risposta all'infezione (Fig.8). La sensibilità di ciascun approccio è condizionata dalla durata della malattia del paziente (Cameron P. Simmons et al. 2012). Durante la fase febbrile, il rilevamento dell'RNA virale nel siero attraverso il test di reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa o il rilevamento della proteina non strutturale solubile (NS1) espressa dal virus mediante il test di ELISA o il test rapido a flusso laterale, e questi sono sufficienti per una diagnosi di conferma. Per le infezioni primarie, che sono tipiche nei viaggiatori, la sensibilità diagnostica del rilevamento di NS1 durante la fase febbrile può superare il 90% e la presenza di antigeni nel sangue può persistere per diversi giorni dopo la scomparsa della febbre. Nelle infezioni secondarie, la sensibilità del rilevamento di NS1 nella fase febbrile è inferiore, scende dal 60 all'80%<sup>3</sup>, poiché si tratta di persone che hanno già avuto una precedente infezione da DENV o da flavivirus correlato per cui il sistema immunitario risponde più rapidamente producendo IgG, rendendo meno evidenti IgM producendo quindi una risposta sierologica anamnestic. La diagnosi sierologica si basa sul rilevamento di alti livelli di IgM sieriche che legano gli antigeni del virus in un test rapido ELISA o a flusso laterale. Le IgM possono essere rilevate già dopo quattro giorni dopo l'insorgenza della febbre. La sieroconversione delle IgM tra campioni prelevati in momenti diversi è considerata un riscontro positivo, mentre il rilevamento di queste immunoglobuline in un singolo campione ottenuto da un paziente con una sindrome clinica compatibile con la dengue è molto utilizzato per stabilire una diagnosi presuntiva. Questa diagnosi può essere confusa se il paziente è stato infettato o vaccinato di recente con un flavivirus antigenicamente correlato, associato ad esempio al virus della febbre gialla o encefalite giapponese. Nei paesi che non hanno accesso a metodi di rilevamento molecolare (ad esempio, RT-PCR), l'approccio diagnostico si basa su indicatori clinici precoci ed esami di laboratorio semplici in pazienti in cui si sospetta l'infezione. I soggetti più a rischio sono i viaggiatori di ritorno da aree endemiche, le persone emigrate, personale sanitario o coloro che ritornano da missioni umanitarie, e con i cambiamenti climatici anche persone che vivono in aree non endemiche. È importante

---

<sup>3</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1110265>

riconoscere questa malattia tropicale, ed effettuare una distinzione precoce tra dengue e altre malattie febbrili, poiché ciò aiuta a identificare i pazienti che devono essere monitorati per segni di febbre emorragica dengue (DHF).

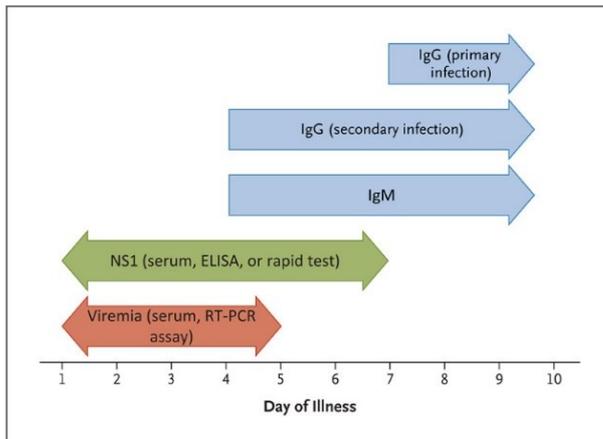


Fig.8 Opzioni diagnostiche di laboratorio in un paziente con sospetta infezione da dengue.

La DHF è caratterizzata da sanguinamento spontaneo, perdita di plasma, febbre e trombocitopenia. Per poter essere classificata come tale devono essere osservati 4 manifestazioni cliniche che sono: febbre(1); episodi emorragici(2) con la presenza di almeno uno di questi: un risultato positivo al test del laccio emostatico (detto anche test di fragilità capillare, che consiste in un metodo diagnostico per determinare la tendenza emorragica di un paziente e di valutare la fragilità delle pareti capillari); petecchie, ecchimosi o porpora, sanguinamenti da mucosa, tratto gastrointestinale, siti di iniezione o altri; perdita di plasma dovuta a maggiore permeabilità capillare (3); trombocitopenia (4) ( $100.000/\text{mm}^3$  o meno) da moderata a marcata con emocoagulazione concomitante è una prova della DHF. Per poter distinguere la DHF dalla DF, è necessario osservare una perdita di plasma mostrato da un aumento del valore di ematocrito. Il decorso normale della DHF dura tra 7 e 10 giorni, e con un'adeguata manutenzione intensiva del volume del fluido circolante, la mortalità può essere ridotta a meno dell'1%. La forma più grave di febbre dengue emorragica è la sindrome da shock dengue, questa è caratterizzata dalla presenza di tutte e quattro le manifestazioni cliniche della DHF e dall'insufficienza circolatoria. Devono essere presenti tutte e tre le manifestazioni dell'insufficienza

circolatoria: polso rapido e debole; pressione del polso stretta o ipotensione per l'età del paziente; e pelle fredda e umida e stato mentale alterato (Ted M. Ross, 2010).

### **Diagnosi differenziale**

Troviamo diverse malattie febbrili che possono produrre sintomi simili a quelli della DENV, come ad esempio il morbillo, la malaria, la febbre tifo, la leptospirosi, la SARS, febbri emorragiche virali (come l'ebola, la febbre di lassa), Chikungunya, e la diagnosi differenziale varia a seconda di dove viene visitato il paziente. Al momento della diagnosi, queste malattie possono condividere caratteristiche cliniche simili tra cui mal di testa, mialgia ed eruzione cutanea. Per di più, le malattie del tessuto connettivo come il lupus eritematoso sistemico e la malattia di Still potrebbero imitare l'infezione da dengue all'esordio (Senanayake Abeysinghe Kularatne et al. 2022). Alcune neoplasie maligne come la leucemia acuta potrebbero ugualmente imitare sintomi simili. Pertanto, è necessaria un'anamnesi dettagliata, che comprenda anche i viaggi o persone emigrate da aree endemiche per la dengue, la storia dei contatti e l'evoluzione dei sintomi.

## 1.5 DENGUE TRA I VIAGGIATORI

Negli ultimi decenni, la globalizzazione e l'aumento dei viaggi internazionali hanno portato a un incremento significativo delle malattie infettive trasmesse da vettori, tra cui la dengue. Questa malattia un tempo “trascurata”, è considerata una delle principali di malattie infettive del mondo. Nel 2002, l'Organizzazione Mondiale del Turismo segnalava un numero record di arrivi turistici internazionali, superando i 700 milioni, con oltre 130 milioni di arrivi in Asia e Pacifico( regioni ad alta endemicità)e, ad oggi le tendenze nel turismo continuano a mostrare una costante crescita. L'aumento dei viaggi aerei internazionali e la crescente frequenza della dengue nei tropici ha reso più probabile che gli operatori sanitari, compresi quelli dei paesi occidentali, si trovino ad affrontare infezioni da DENV importanti (Ole Wichmann et al. 2004) . Secondo degli studi condotti presso cliniche di viaggio, questa malattia è stata la seconda causa più comune di febbre nei viaggiatori di ritorno. In più, le persone che viaggiano sono importanti vettori del virus e possono introdurre più ceppi virali, quindi sottotipi, in zone in cui in precedenza era stata osservata solo una malattia lieve come il caso dello Sri Lanka nel'89 nel quale l'insorgenza della febbre emorragica da dengue (DHF) è stata collegata alla comparsa di una nuova variante di DENV- 3, sottotipo III questa è stata poi probabilmente importata nelle Americhe a metà degli anni Novanta, provocando inaspettati focolai di DHF. Perdipiù, i viaggiatori possono introdurre il virus in aree non endemiche. Come sappiamo la aedes aegypti punge principalmente di giorno o nelle prime ore della sera e la maggior parte dei morsi avvengono all'aperto nelle aree urbane. Questi fatti evidenziano il ruolo della dengue nei viaggi in primis perché a causa del breve periodo di incubazione, una buona percentuale di viaggiatori che contrae l'infezione presenterà i sintomi durante il soggiorno nei tropici e la maggior parte di questi tende poi a non cercare assistenza medica al ritorno il che porta a una sottostima dei casi nel sistema di sorveglianza nazionale. In secondo luogo, essendo questa una malattia che si verifica principalmente, ma non esclusivamente, in aree urbanizzate queste aree oggi sono globalmente molto più collegate tra loro di quanto non fossero in passato. Con il rischio che nuovi ceppi virali potenzialmente più virulenti potrebbero essere introdotti in altre aree infestate da specie di Aedes. Pertanto, i viaggiatori non sono solo potenziali vittime dell'infezione, ma sono anche importanti vettori nella distribuzione globale dei virus.

Per i viaggiatori le raccomandazioni fornite dal Ministero della salute sono le seguenti:

Soprattutto al mattino presto e nel tardo pomeriggio:

- indossare indumenti lunghi e chiari
- usare repellenti per gli insetti secondo le istruzioni riportate in etichetta
- soggiornare se possibile in luoghi provvisti di zanzariere e aria condizionata.

### **Prima di partire**

Prima di un viaggio in aree a rischio, è opportuno rivolgersi al centro di medicina dei viaggi di competenza territoriale, anche per l'eventuale vaccinazione.

### **Al rientro**

Se nei 14 giorni che seguono il rientro si dovessero presentare sintomi compatibili con

Dengue come:

- febbre anche elevata a insorgenza improvvisa
- mal di testa
- dolore oculare
- dolori articolari e muscolari
- nausea e vomito
- linfonodi aumentati di volume
- eruzioni cutanee
- emorragie minori.

E di contattare il medico il prima possibile riferendo del recente viaggio.

## 1.6 CASI AUTOCTONI

Con l'avanzare del cambiamento climatico, gli europei potrebbero dover imparare a convivere con queste malattie trasmesse da vettori ( Hales et al., 2002; Liu-Helmersson et al., 2014; McMichael, 2013; Murray et al., 2013 ; (OMS, 2015)). Con l'aumento delle temperature le popolazioni di zanzare subiscono un profondo impatto che va ad influenzare il loro ciclo di vita. A partire dagli anni 50, gli estremi delle temperature diurne sono aumentati in tutto il globo ( Vasseur et al., 2014 ), e le magnitudini dei cicli di temperatura annuali sono aumentate di 0,4°C nelle regioni temperate il che potrebbe provocare una notevole esposizione nel vecchio continente di malattie trasmesse da vettori come la dengue. Al momento, si prevede che queste non saranno endemiche dal momento che l'EU ha mostrato una forte stagionalità nel DEP e , al fatto che con i mesi invernali la trasmissione cala drasticamente. Per cui avranno un comportamento stagionale in cui ci saranno focolai di dengue durante determinati periodi dell'anno, soprattutto nei mesi più caldi, ma non stabiliranno una presenza continua e costante. Questa stagionalità, quindi, permette di prevedere e consentire una pianificazione e risposte mirate durante i periodi di rischio più elevato. Lo dimostrano gli innumerevoli casi che si sono verificati in Italia non legati a viaggi in zone endemiche. Dal 1° gennaio al 01 ottobre 2024, al sistema di sorveglianza nazionale risultano: 572 casi confermati di Dengue di questi 442 associati a viaggi all'estero e 130 casi autoctoni. L'età mediana di 43 anni e il 49% è di sesso maschile. Non si sono verificati decessi<sup>4</sup>. Ad oggi, primo ottobre sono stati individuati numerosi eventi di trasmissione locale del virus DENV non collegati tra loro. Il focolaio più grande si è registrato a Fano, un comune della regione Marche, altri casi isolati ,di infezione autoctona da DENV di tipo 1, 2 e 3, con contagi più ristretti sono stati localizzati in Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Abruzzo e Toscana.

### **Caso di Fano**

Attualmente a Fano si segnalano 105 casi confermati e 14 probabili di dengue tutti autoctoni. Le persone ricoverate risultano essere solo 6 di cui 2 accertati e 4 sospetti ma non sono in gravi condizioni.

---

<sup>4</sup> <https://www.epicentro.iss.it/arbovirosi/aggiornamenti>).

### **Casi Roma 2023**

Nel 2023 in Italia, durante il periodo tra agosto ed ottobre sono stati segnalati un totale di 68 pazienti che avevano contratto l'infezione, sempre senza alcun legame di viaggio, di cui il 53% in Lombardia, 47% nel Lazio. Tutti presentavano un buon stato clinico. Di questi sono stati studiati due casi di Roma che presenterò di seguito. Entrambi pazienti autoctoni che presentavano un'infezione da DENV e pro shedding virale sono stati seguiti durante un periodo di follow-up di 28 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Il 31 agosto, il paziente 1 un uomo di 46 anni e la paziente 2 una donna di 48 anni, residenti nella capitale, e senza una storia recente di viaggi internazionali o vaccini contro la febbre gialla, sono stati inviati all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani di Roma per febbre. Tutti e due erano stati in vacanza dal 14 al 21 di agosto. Il 27, il paziente 1 presentava febbre da 2 giorni con congiuntivite bilaterale e un'eruzione maculare al viso e tronco mentre, la paziente 2 aveva un giorno di febbre con mialgia e dolori articolari. Non presentavano malattie pregresse importanti.

Al momento del ricovero sono stati testati entrambi per la proteina non strutturale 1 (NS1) del DENV e per IgM e IgG utilizzando dei test rapidi fluorimetrici (Standard F Dengue NS1 Ag FIA and Standard F Dengue IgM/IgG FIA; SD Biosensor, <https://www.sdbiosensor.com>) per ricercare antigeni del virus o anticorpi che si sono rilevati positivi solo per l'antigene NS1, che è considerato un marker precoce per l'infezione acuta da DENV. Le analisi per il virus Chikungunya, HIV, HBV ed epatite C erano negative. Mentre gli esami ematologici mostravano che i valori piastrinici erano entro i limiti ma una riduzione del numero di globuli bianchi 2.760/mm<sup>3</sup> per il paziente 1 e 1.850/mm<sup>3</sup> per il paziente 2 (intervallo di riferimento 4.000-11.000/mm<sup>3</sup>) e linfociti 750/mm<sup>3</sup> paziente 1 e 230/mm<sup>3</sup> paziente 2 (intervallo di riferimento 1.000-4.800/mm<sup>3</sup>). Il paziente 1 ha avuto febbre continua (T° massima 38,5°C) fino all'ottavo giorno, rash cutaneo maculoso e linfopenia fino al nono giorno con conta piastrinica minima di 98.000/mm<sup>3</sup>. La paziente 2 ha presentato piressia (T° 38,7°C), cefalea, dolori muscolari, artralgia e linfopenia fino al settimo giorno. Sono stati inoltre eseguiti esami molecolari e sierologici durante il periodo di follow up di 28 giorni. La PCR specifica per DENV su campioni di sangue che sono stati raccolti entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi hanno dato risultati positivi consentendo di identificare l'infezione da DENV-3. I campioni di plasma sono rimasti positivi fino al nono giorno per l'uomo e fino all'ottavo per la donna quelli di sangue sono

risultati positivi al 17° giorno per il quarantaseienne e al 16° giorno per la quarantottenne. Gli esiti di campioni di saliva sono stati positivi fino al giorno 9° giorno per il paziente 1 e al giorno 8 per il paziente 2. I tamponi oculari sono invece rimasti negativi per entrambi mentre, i campioni di urina positivi sono stati osservati solamente al giorno nono per l'uomo e al 16° giorno per la donna. Alla fine del monitoraggio tutti campioni sono riscontrati negativi al test molecolare DENV. Le IgM sono comparse nei campioni di siero al sesto giorno e la sieroconversione delle IgG al nono in entrambi. Nella saliva le IgM e le IgG e IgA sono state negative per il primo caso mentre per il secondo caso è stata ottenuta una positività per le IgA all'ottavo giorno suggerendo quindi una risposta anticorpale scarsa o assente a livello delle mucose in questi pazienti. Per determinare se il genoma del virus nei campioni di plasma e sangue fosse collegato alla replicazione virale attiva sono stati misurati i livelli di RNA antigenomico e si è scoperto che, nonostante entrambi mostrassero segni di infezione iniziale, solo la paziente 2 ha avuto risultati positivi per il virus fino al quinto giorno. Nei giorni successivi anche se i campioni erano positivi, non si stava replicando attivamente per cui il virus era nel corpo ma non stava causando nuove infezioni. I pazienti poi sono stati dimessi al 9°(paziente 1) e al 8°(paziente 2) giorno in buone condizioni cliniche. I pazienti infetti sono in grado di trasmettere il virus alle zanzare aedes nel momento in cui vengono punti dopo la comparsa dei sintomi per questo, i pazienti dovrebbero adottare misure preventive, come ad esempio dormire da soli, durante i primi sette giorni di malattia febbrile. Questo studio dimostra come il prolungamento dello shedding virale non sempre indica che il virus si sta continuando a replicare nel sangue per cui per prevenire la trasmissione potrebbe essere sufficiente un periodo di isolamento di 5 giorni. Il che potrebbe essere importante per i paesi non endemici per limitare la genesi e la diffusione di casi autoctoni (Serena Vita et al. 2023).

## 1.7 TRATTAMENTI ATTUALI

Al momento non esiste un intervento specifico per la dengue. Il trattamento è di supporto, ed è rivolto alla gestione dei sintomi del dolore, all'utilizzo di farmaci per abbassare la febbre come paracetamolo e altri antipiretici, alla somministrazione di liquidi al malato per combattere la disidratazione. Per quanto riguarda i farmaci antinfiammatori non steroidei, come ad esempio l'ibuprofene o l'aspirina, devono essere evitati dal momento che possono aumentare il rischio di sanguinamento o, che vadano a determinarne un aggravamento a causa della loro azione sulla funzione delle piastrine (Ministero della salute, 2024). In alcuni casi, per alcune settimane possono persistere stanchezza e depressione (Istituto superiore di sanità, 2024). Attualmente, non è ancora disponibile una terapia antivirale specifica autorizzata che si sia in grado di inibire la replicazione virale nell'individuo infetto o ,la possibilità di utilizzare dei vaccini per la prevenzione dell'infezione da tutti e 4 i sierotipi di DENV per cui resta essenziale la ricerca di nuovi farmaci antivirali. Nonostante l'assenza di terapie antivirali specifiche, per quanto riguarda la prevenzione, sono disponibili sul mercato due vaccini tetravalenti formulati con virus vivi attenuati che hanno ottenuto l'autorizzazione da part dell' AIFA (in classe c). Il primo ad essere stato consentito è stato il DENGVAXIA (*chimeric yellow fever dengue* [CYD]) di Sanofi Pasteur, un vaccino tetravalente attenuato chimerico basato sul virus della febbre gialla (YFV, *Yellow Fever Virus*) 17D ed esprime la proteina di superficie (envelope) e la proteina precursore di membrana (prM) dei 4 sierotipi del DENV. Questo può prevenire la malattia da tutti e quattro sierotipi però è stato approvato solo per quelle persone che già hanno avuto una precedente infezione certificata da un test di laboratorio o test sierologico. È indicato in soggetti con età compresa dai 6 ai 45 anni residenti in aree endemiche per cui non è commercializzato in Italia. Il secondo vaccino che è stato validato è il QDENGGA di TAKEDA GMBH. È sempre un vaccino tetravalente attenuato basato esclusivamente su DENV, e non è necessario aver avuto una precedente infezione ed è raccomandato in persone a partire dai 4 anni di età per la prevenzione della malattia causata da tutti e 4 i sierotipi. L'unico ad essere già stata autorizzata la sua commercializzazione da parte dell'agenzia italiana del farmaco a febbraio 2023, dopo l'autorizzazione da parte dell'EMA (European Medicines Agency) a dicembre 2022, è il vaccino QDENGGA. È già disponibile in alcune regioni del paese e

viene utilizzato nell'ambito della medicina dei viaggi. Il programma prevede due dosi a distanza di tre mesi, per cui l'eventuale vaccinazione andrebbe programmata per tempo prima di effettuare un viaggio verso una zona endemica. o Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'uso di questo vaccino al fine di proteggere i giovani da una minaccia rilevante per la salute pubblica come quella del DENV, essendo stato realizzato proprio per bambini e adolescenti dai 6 ai 16 anni di età che vivono in un *hotspot* Dengue cioè in un'area che presenta un'epidemia di dengue per più di 30 giorni. La maturazione del vaccino DENV, il fatto che dovesse coprire tutti e quattro sierotipi, e il fatto che non esiste un modello animale per ricreare il processo umano hanno reso il suo sviluppo molto impegnativo. La misura più efficace contro la dengue è quella preventiva. Consiste nell'evitare di entrare in contatto con le zanzare attraverso l'uso di repellenti, utilizzo di vestiti adeguati e protettivi, zanzariere e tende, soprattutto, nelle prime ore del mattino visto che queste sono più attive in questo fascia orario. In questo troviamo le raccomandazioni sul sito dell'OMS suggeriscono di utilizzare:

- abiti che coprano il più possibile il corpo;
- zanzariere se si dorme durante il giorno, idealmente reti spruzzate con repellente per insetti;
- zanzariere;
- repellenti per zanzare (contenenti DEET, Picaridina o IR3535)
- bobine e vaporizzatori.

E che, la riproduzione delle zanzare può essere prevenuta:

- impedendo alle zanzare di accedere agli habitat di deposizione delle uova mediante la gestione e la modifica dell'ambiente
- smaltire correttamente i rifiuti solidi e rimuovere gli habitat artificiali creati dall'uomo che possono trattenere l'acqua;
- coprire, svuotare e pulire settimanalmente i contenitori di stoccaggio dell'acqua domestica;
- applicare insetticidi appropriati ai contenitori di stoccaggio dell'acqua all'esterno

Un altro modo di fare prevenzione è attraverso il controllo vettoriale( GVI gestione vettoriale integrata) che prevede la ricerca e l'eliminazione dei focolai di sviluppo delle larve, la bonifica ambientale, e l'utilizzo di larvicidi, la distribuzione di zanzariere trattate

con insetticidi (ITN) per pazienti ricoverati dengue per contenere la diffusione del virus dalle strutture sanitarie. La nebulizzazione in spazi chiusi per contenere rapidamente le zanzare infette da dengue potrebbe essere difficile da eseguire in aree densamente popolate. Nuovi strumenti di controllo dei vettori in fase di studio, che mirano all'obiettivo di sopprimere e sostituire le popolazioni di aedes consistono nel rilascio di insetti con letalità dominante (RIDL). Consiste in pratica in un sistema genetico per l'allevamento di massa di zanzare maschio (Gubler, 1997). In questa tecnologia, un gene letale viene incorporato nelle uova di *Aedes aegypti* attraverso una microiniezione. Successivamente, questo gene produce dei composti tossici nello stadio larvale che uccidono la larva. La tetraciclina viene utilizzata per allevare larve e zanzare in laboratorio e, questo antibiotico va ad inibire la funzione del gene letale e di conseguenza non viene prodotto alcun composto tossico. Questo permette alle larve di svilupparsi completamente in adulti. I maschi RIDL vengono poi rilasciati nell'ambiente per permettere che questi si vadano ad accoppiare con le femmine di *Ae. Aegypti*. Queste, in seguito, produrranno uova che si schiudono in larve portatrici del gene RIDL. Tutte coloro che posseggono il gene RIDL moriranno alla fine dello stadio larvale o all'inizio di quello pupale. Siccome questi insetti possono riprodursi efficacemente in zone antropizzate anche in minime raccolte d'acqua, resta basilare eliminare sistematicamente, nei periodi di attività del vettore, tutti i ristagni (ad esempio in sottovasi, innaffiatoi, secchi, contenitori aperti nei giardini) e facilitare la realizzazione periodica di campagne di disinfestazione larvicida, volte a ridurre la popolazione di *Aedes*. In caso di emergenze, le Autorità sanitarie preposte valuteranno l'impiego mirato di prodotti ad azione adulticida (Istituto Superiore di Sanità EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica).

- a) Un altro modo di fare prevenzione suggerito dal PNACC individua azioni di carattere generale a livello nazionale in linea con la Strategia, da realizzarsi nel breve o nel lungo periodo lasciando alle Regioni ed agli Enti Locali il compito di pianificare ed attuare azioni di adattamento specifiche sulla base della vulnerabilità del loro territorio agli impatti dei cambiamenti climatici. Tra le azioni proposte dal PNACC rilevanti ai fini della gestione delle malattie trasmesse da vettori:

- a) lo sviluppo di un database e di un sistema informativo integrato degli eventi estremi e dei loro impatti su salute, benessere e sicurezza sulla popolazione ovvero decessi, popolazione colpita, morbilità e accessi a cure sanitarie.
- b) la disciplina dei ruoli ed integrazione svolti dai vari Enti territoriali preposti alla prevenzione e al controllo sostenibile degli insetti vettori di malattie in aree urbane.
- c) l'integrazione delle proiezioni climatiche ad alta risoluzione nei modelli di previsione degli areali di distribuzione risolvendo i problemi di compatibilità di scala.
- d) lo studio dello spostamento degli areali di distribuzione delle specie causato dai cambiamenti climatici.
- e) la sensibilizzazione della popolazione sui rischi connessi alla problematica delle specie aliene e invasive e informare i gruppi d'interesse sulle "buone pratiche" per evitare nuove introduzioni.
- f) la diffusione della "citizen science", intesa come una fattiva collaborazione tra cittadini e ricercatori finalizzata ad arricchire le banche dati delle segnalazioni di specie esotiche e di raccolta dati nelle attività di monitoraggio.
- g) la predisposizione di sistemi di allerta che agiscano su due elementi chiave: un costante miglioramento di modelli previsionali e degli strumenti interpretativi e un incremento della consapevolezza delle comunità in merito alle criticità presenti nel contesto urbano e le variazioni degli stessi per effetto dei cambiamenti climatici.

## 1.8 GESTIONE CLINICA

Le linee guida dell'OMS sulla gestione clinica della dengue forniscono dettagli sul processo decisionale sulla gestione domiciliare o ospedaliera. All'inizio della malattia il paziente potrebbe rientrare o nel gruppo di coloro che possono essere gestiti a domicilio per cui, necessitano solo di una supervisione. O coloro che necessitano del ricovero ospedaliero. Ogni nazione segue le proprie linee guida per la gestione dell'infezione.

A livello ospedaliero la “rianimazione dei fluidi” è il pilastro nella gestione della febbre dengue, soprattutto nella fase critica in cui la perdita di plasma è associata alla velocità di somministrazione dei fluidi.

### **Gestione sintomatica**

Ai pazienti gestiti a domicilio, quindi coloro che non hanno complicazioni e sono in grado di tollerare fluidi per via orale, viene consigliato di mantenere una buona idratazione e l'assunzione di paracetamolo come antipiretico. I farmaci antinfiammatori non steroidei come già detto devono essere evitati a causa dei rischi a cui si può andare incontro. Inoltre, viene consigliato di consultare il proprio medico di base qualora si dovessero presentare sintomi premonitori, tra cui vomito e diarrea persistenti, manifestazioni emorragiche, dolore addominale o capogiri. Vengono inoltre eseguiti esami per monitorare i valori di ematocrito e piastrine. Qualora si dovesse verificare qualsiasi segnale di avvertimento sarà necessario il ricovero e una stretta osservazione. In questa fase il paziente viene gestito con fluidi parenterali in pazienti con assunzione orale inadeguata o ematocrito in rapido aumento. Se le condizioni dovessero peggiorare fino alla sindrome da shock dengue, risulterà fondamentale una pronta rianimazione con fluidi per poter andare a ripristinare la volemia, seguita poi da una terapia fluida continua per andare a supportare la circolazione affinché venga garantita una perfusione critica degli organi. Per la fluido terapia vengono utilizzati come prima scelta i cristalloidi, mentre i colloidali vanno riservate a quei pazienti che presentano uno shock profondo o a coloro che non hanno ottenuto benefici con la terapia iniziale di boli di cristalloidi. Per evitare il rischio di sovraccarico di liquidi, il reintegro deve essere ridotto al minimo necessario per mantenere la stabilità cardiovascolare fino a quando la permeabilità non ritorna verso valori normali e una produzione di urina di circa 0,5ml/kg/h (Senanayake Abeysinghe Kularatne et al. 2022). Per questo motivo la somministrazione deve avvenire in incrementi o decrementi gradualmente in base ai parametri clinici, alla diuresi e al grado di

emoconcentrazione. Alcune linee guida raccomandano il calcolo di una quota di liquidi per il periodo di 48 ore presunto della fase critica, che comprende liquidi di mantenimento e deficit di liquidi di 50 ml/kg (fino a 50 kg) somministrati nel periodo di 48 ore della fase critica. Il totale ammonta a circa 4600ml per un soggetto di 50kg per 48 ore. Altro aspetto importante è correggere l'acidosi, i livelli di glicemia e calcio. Nei pazienti con emorragia grave che compromette la funzionalità cardiovascolare, grave coinvolgimento epatico o acidosi refrattari, sempre con cautela per il rischio di sovraccarico, la trasfusione di sangue sarà necessaria. A seconda del profilo di coagulazione possono essere necessari concentrati piastrinici, plasma fresco congelato o crioprecipitato. Non ci sono prove però al momento che dimostrino che le trasfusioni piastriniche profilattiche siano di qualche valore nei pazienti che non hanno emorragie significative dal momento che la sopravvivenza delle piastrine trasfuse è molto breve, anche quando la trombocitopenia è profonda. L'utilizzo di questo tipo di trasfusioni è diffuso nelle zone in cui la dengue è endemica, ma visto i rischi associati e i costi finanziari, prima che diventi lo standard di cura si attendono che vengano effettuati studi controllati (Cameron P. Simmons et al. 2012). Nei pazienti con DHF, può essere necessaria una terapia adiuvante, tra cui le vasopressorie e inotropiche, terapia sostitutiva renale e ulteriori trattamenti della compressione degli organi. Per mancanza di studi sufficienti sui benefici nell'uso delle immunoglobuline nello shock da dengue e nella trombocitopenia grave non vengono raccomandate. Allo stesso modo per quanto riguarda gli steroidi, ma pareri clinici sono favorevoli ai benefici del loro utilizzo nella miocardite associata alla dengue. È stato osservato comunemente anche un coinvolgimento epatico che può progredire fino a insufficienza epatica fulminante. L'utilizzo attento di N-acetilcisteina con transaminasi in aumento secondo alcuni studi si è dimostrato essere benefico. Non sono raccomandati di routine gli antibiotici, salvo i casi in cui dovesse verificare una sepsi batterica secondaria dovuta a uno shock settico grave. Come già dichiarato, non è raro che anche le donne incinta contraggono il virus durante la gestazione. La gravidanza comporta un alto rischio di complicazioni e la gestione clinica prevede la consulenza di un'equipe multidisciplinare. I cambiamenti fisiologici che avvengono in questo periodo devono essere considerati nel momento in cui si interpretano gli esami e nella decisione del trattamento. Infine, durante il travaglio va stimata la perdita di sangue e sostituita con sangue fresco.

## **2. OBIETTIVO**

Questa tesi si propone di esplorare l'incidenza della dengue con particolare attenzione alla connessione tra la diffusione della malattia legato al turismo ed ai casi autoctoni che si stanno verificando negli ultimi anni con il cambiamento climatico. E come questi possano influenzare la sua diffusione ponendo il focus su tutte le strategie preventive da adottare, e di come gli infermieri abbiano un ruolo cruciale non solo nella cura, ma anche nell'educazione e nella promozione della salute.

### 3. MATERIALI E METODI

Per questa revisione della letteratura al fine di rispondere al quesito di ricerca, è stato elaborato utilizzando la metodologia PICO. Di seguito viene riportato lo schema.

P	Persone con infezione da DENV o esposte.
I	Prevenzione e educazione della popolazione e dei viaggiatori.
C	NO
O	Ridurre la diffusione della malattia.

Sono state consultate: come banca dati Pubmed, Google scholar includendo articoli in inglese ed in italiano dal 2000 al 2024 utilizzando come parole chiavi “Dengue”, “dengue fever”, “dengue infection”, “dengue pathogenesis”, “dengue travelers” “dengue Italy”. E attraverso i siti del ministero della salute, OMS, dell’Istituto superiore di sanità ed il sito del centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie.

Mentre per la realizzazione dei risultati riportati nella tavola di estrazione dati, sono state esaminate anche dati quali PubMed e Google scholar sono state utilizzate le seguenti parole chiavi: “Dengue nursing care” e, con l’utilizzo dell’operatore booleano AND: “Dengue nurse”, “Dengue nursing”.

#### 4. RISULTATI

Autori, Anno, Titolo	Popolazione	Obiettivo	Intervento	Risultati
<p>2020</p> <p>Effect of Nursing Management Protocol for Dengue Fever Patients on their Awareness, Activities Daily Living and Health Outcomes</p> <p>Islam.I.Ragab, Hanan. M. Gaber, Mervat .M. Hassan.</p>	<p>120 pazienti affetti da dengue suddivisi in 2 gruppi (60 nel gruppo di controllo, 60 pazienti che hanno ricevuto il protocollo infermieristico.</p>	<p>-Valutare il livello di consapevolezza dei pazienti affetti da DF. -Sviluppare e implementare il protocollo infermieristico suggerito per i pazienti con infezione da DENV -Valutare l'effetto del protocollo infermieristico suggerito sul miglioramento delle ADL e dei risultati clinici dei pazienti.</p>	<p>-Sviluppo di programmi educativi  -monitoraggio</p>	<p>Per quanto riguarda il primo obiettivo, lo studio ha dimostrato che i due gruppi di studio e di controllo presentavano una differenza significativa dopo l'attuazione del protocollo infermieristico. Si è visto come la popolazione dello studio sottoposta a programmi educativi ha mostrato una conoscenza notevole dei mezzi di trasmissione, delle misure da adottare per proteggersi dalle punture di zanzare ed una buona conoscenza dei sintomi della dengue. In base all'attività di vita quotidiana dei pazienti studiati, è emerso che i soggetti di entrambi i gruppi di studio e di controllo presentavano una</p>

				<p>differenza significativa in relazione all'attuazione del protocollo nel punteggio delle ADL in relazione alla febbre, il che significa che il gruppo di studio che ha seguito la gestione clinica terapeutica e il regime dietetico ha registrato un miglioramento significativo in relazione all'attività di vita quotidiana. Questi risultati chiariscono che non esiste un trattamento specifico per l'infezione da dengue, ma la gestione necessita solo di cure di supporto con una gestione attenta dei liquidi durante la fase critica e monitoraggio continuo. In base alle lamentele dei pazienti, si è visto che c'era una differenza significativa tra i due gruppi prima e dopo la gestione clinica terapeutica per quanto riguarda il dolore addominale, il dolore alle articolazioni e il</p>
--	--	--	--	--

				<p>forte mal di testa, soprattutto alla fronte. In più, i risultati hanno mostrato una differenza significativa tra i due gruppi prima e dopo l'attuazione del protocollo infermieristico per quanto riguarda i pv, ecchimosi/eruzioni cutanee, pelle pallida/fredda e sonnolenza. In sintesi, questo studio ha concluso che il protocollo di gestione infermieristica per i pazienti affetti da febbre dengue ha avuto un effetto significativo sulla loro consapevolezza, sulle attività quotidiane e sugli esiti clinici. Inoltre, dopo l'implementazione del protocollo infermieristico, si è notato anche che, i pazienti hanno acquisito conoscenze sui segni vitali come temperatura, polso e pressione sanguigna. I livelli di indagine come conta delle piastrine, WBC, tempo di coagulazione e test</p>
--	--	--	--	---

				del laccio emostatico sono migliorati in modo significativo.
2020 Application of Dengue Hemorrhagic Fever Nursing Care in Fulfilling Thermoregulation Needs. Ratna Mahmud	Paziente 11 anni con infezione da DFH	Soddisfare le esigenze di termoregolazione	-Monitoraggio T° corporea ogni 4 ore, da mantenere entro i limiti normali 36,0/37,5°, -soddisfare il fabbisogno di liquidi persi a causa dell'eccessiva evaporazione e -prevenire disidratazione. -Successivamente durante la fase defervescenza applicazione impacchi caldi -Far indossare abiti larghi. Somministrazione di antipiretici.	In questo studio è stato dimostrato come attraverso un controllo continuo dei parametri, una buona gestione dei sintomi e bilancio idrico hanno permesso un buon monitoraggio e la prevenzione di complicazioni.

2024 Effectiveness of a Nursing Educational Intervention in Adults to Promote Control Behaviors Against Dengue: Protocol for a Randomized Controlled Trial. Yolima Judith Llorente Pérez, Alba Luz Rodríguez-Acelas, Rita Mattiello, Wilson Cañon-Montañez.	116 adulti che vivono in aree rurali vengono fatti partecipare a programmi di promozione della salute e prevenzione delle malattie. 58 verranno assegnati al gruppo di intervento educativo 58 al gruppo di cure abituali	valutare l'effetto di un intervento educativo infermieristico per promuovere comportamenti di controllo della dengue e aumentare la conoscenza della malattia.	L'intervento infermieristico si è svolto per un periodo di 1 mese in 4 sessioni: -educativo dando informazioni generali sulla dengue (definizione malattia, agente eziologico -educativo incentrato sulle minacce per la salute,	Questo studio ha dimostrato che i partecipanti al gruppo di intervento di formazione ha sviluppato, rispetto al gruppo di cure abituali, conoscenze e comportamenti di controllo della dengue migliori, e queste sono state misurate attraverso un aumento del punteggio NOC
---	---	--	--	--

			<p>manifestazioni cliniche etc....)</p> <p>-supporto comportamentale (tutte le strategie preventive)</p> <p>-supporto attitudinale ( principali reti di supporto che le persone possono trovare nel loro ambiente e come poter sfruttare queste risorse).</p> <p>È stato tenuto un corso sulla dengue e fornita una formazione infermieristica. L'intervento è stato erogato da un'infermiera qualificata che ne ha valutato poi la performance. Sono stati forniti materiale didattico standardizzato a tutti partecipanti e lasciato uno spazio per lasciare dei feedback in presenza o telefonicamente. Per caratterizzare i partecipanti sia nel gruppo di intervento che in quello di controllo, è stato compilato un modulo</p>	<p>di almeno 0,5 del punteggio <math>\delta</math> in ciascuno degli esiti.( l'obiettivo era: controllo del rischio e partecipazione alle decisioni sanitarie.)</p> <p>La ricerca ha evidenziato che i fattori di rischio sono alimentati dalla comunità, in gran parte causati da bacini artificiali o cisterne non protette nelle case, indica inoltre che la mancanza di informazioni ostacola l'identificazione dei sintomi e la scarsa applicazione di misure efficaci. Nello scenario dello studio, evidenziano le conoscenze e pratiche inadeguate per quanto riguarda la dengue , cercando di migliorarli per generare cambiamenti favorevoli nel comportamento della popolazione e, quindi, della malattia. I risultati della ricerca potranno</p>
--	--	--	---	---

			<p>contenente variabili quali età, sesso, livello di istruzione, stato civile, occupazione effettiva, affiliazione al sistema sanitario, stato socioeconomico e diagnosi di dengue. Per valutare gli aspetti cognitivi o lo stato mentale dell'adulto è stato utilizzato il mini mental test, composto da 30 item dicotomici che valutano 6 processi cognitivi: orientamento temporale, orientamento spaziale, memoria di fissazione, memoria di evocazione, attenzione e calcolo e linguaggio.</p>	<p>servire come base per l'identificazione di linee d'azione da rafforzare nella prevenzione e nel controllo della dengue, tra cui il rafforzamento delle capacità e delle competenze necessarie all'assistenza sanitaria. Allo stesso modo, la ricerca è una finestra per l'integrazione teorico-pratica negli scenari di promozione della salute e, allo stesso tempo, si configura come un'opportunità per la visibilità dell'assistenza e la sua standardizzazione nella popolazione rurale. Si spera che i risultati servano a rafforzare il ruolo dell'assistenza infermieristica come membro attivo della gestione del rischio sanitario.</p>
<p>2011</p> <p>Dengue fever with warning signs: case report and nursing care plan.</p>	<p>Paziente di 7 anni che si presenta al pronto soccorso per</p>	<p>obiettivo di portare il paziente da un livello gravemente compromesso a</p>	<p>-controllo periodico della pressione sanguigna, polso, temperatura,</p>	<p>L'analisi ha mostrato come il monitoraggio tempestivo da parte degli infermieri</p>

<p>Mayra Mora-Merchan , Lesley Severiche-Rivera , Wilson Cañón-Montañez.</p>	<p>febbre e dolore addominale.</p>	<p>lievemente compromesso -Prevenzione delle complicazioni -Educazione genitori</p>	<p>osservazione del colore e dell'umidità della pelle, -registrazione precisa dell'assunzione e dell'eliminazione - controllo dei risultati di laboratorio pertinenti -osservazione di segni e sintomi di emorragia -evitamento di procedure invasive -promozione del riposo a letto. -follow-up domiciliare per osservare la sua evoluzione e il progresso della malattia. Durante questo processo sono stati identificati fattori importanti che hanno contribuito a formulare un piano infermieristico; è stata formulata la seguente diagnosi: "Conoscenze carenti R/C scarsa familiarità con le risorse per ottenere informazioni" a causa della verbalizzazione scarsa delle informazioni</p>	<p>attraverso la partecipazione e raccolta dei dati necessari per lo studio mediante osservazione, intervista, esame fisico e documentazione clinica fornita dall'unità e dall'utente, siano stati fondamentali. La partecipazione dell'infermiere, caratterizzata dalla sua competenza, ascolto empatico e dialogo interattivo sono stati prioritari per identificare e orientare le necessità del paziente.</p>
--	------------------------------------	---	---	---

			sulle cure del bambino da parte della madre, per cui sono state effettuate attività di insegnamento del processo della malattia descrivendo segni e sintomi, processo, eziologia e le possibili complicazioni croniche della malattia.	
<p>2013</p> <p>Knowledge, attitude, and practice of dengue disease among healthcare professionals in southern Taiwan</p> <p>Tzong-Shiann Ho , Mei-Chih Huang , Shih-<sup>Min</sup> Wang , Hsian-Chou Hsu , Ching-Chuan Liu</p>	264 operatori sanitari	-Migliorare la conoscenza, l'atteggiamento e la pratica (KAP) degli operatori sanitari.	-sondaggio trasversale che ha utilizzato un quiz strutturato che consisteva in 10 domande riguardanti le misure di controllo (4 punti), la notifica (2 punti) e le caratteristiche cliniche (4 punti) delle malattie dengue. Sono stati analizzati i punteggi e le caratteristiche demografiche degli operatori sanitari di diversa estrazione.	Lo studio ha evidenziato che, il problema più comune è la mancanza di conoscenza delle caratteristiche cliniche o delle misure di controllo. Vi è una mancanza di conoscenza delle importanti caratteristiche cliniche della dengue. La conoscenza degli operatori sanitari di base in merito alle malattie da dengue determina anche l'esito del controllo della dengue. Un sondaggio condotto su adulti residenti in Thailandia ha mostrato che l'educazione sanitaria da parte

del personale sanitario ha svolto un ruolo importante nella diffusione di informazioni sulla febbre emorragica dengue (DHF) e sui metodi di prevenzione.

## 5. DISCUSSIONE

Dagli articoli esaminati si evince quanto sia rilevante l'intervento infermieristico nella gestione dei pazienti affetti da infezione DENV e negli interventi di educazione nella promozione della salute. In uno studio si è dimostrato come la realizzazione di un protocollo infermieristico ben strutturato, abbia portato notevoli miglioramenti non solo dei parametri clinici, ma soprattutto nella qualità di vita quotidiana dei pazienti, dimostrando quindi come una gestione efficace possa influenzare in maniera positiva l'esito della malattia nonostante non ci sia un trattamento specifico per l'infezione.

Inoltre, un ulteriore studio ha mostrato come siano fondamentali la formazione continua non solo per i pazienti ma anche per gli operatori sanitari. La significativa differenza di conoscenza tra i gruppi di studio e di controllo dopo l'intervento educativo ha mostrato come un paziente informato è un paziente più coinvolto nella propria cura ed è in grado di riconoscere segni e sintomi premonitori e di adottare tutte le misure preventive, che sono punti essenziali nella lotta contro il vettore.

Si è visto anche come un'assistenza infermieristica personalizzata, una gestione proattiva, un'adeguata gestione dei liquidi e un monitoraggio attento, siano stati fondamentali per ridurre il carico dei sintomi, il recupero e l'evitamento di complicazioni. La competenza infermieristica, abbinata ad un ascolto empatico, si è rivelata cruciale per garantire una comunicazione efficace e una risposta adeguata alle esigenze dei pazienti in linea con l'obiettivo di cure di supporto, in cui la qualità della vita è altrettanto importante quanto la risoluzione dei sintomi fisici.

La partecipazione attiva da parte degli infermieri, attraverso la raccolta di dati, monitoraggio continuo...., ha dimostrato essere fondamentale per il riconoscimento dei bisogni del paziente. Infine, in un altro studio è stato evidenziato l'importanza degli interventi sul campo della prevenzione e del controllo della dengue. La sensibilizzazione della comunità e la promozione di buone pratiche di igiene e gestione ambientale sono essenziali per ridurre i fattori di rischio. Per cui è indispensabile che gli infermieri continuino a svolgere un ruolo attivo nel rafforzamento delle strategie preventive, integrando le conoscenze teoriche con la pratica clinica, specialmente in contesti rurali in cui l'accesso all'assistenza sanitaria è limitato.

## 6. CONCLUSIONI

In questa revisione sono stati confrontati vari articoli e siti nazionali ed internazionali per comprendere in che modo i viaggiatori e i cambiamenti climatici contribuiscono alla diffusione della dengue. I risultati nel primo caso mostrano come l'aumento della mobilità umana verso zone endemiche che oggi sono molto più collegate tra loro è più attrattive a livello turistico, abbia contribuito alla diffusione dal momento che, le persone oltre ad essere importanti vettori, possono introdurre nuovi ceppi virali potenzialmente più virulenti in zone non endemiche o zone dove era stata osservata solo una malattia lieve. Nel secondo caso invece si è visto come con l'aumento delle temperature nelle regioni temperate vada ad impattare sulle popolazioni di zanzare influenzando il loro ciclo di vita e quindi allungando la loro attività stagionale. La nota positiva è che per quanto riguarda l'Europa, il fatto che questa, rispetto alle zone tropicali e subtropicali, abbia mostrato una forte stagionalità nel DEP, perciò, la trasmissione del vettore con i mesi invernali cala drasticamente. Di conseguenza questa stagionalità ci permetterà nei periodi di maggiore attività vettoriale, aprile-fine ottobre, novembre laddove le condizioni climatiche risultino favorevoli per lo sviluppo della zanzara, di attuare misure di prevenzione e potenziare il sistema di sorveglianza su tutto il territorio. Si visto anche come la possibilità di sviluppo di un'epidemia però non dipenda solo dalla presenza del vettore nel territorio e dalla densità dell'infestazione, ma anche dalle abitudini di vita della popolazione, dalla capacità degli individui e della collettività di collaborare alla riduzione dei focolai di sviluppo larvale, dall'esistenza di vaccini e dalla disponibilità e dall'utilizzo dei mezzi di protezione individuale contro le punture degli insetti. Per cui la comunicazione del rischio attraverso divulgazione di informazioni adeguate, mass media, contenuti scientifici con un linguaggio e in un formato comprensibili dai non esperti, etc..... risultano avere un ruolo determinante per ottenere la collaborazione della popolazione. Da un punto di vista infermieristico invece resta fondamentale non solo la cura della malattia, ma anche l'educazione e la promozione della salute, oltre che l'aggiornamento continuo per lo sviluppo di nuove conoscenze e competenze.

## SITOGRAFIA E BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue>
3. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
4. <https://www.epicentro.iss.it/febbre-dengue/virus>
5. <https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioSchedeMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=215&area=Malattie%20infettive&menu=indiceAZ&tab=1>
6. <https://www.epicentro.iss.it/arbovirosi/bollettini>
7. <https://www.regione.marche.it/News-ed-Eventi/Post/105485/Dengue-a-Fano-la-situazione-%C3%A8-monitorata>
8. [https://www.ansa.it/amp/canale\\_saluteebenessere/notizie/medicina/2024/03/14/ansarapporto-ue-rischio-dengue-sale-con-cambiamenti-climatici\\_a5e4a449-6f09-4a91-b884-872c47a6914c.html](https://www.ansa.it/amp/canale_saluteebenessere/notizie/medicina/2024/03/14/ansarapporto-ue-rischio-dengue-sale-con-cambiamenti-climatici_a5e4a449-6f09-4a91-b884-872c47a6914c.html)
9. <https://www.smorrl.it/images/pubblicazioni/collana/collana-09.pdf>
10. <https://www.saluteinternazionale.info/2015/09/malattie-infettive-e-immigrazione>
11. DeLLa SaLute, M. (2019). Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle arbovirosi (PNA) 2020–2025. *Ministero della Salute*.
12. Ho TS, Huang MC, Wang SM, Hsu HC, Liu CC. Knowledge, attitude, and practice of dengue disease among healthcare professionals in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2013 Jan;112(1):18-23. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.004. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23332425.
13. Islam R, Salahuddin M, Ayubi MS, Hossain T, Majumder A, Taylor-Robinson AW, Mahmud-Al-Rafat A. Dengue epidemiology and pathogenesis: images of the future viewed through a mirror of the past. *Virol Sin.* 2015 Oct;30(5):326-43. doi: 10.1007/s12250-015-3624-1. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26494479; PMCID: PMC8200867.
14. Kularatne, S. A., & Dalugama, C. (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine*, 22(1), 9-13.

15. Liu-Helmersson J, Quam M, Wilder-Smith A, Stenlund H, Ebi K, Massad E, Rocklöv J. Climate Change and Aedes Vectors: 21st Century Projections for Dengue Transmission in Europe. *EBioMedicine*. 2016 May;7:267-77. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.03.046. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27322480; PMCID: PMC4909611.
16. Llorente Pérez YJ , Rodríguez-Acelas AL , Mattiello R , Cañon-Montañez W Efficacia di un intervento educativo infermieristico negli adulti per promuovere comportamenti di controllo contro la dengue: protocollo per uno studio randomizzato controllato *JMIR Res Protoc* 2024;13:e54286 doi: [10.2196/54286](https://doi.org/10.2196/54286)
17. Nanaware N, Banerjee A, Mullick Bagchi S, Bagchi P, Mukherjee A. Dengue Virus Infection: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses. *Viruses*. 2021 Sep 30;13(10):1967. doi: 10.3390/v13101967. PMID: 34696397; PMCID: PMC8541669.
18. Mahmud, Ratna. "Applicazione dell'assistenza infermieristica per la febbre emorragica dengue nel soddisfare le esigenze di termoregolazione". *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada* , vol. 9, n. 2, 2020, pp. 1023-1028, doi: [10.35816/jiskh.v12i2.460](https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.460) .
19. Mora-Merchan, Mayra, Severiche-Rivera, Lesley, & Cañón-Montañez, Wilson. (2011). Dengue con segnali di allarme: rapporto del caso e piano di cura dell'infermeria. *Revista Cuidarte* , 2 (1), 202-205. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v2i1.58>
20. Ragab, I. I., Gaber, H. M., & Hassan, M. M. Effect of Nursing Management Protocol for Dengue Fever Patients on their Awareness, Activities Daily Living and Health Outcomes.

21. Ross TM. Dengue virus. *Clin Lab Med*. 2010 Mar;30(1):149-60. doi: 10.1016/j.cll.2009.10.007. PMID: 20513545; PMCID: PMC7115719.
22. Sabir, M. J., Al-Saud, N. B. S., & Hassan, S. M. (2021). Dengue and human health: A global scenario of its occurrence, diagnosis and therapeutics. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(9), 5074-5080. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.023>
23. Schaefer TJ, Panda PK, Wolford RW. Dengue Fever. 2024 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613483.
24. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1423-32. doi: 10.1056/NEJMra1110265. PMID: 22494122.
25. . Sudipta Kumar Roy e Soumen Bhattacharjee . 2021. Virus della dengue: epidemiologia, biologia ed eziologia della malattia. *Canadian Journal of Microbiology* . 67 (10): 687-702. <https://doi.org/10.1139/cjm-2020-0572>
26. Vita S, Bordi L, Sberna G, Caputi P, Lapa D, Corpolongo A, Mija C, D'Abramo A, Maggi F, Vairo F, Specchiarello E, Girardi E, Lalle E, Nicastri E. Autochthonous Dengue Fever in 2 Patients, Rome, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2024 Jan;30(1):183-184. doi: 10.3201/eid3001.231508. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37967518; PMCID: PMC10756386
27. Wichmann O, Jelinek T. Dengue in travelers: a review. *J Travel Med*. 2004 May-Jun;11(3):161-70. doi: 10.2310/7060.2004.18503. PMID: 15710058.
28. Whitehorn J, Farrar J. Dengue. *Clin Med (Lond)*. 2011 Oct;11(5):483-7. doi: 10.7861/clinmedicine.11-5-483. PMID: 22034713; PMCID: PMC4954247.
29. Wiltz P. Identifying and Managing Vector-Borne Diseases in Migrants and Recent Travelers in the Emergency Department. *Curr Emerg Hosp Med Rep*.

2023;11(2):58-65. doi: 10.1007/s40138-023-00265-4. Epub 2023 Apr 26. PMID:  
37213267; PMCID: PMC10131502.