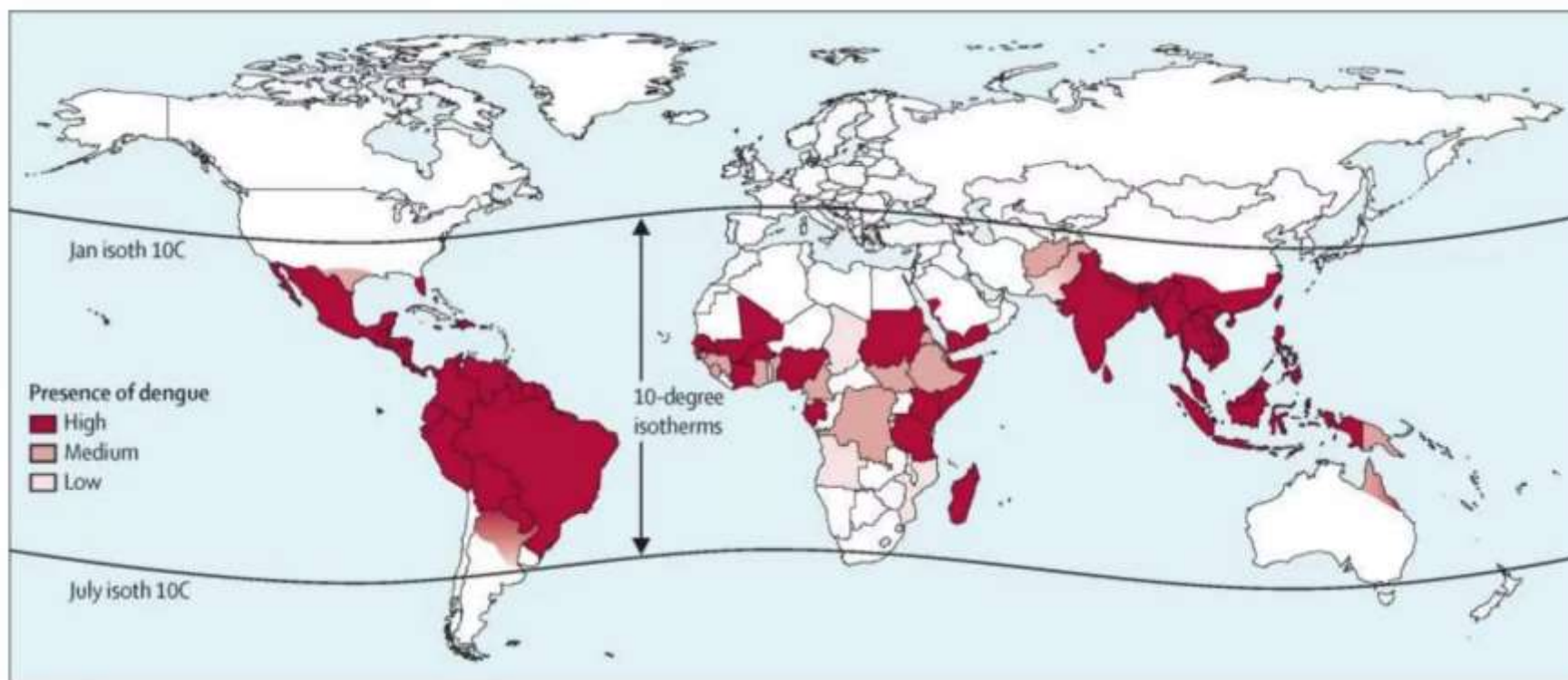




Desafios da prevenção e manejo da Dengue

Estevão Portela Nunes
Médico e Pesquisador INI - Fiocruz



**População vivendo em áreas de risco de transmissão: 3,9 bilhões
(metade da população mundial)**

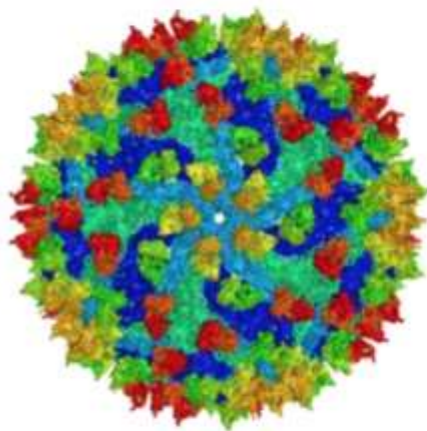




YR BARBOSA.ORG
infectologia

Dengue: Impacto Global

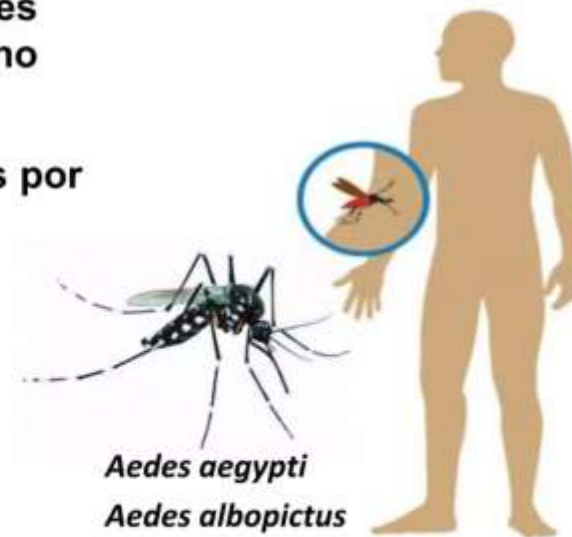
3.9 bilhões de pessoas vivem em áreas endêmicas
(aproximadamente metade da população mundial)



390 milhões de pessoas infectadas/ ano

**96 milhões infecções
sintomáticas por ano**

**500.000 hospitalizações por
Dengue Grave
por ano**



Aedes aegypti

Aedes albopictus

Vírus da Dengue

Família: Flaviviridae

Gênero: Flavivirus

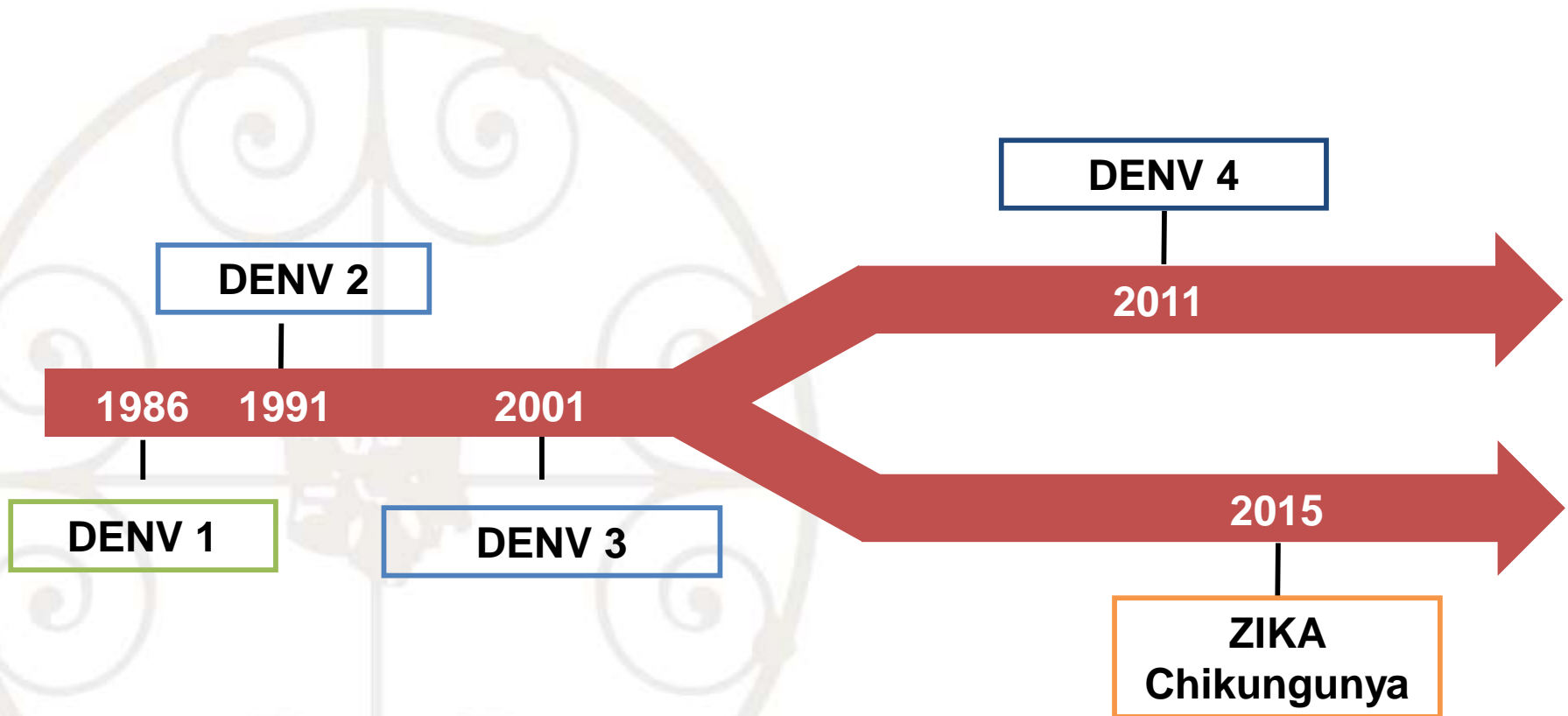
Sorotipos: 1, 2, 3 e 4



Família *Flaviviridae*

- Flavus = amarelo
- Infecções habitualmente transmitida por artrópodes-
mosquitos, carrapatos
- Acomete seres humanos e outros mamíferos, aves
- Hepatite, viroses hemorrágicas, encefalites

Arboviroses urbanas no Brasil

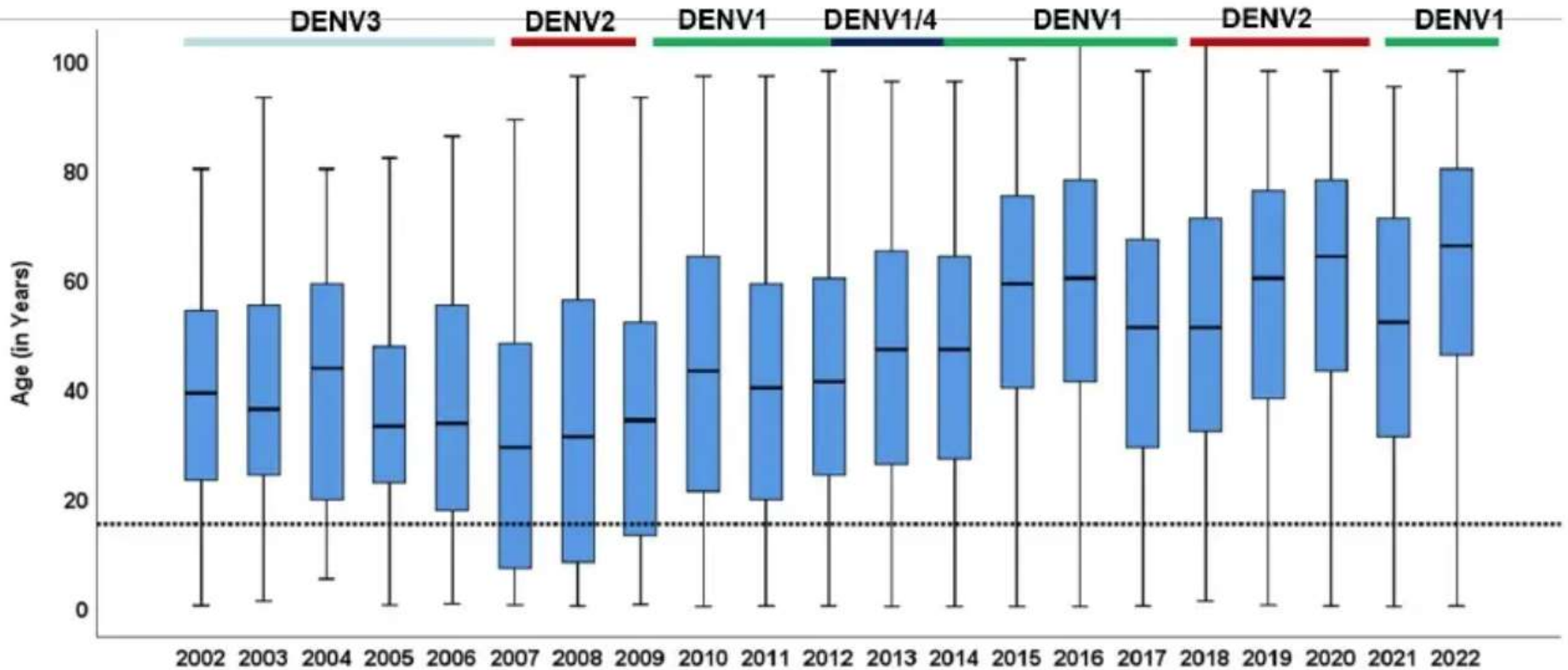




Dengue no Brasil

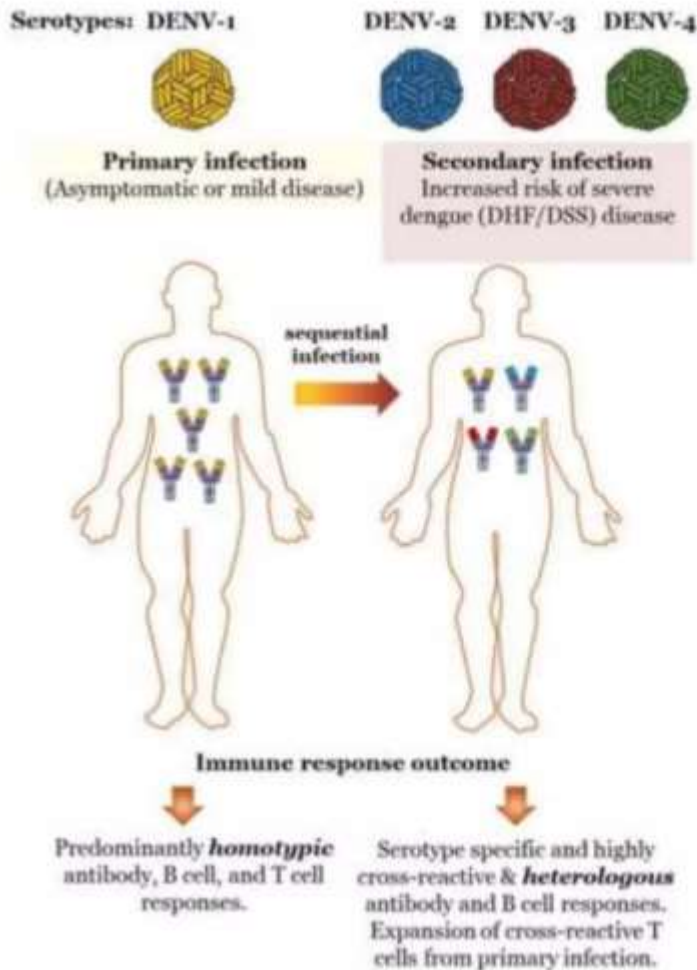
- EM 2023
 - 1618.516 casos prováveis
 - 1079 óbitos
- Em 2024 (ate 27/02)
 - 973.347 casos prováveis
 - 7771 casos graves/ sinais de alarme

Óbitos por dengue Dengue, Brazil, 2002 – 2022†



†Dotted line represents 15 years of age

Source: Notifiable Diseases Information System (Sinan/SVS).



- Cada sorotipo determina **imunidade específica** de longa duração, provavelmente por toda a vida, e uma **imunidade cruzada** fugaz (3 - 6 meses)
- Nova infecção por sorotipo distinto pode levar à doença mais grave
- Todos os sorotipos podem causar doença grave e fatal, tanto no 1º quanto nos demais episódios
- Algumas **variantes genéticas** de cada sorotipo parecem ser **mais virulentas** ou possuir maior **potencial epidêmico (DEN2)**



Dengue- Serie Historica dos sorotipos no Brasil

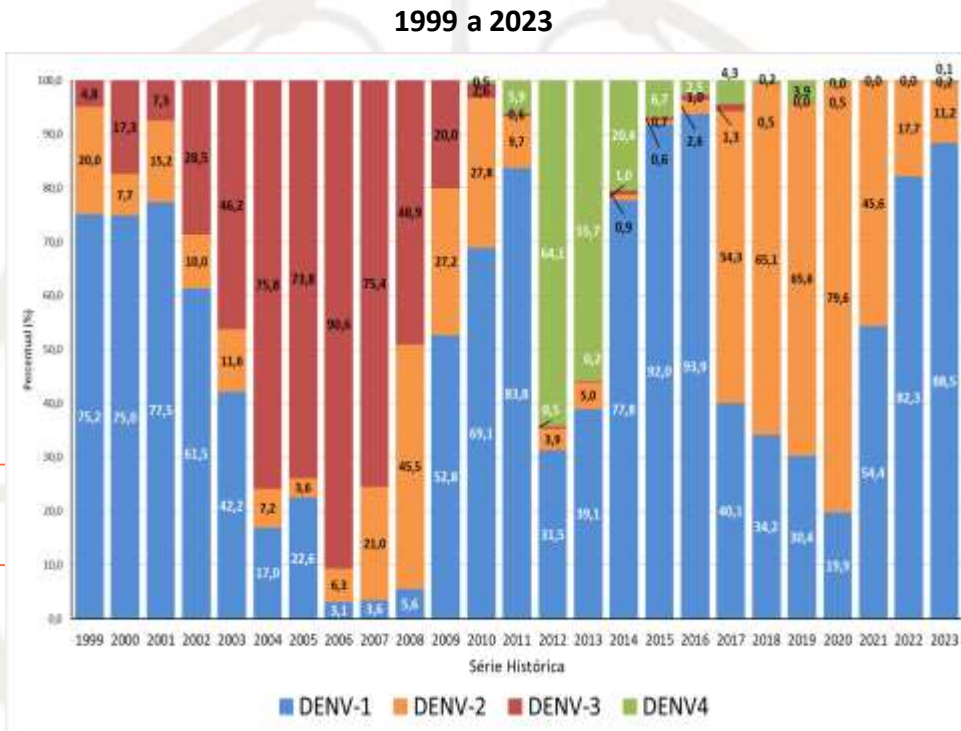


Figura 1. Distribuição dos sorotipos de dengue no Brasil entre os anos de 1999 a 2023.

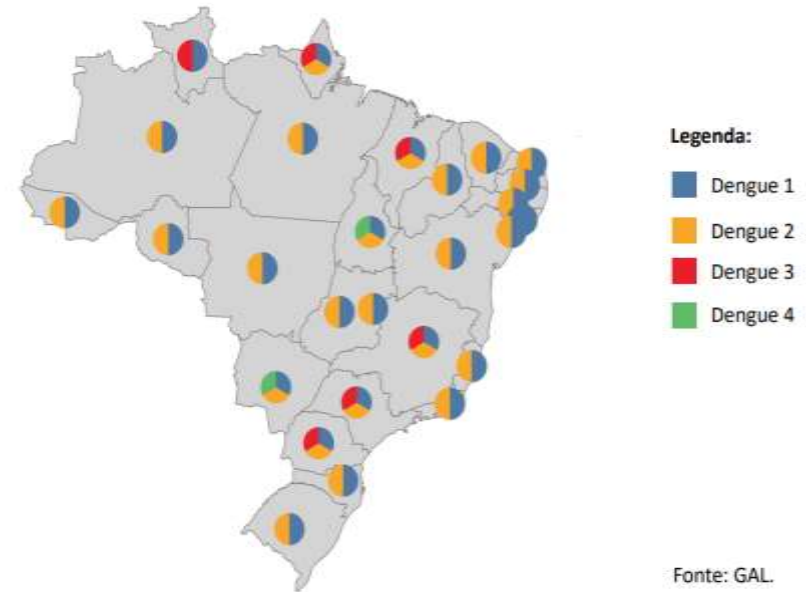
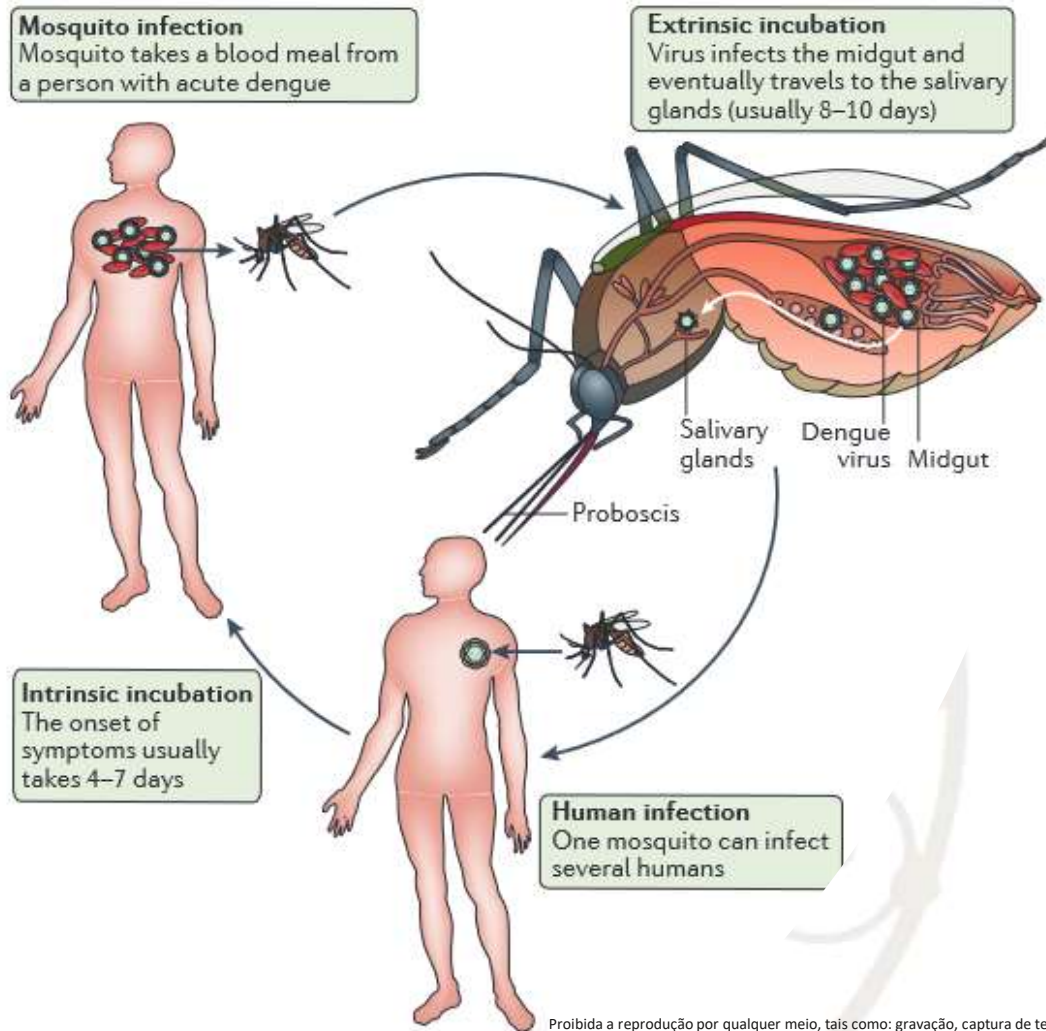


Figura 2. Mapa de Sorotipos SE01 a SE5/2024



•Ciclo do vírus dengue*.

*https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=dengue&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1#H806351449



Manifestações Clínicas

- **Características clínicas inespecíficas:**
 - ❖ Períodos de baixa incidências: Diagnósticos equivocados de Influenza ou viroses exantemáticas.
 - ❖ Períodos de elevada incidência: Outras patologias são diagnosticadas como Dengue, Zika ou Febre Chikungunya- Importância do diagnóstico diferencial, principalmente envolvendo doenças que exigem tratamento específico (Malaria, Sepsis, Meningococemia)

General review

Current Zika virus epidemiology and recent epidemics

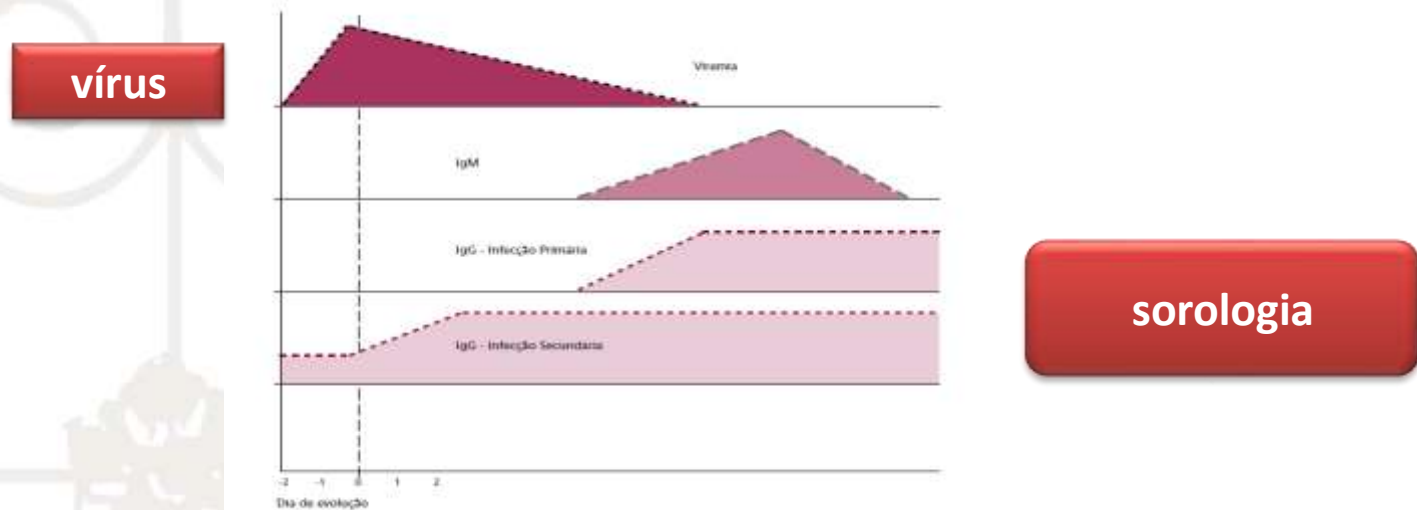
Infections par le virus Zika et épidémies récentes

Comparison of symptoms for dengue fever, chikungunya, and Zika.
Clinique comparée de la dengue, du chikungunya et du Zika.

Symptoms	Dengue	Chikungunya	Zika
Fever	++++	+++	+++
Myalgia/arthralgia	+++	++++	++
Edema of extremities	0	0	++
Maculopapular rash	++	++	+++
Retro-orbital pain	++	+	++
Conjunctivitis	0	+	+++
Lymphadenopathies	++	++	+
Hepatomegaly	0	+++	0
Leukopenia/thrombopenia	+++	+++	0
Hemorrhage	+	0	0

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- O tipo de exame solicitado (NS1, Rt PCR, sorologia IgM) depende do momento da doença.

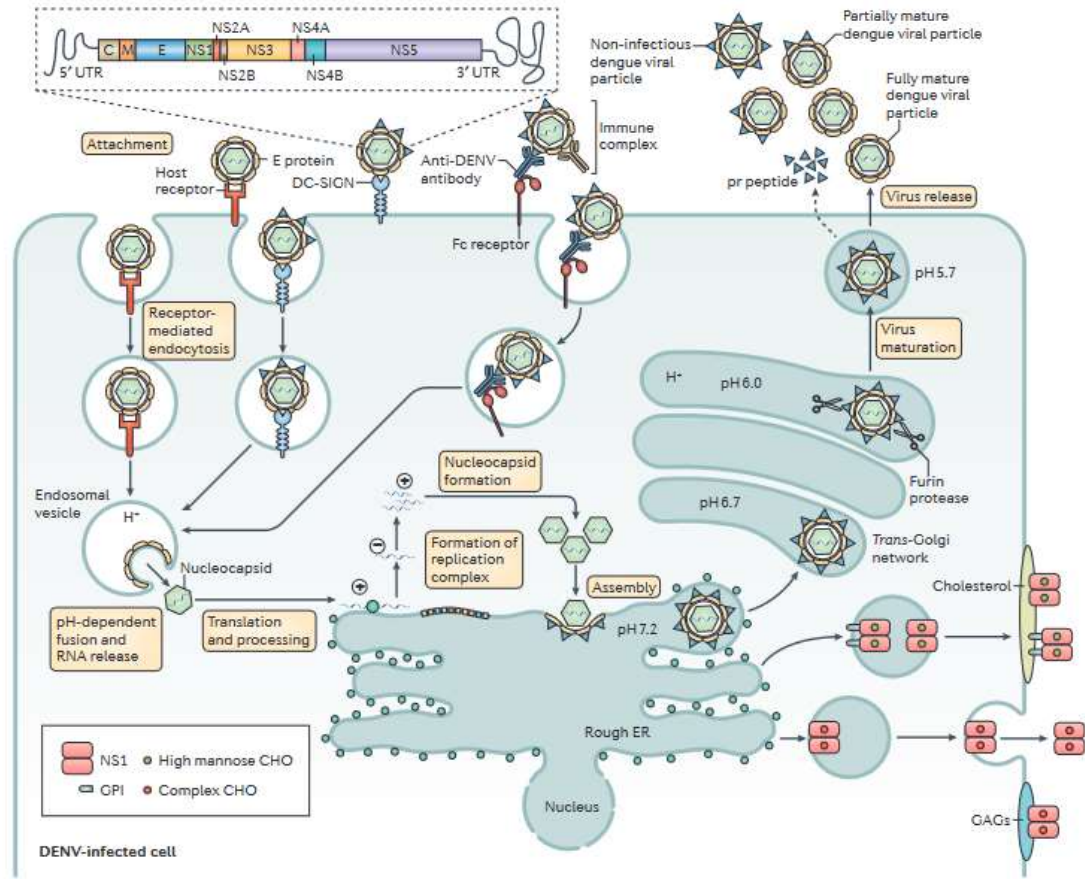


- No período interepidêmico a sorologia é obrigatório para todos os casos suspeitos. (colher após o 6º. dia)
- Durante as epidemias todos pacientes com forma moderada e severa devem realizar ter seu diagnóstico etiológico solicitada.



Fase crítica.





- Em torno do 3º-5º dia. Condição para caracterizar esta fase –o surgimento de um sintoma ou sinal de alarme.
- Sinal de alarme – uma manifestação clínica referida pelo paciente ou detectada pelo exame físico ou laboratorial (aumento do Ht).
- Se caracteriza do ponto de vista de fisiopatologia pela vasculopatia que pode ser grave a ponto de produzir o choque.
- Pode haver, independente da vasculopatia, um grave comprometimento orgânico funcional ou com substrato anatomopatológico(Fígado, SNC) .



- [*https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=dengue&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1#H806351449](https://www.uptodate.com/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=dengue&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1#H806351449)

- *Dor abdominal intensa (referida/palpação) e contínua;*
- *Vômitos persistentes;*
- *Acúmulo de líquidos (ascite, d. pleural, d. pericárdico);*
- *Hipotensão postural e/ou lipotímia;*
- *Hepatomegalia > do que 2 cm abaixo do rebordo costal;*
- *Sangramento de mucosa;*
- *Letargia e/ou irritabilidade;*
- *Aumento progressivo do hematócrito*

Classificação de risco de acordo com os sinais e sintomas

-  Azul: **Grupo A** – atendimento de acordo com o horário de chegada
-  Verde: **Grupo B** – prioridade não-urgente
-  Amarelo: **Grupo C** – urgência, atendimento o mais rápido possível
-  Vermelho: **Grupo D** – emergência, paciente com necessidade de atendimento imediato

Tem sinal de alarme ou de gravidade?

Não: A ou B

Sim: C ou D

- *Presença de sinais de choque*
- *Sangramento grave*
- *Disfunção grave de órgãos.*

A ou B?

Apresenta sangramento espontâneo de pele ou prova do laço positiva?

Possui condição clínica especial, risco social ou comorbidades?

Não: A

Sim: B

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

➤ **Febre e Dor**

Analgésicos e antitérmicos. Evitar a via IM-

Paracetamol

Criança: 10 a 15mg/kg/dose de 6/6h.

Adulto: 500mg/dose de 6/6h ou até o máximo 750mg de 6/6h.

Dipirona

Criança: 10 a 15 mg/kg/dose de 6/6h.

Adulto: 500mg/dose de 6/6h.

➤ **Prurido.** Dexclorfeniramina, loratadina ou cetirizina.

➤ **Náuseas e Vômitos.** Metoclopramida ou bromoprida.
Pantoprazol, omeprazol ou ranitidina.

➤ **Inseticidas e Repelentes**

Condições clínicas especiais e/ou risco social ou comorbidades:

Lactentes (< 2 anos); gestantes ; adultos com idade > 65 anos;

Hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, DPOC, doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme) doença renal crônica, doença acidopéptica e doenças autoimunes.

- Solicitar exames complementares:
 - Hemograma completo, com resultado em até 4h; **Logística!**
 - Avaliar a hemoconcentração;
 - Outros exames de acordo com a condição clínica associada
 - O paciente deve permanecer em acompanhamento e observação até o resultado dos exames.
- Prescrever hidratação oral conforme recomendado para o grupo A, até o resultado dos exames.

- Paciente com hematócrito normal:
 - reavaliação clínica e laboratorial diária, até 48h após a queda da febre ou imediata, na presença de sinais de alarme;
 - orientar sobre automedicação, repouso e procurar imediatamente o serviço de urgência em caso de sangramentos ou sinais/sintomas de alarme;
 - Prescrever sintomáticos: paracetamol e/ou dipirona;

Tem sinal de alarme ou de gravidade?

Não: A ou B

Sim: C ou D

C ou D?

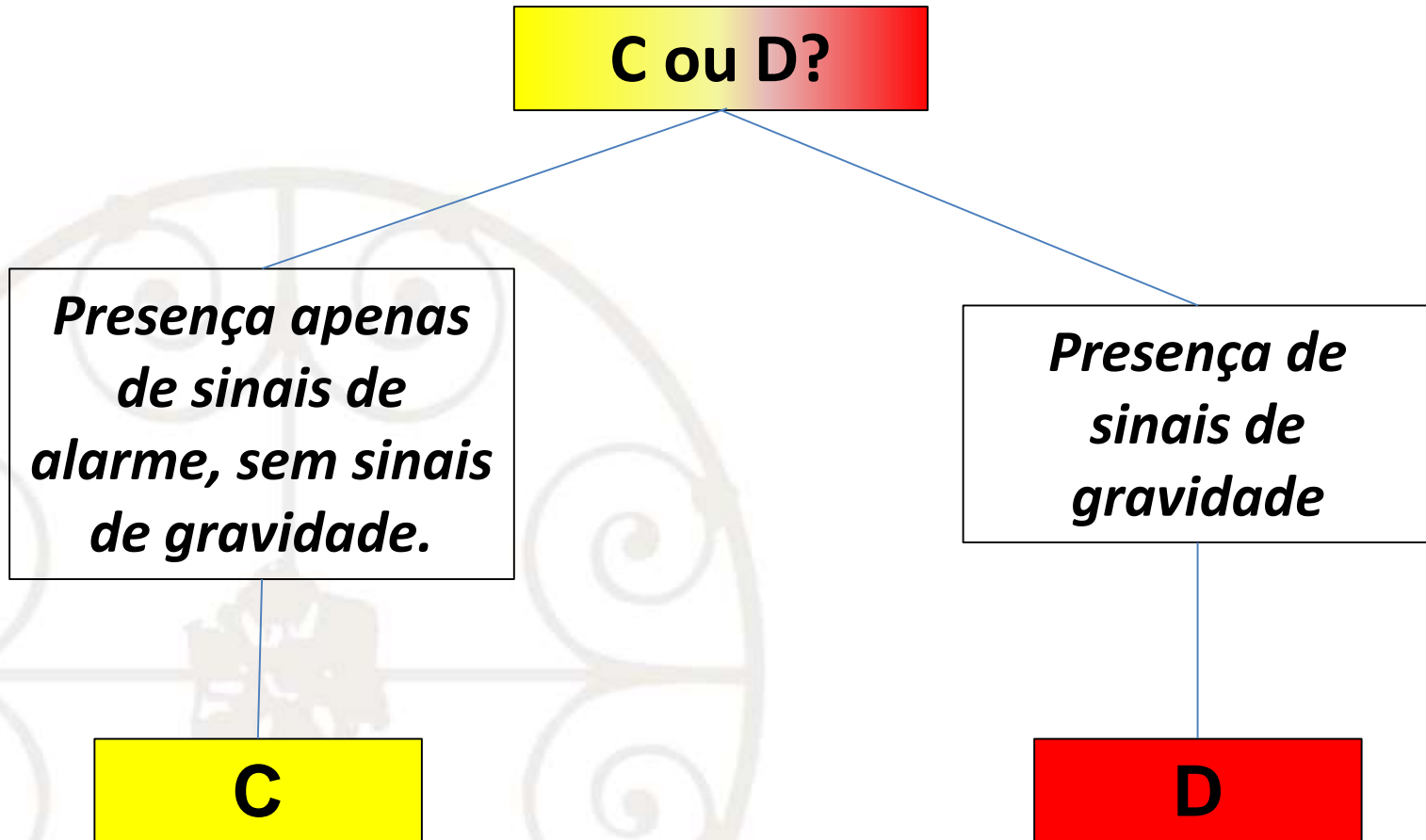
*Presença apenas
de sinais de
alarme, sem sinais
de gravidade.*

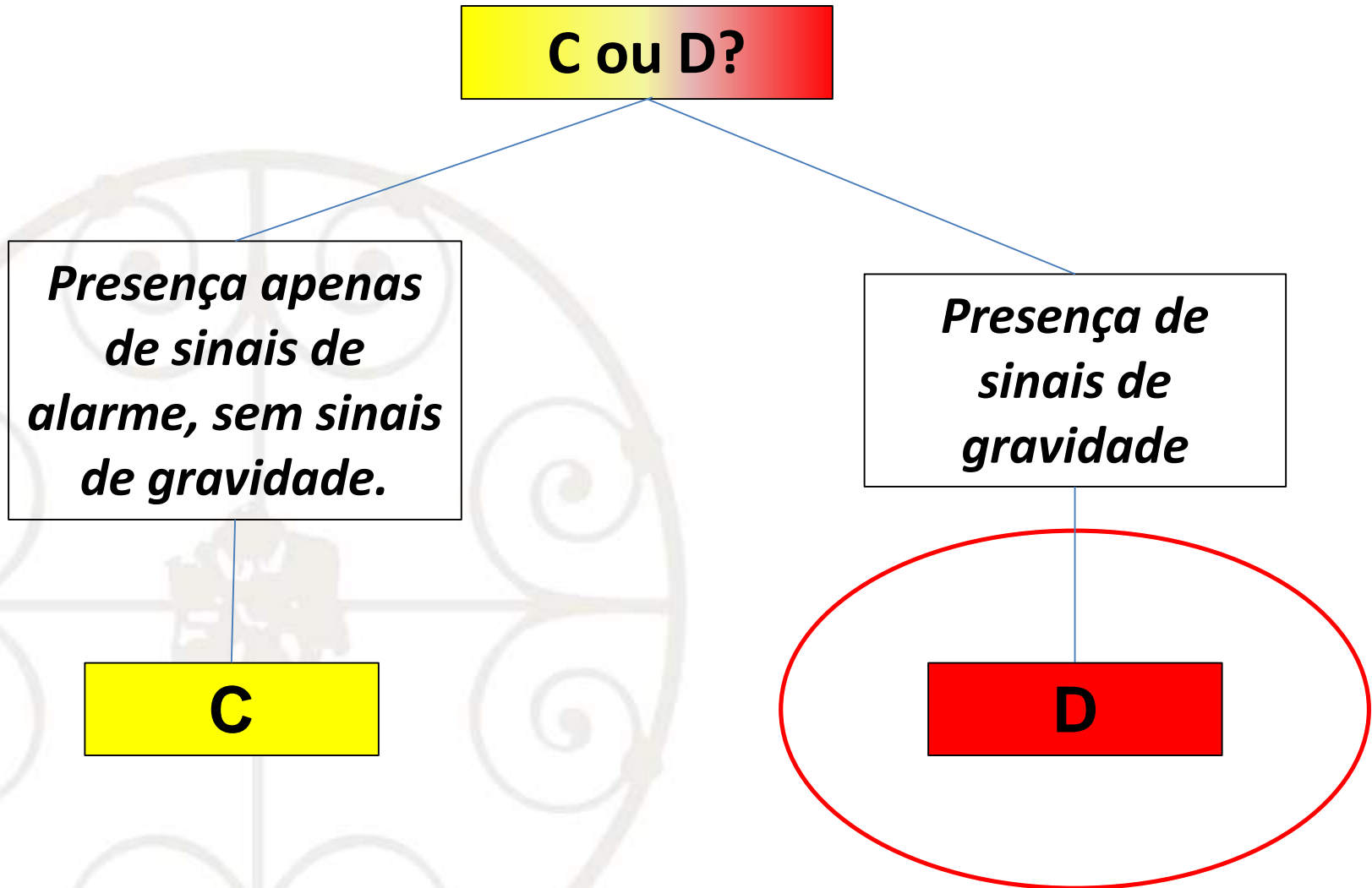
C

*Presença de
sinais de
gravidade*

D

- 1) Iniciar a reposição volêmica imediatamente:
Hidratação venosa de 10 ml/Kg na primeira hora.
- 2) Permanecer em leito de internação até estabilização -
mínimo 48 horas.
- 3) Realizar exames complementares:
Hemograma completo;
Dosagem de transaminases, Função renal.
- 4) Imagem: Rx tórax e USG de abdome.





Reposição volêmica (Adultos e crianças):

- Iniciar imediatamente fase de expansão rápida parenteral, com solução salina isotônica: 20ml/Kg em até 20 minutos
- Se necessário, repetir por até três vezes
- Reavaliação clínica a cada 15-30 minutos e de hematócrito em 2 horas.

- Se houver melhora clínica e laboratorial após fases de expansão, retornar para a fase de expansão do Grupo C e seguir a conduta recomendada para o grupo.
- Estes pacientes devem permanecer em acompanhamento em leito de UTI até estabilização (mínimo 48 horas) e após estabilização permanecer em leito de internação. **Logística!**

- Se persistência do choque, deve-se avaliar:
- Se o hematócrito estiver em ascensão, após a reposição volêmica adequada – utilizar expansores plasmáticos (albumina 0,5-1 g/kg);
- Se o hematócrito estiver em queda e houver persistência do choque – investigar hemorragias e avaliar a coagulação;

- Na presença de hemorragia, transfundir concentrado de hemácias (10 a 15 ml/kg/dia).
- Na presença de coagulopatias avaliar necessidade de uso de plasma fresco (10 ml/kg), vitamina K endovenosa e crioprecipitado (1 U para cada 5-10 kg);
- Considerar a transfusão de plaquetas nas seguintes condições: sangramento persistente não controlado, depois de corrigidos os fatores de coagulação, do choque, e com trombocitopenia e INR maior que 1,5 vezes o valor normal.

Prophylactic Platelet Transfusion in Stable Dengue Fever Patients: Is It Really Necessary?

B. Prashantha · S. Varun · Damodar Sharat ·
B. V. Murali Mohan · R. Ranganatha ·
Shivaprasad · Manchal Naveen

Table 2 Final analysis results

	JW	NJW	<i>P</i> value
No. of Pts	28	23	
Mean duration of PLT recovery (days)	2.57 (1-4)	4.43 (2-6)	<0.0001
Mean duration of hospitalization (days)	3.68 (2-6)	5.13 (4-9)	<0.0001
Mean duration of WBC recovery (days)	0.89 (0-2)	1.52 (0-4)	0.121
Clinical bleeding	Nil	Nil	
End organ damage	Nil	Nil	
ICU admission	Nil	Nil	
Mortality	Nil	Nil	

Range is given in parenthesis

Table 3 Final analysis results of subgroup of patients who had nadir platelet count less than 10,000

	JW	NJW	<i>P</i> value
No. of Pts with PLT <10,000	6	6	
Mean duration of PLT recovery (days)	3 (2-4)	4.5 (4-4)	0.001
Mean duration of Hospitalization (days)	3.68 (2-5)	5.13 (4-7)	0.009

Range is given in parenthesis

Recuperação.

- Há uma melhora progressiva.
- Há reabsorção dos derrames cavitários que pode , se junto com uma hidratação volumosa, comprometer a vida do paciente pelo mecanismo de hiper-hidratação.
- Pode haver fenômenos hemorrágicos graves exteriorizados ou não.
- Pode ainda haver complicações (SGB, infecções relacionadas a saúde)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

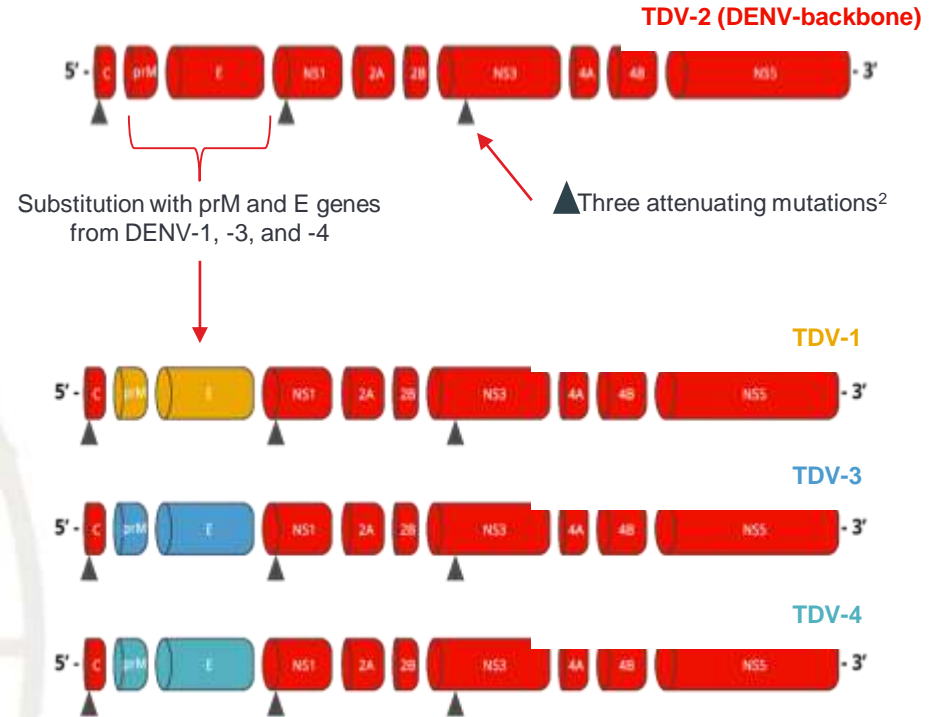
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents

Shibadas Biswal, M.D., Humberto Reynales, M.D., Ph.D.,
 Xavier Saez-Llorens, M.D., Pio Lopez, M.D., Charissa Borja-Tabora, M.D.,
 Pope Kosalaraksa, M.D., Chukiat Sirivichayakul, M.D.,
 Veerachai Watanaveeradej, M.D., Luis Rivera, M.D., Felix Espinoza, M.D.,
 LakKumar Fernando, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., Kleber Luz, M.D.,
 Rivaldo Venâncio da Cunha, M.D., José Jimeno, M.D.,
 Eduardo López-Medina, M.D., Astrid Borkowski, M.D., Ph.D., Manja Brose, M.Sc.,
 Martina Rauscher, Ph.D., Inge LeFevre, M.D., Svetlana Bizjajeva, Ph.D.,
 Lulu Bravo, M.D., and Derek Wallace, M.B., B.S., for the TIDES Study Group*

ABSTRACT

Genetic structure and design of TAK-003^{1,5,6}



VACINA DA TAKEDA – VIRUS RECOMBINANTE USANDO ESQUELETO DO VIRUS DEN 2



Table 2. Vaccine Efficacy against Any Dengue Virus Serotype.

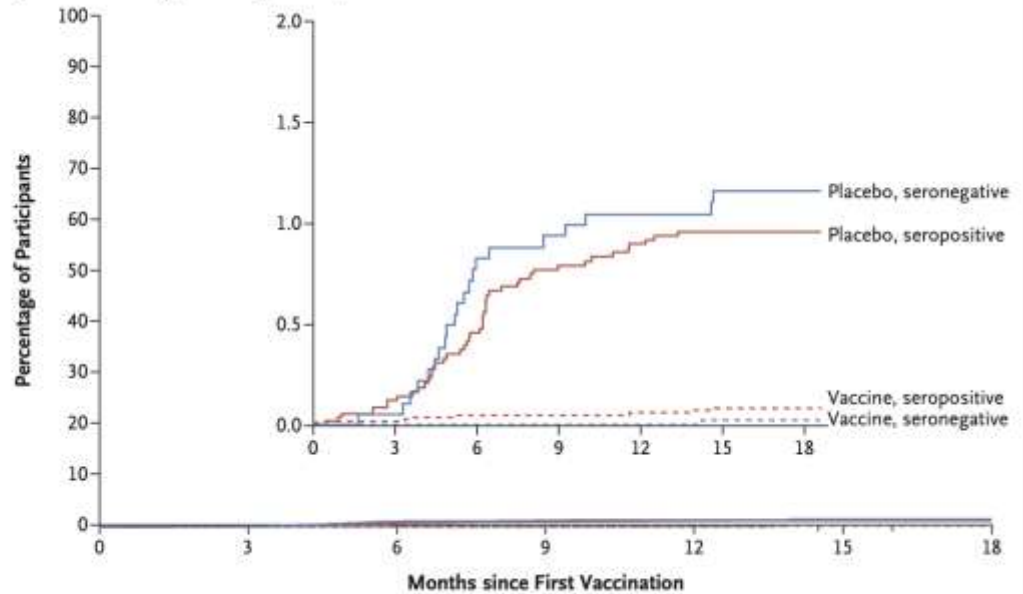
End Point and Population
N Engl J Med 2018;379:327-40.

End Point and Population	Incidence				Vaccine Efficacy (95% CI)
	Vaccine Group		Placebo Group		
	no./total no. (%)*	cases/100 person-yr	no./total no. (%)*	cases/100 person-yr	
Primary end point: virologically confirmed dengue from 30 days after second dose to end of part 1 of trial					
All participants in per-protocol population†	61/12,700 (0.5)	0.5	149/6316 (2.4)	2.6	80.2 (73.3 to 85.3)
Virologically confirmed dengue from first dose to end of part 1 of trial					
All participants in safety population‡	78/13,380 (0.6)	0.5	199/6687 (3.0)	2.5	80.9 (75.2 to 85.3)
Cases contributing to primary end point (per-protocol population)					
Virologically confirmed dengue					
Baseline serostatus§					
Seropositive	41/9165 (0.4)	0.5	110/4587 (2.4)	2.7	82.2 (74.5 to 87.6)
Seronegative	20/3531 (0.6)	0.6	39/1726 (2.3)	2.5	74.9 (57.0 to 85.4)
Dengue virus serotype					
DENV-1	16/12,700 (0.1)	0.1	30/6316 (0.5)	0.5	73.7 (51.7 to 85.7)
DENV-2	3/12,700 (<0.1)	<0.1	64/6316 (1.0)	1.1	97.7 (92.7 to 99.3)
DENV-3	39/12,700 (0.3)	0.3	51/6316 (0.8)	0.9	62.6 (43.3 to 75.4)
DENV-4	3/12,700 (<0.1)	<0.1	4/6316 (0.1)	<0.1	63.2 (-64.6 to 91.8)



N Engl J Med 2018;379:327-40.

B Virologically Confirmed Dengue Leading to Hospitalization

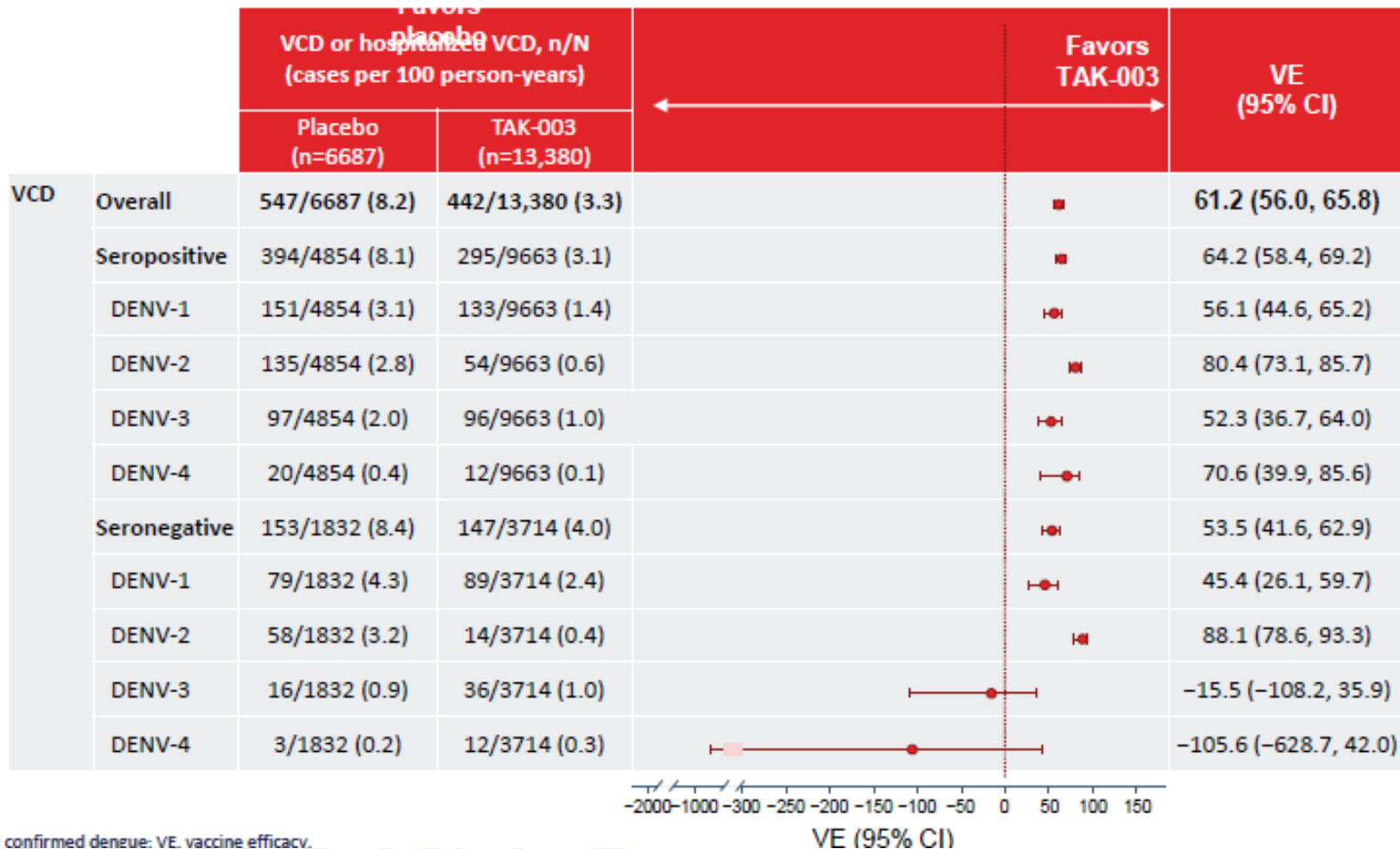


No. of Participants
 Placebo

Virologically confirmed dengue leading to hospitalization

Baseline serostatus					
Seropositive	4/9165 (<0.1)	<0.1	35/4587 (0.8)	0.8	94.4 (84.3 to 98.0)
Seronegative	1/3531 (<0.1)	<0.1	18/1726 (1.0)	1.2	97.2 (79.1 to 99.6)
Dengue hemorrhagic fever					
All participants	1/12,700 (<0.1)	<0.1	4/6316 (0.1)	<0.1	87.3 (-13.5 to 98.6)
Severe virologically confirmed dengue					
All participants	1/12,700 (<0.1)	<0.1	1/6316 (<0.1)	<0.1	50.8 (-686.9 to 96.9)

Eficácia após 54 meses



Iv confirmed dengue: VE, vaccine efficacy.

- “ajudar nossos concidadãos a penetrar mais no flagelo e persuadiram-nos de que uma vez que a doença existia, deviam fazer o necessário para lutar contra ela....surgiu realmente como era, isto é, o problema de todos”
— A Peste- A Camus



Considerações finais

- A importância da Dengue vem crescendo nos últimos anos
- Vacina pode ser uma ferramenta importante, mas medidas de controle do vetor são essenciais para reduzir o impacto desta e outras arboviroses
- Necessário descartar doenças potencialmente tratáveis ou com indicação de medidas de isolamento- importância de uma boa anamnese
- Exames nem sempre são capazes de afastar a possibilidade de Dengue
- Das arboviroses circulantes apresenta o maior potencial para evolução catastrófica