



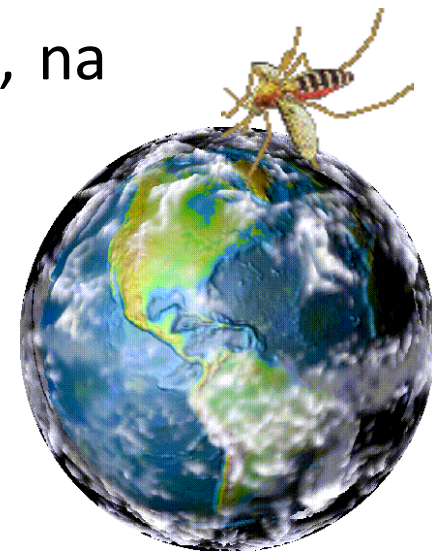
# Dengue

**Valdes Roberto Bollela**

Divisão de Moléstias Infecciosas  
Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

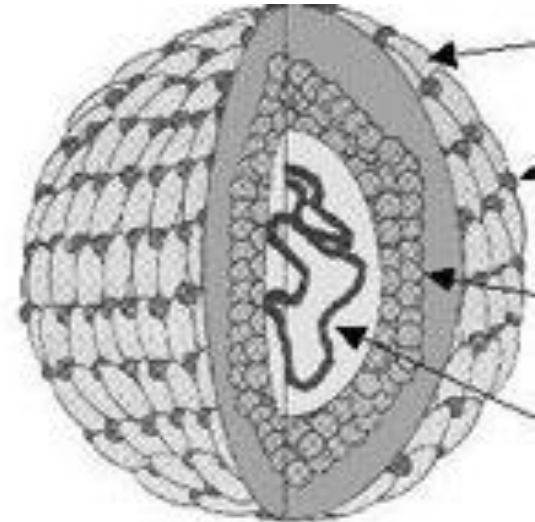
# Introdução

- A mais importante arbovirose humana em termos de morbidade e mortalidade
- Estima-se que 80 milhões de pessoas/ano se infectem pelo vírus do dengue, no mundo.
- Descrita 1ª vez por Benjamin Rush em 1780, na Filadélfia
- Primeiro surto descrito no Brasil
  - 1846 → RJ

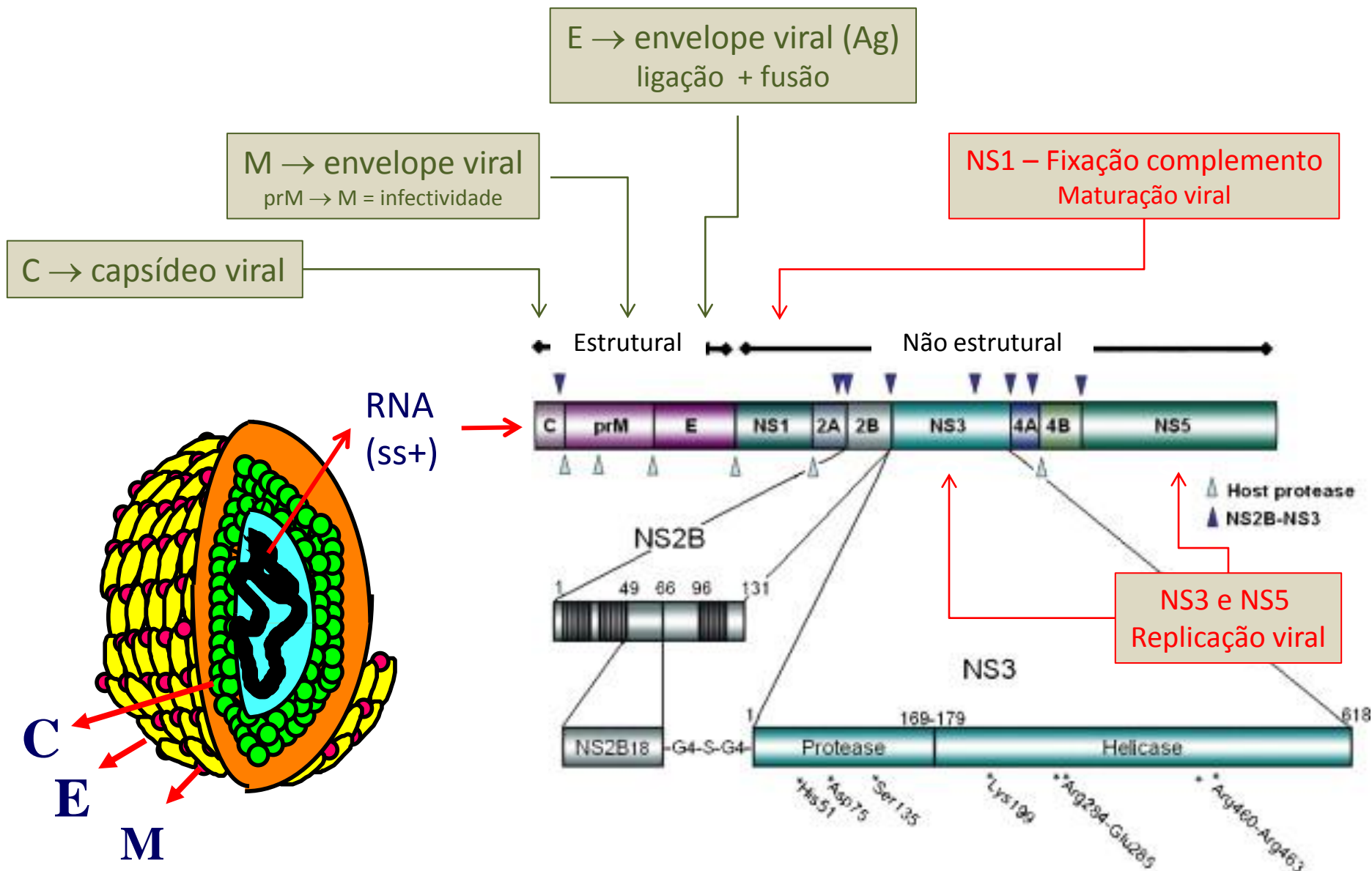


# Etiologia

- Vírus da Dengue
  - Flavivírus:
    - Envelopado
    - RNA vírus de fita simples (+) → 11Kb
    - 10 genes
      - 3 proteínas Estruturais
      - 7 não estruturais
  - 4 Sorotipos
    - D1, D2, D3, D4

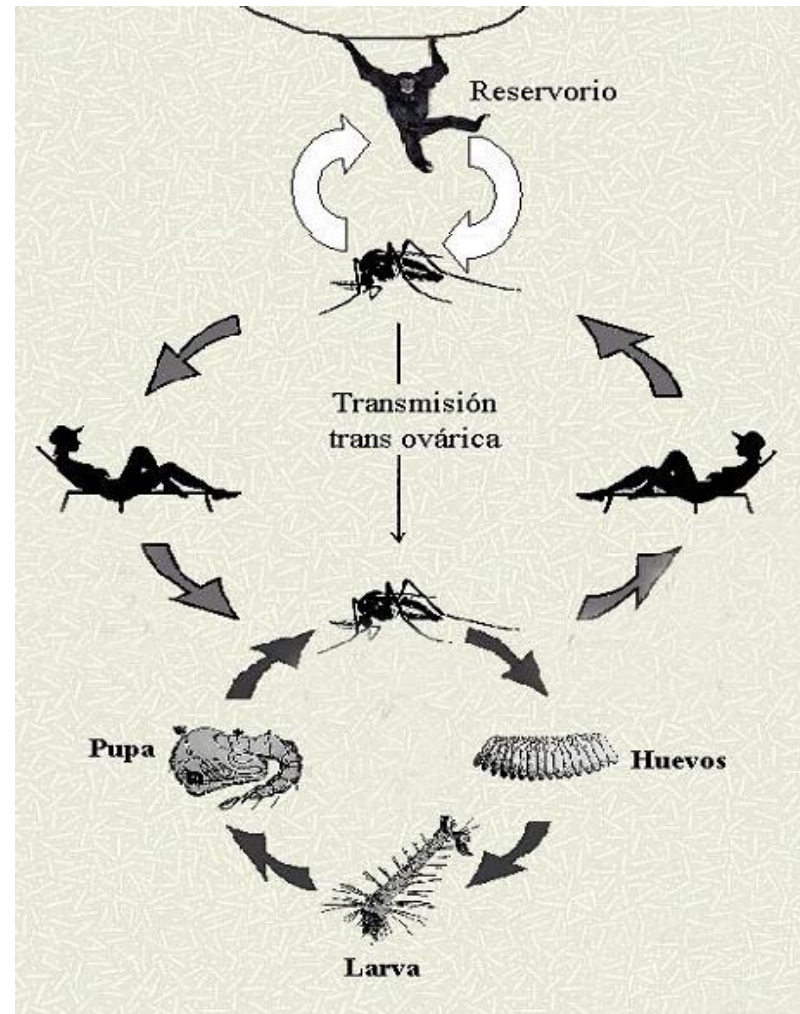


# Vírus Dengue



# Ciclo Vital

- Transmitido por artrópodes
  - *Aedes aegypti*
  - Transmissão por fêmeas infectadas
    - hematófagos
  - Vivem cerca de 6 a 8 semanas
  - Voam num raio de 200m
    - Carona em carros, navios e aviões
  - Ovos são viáveis fora da água por até 1 ano



# Vetores

- *Aedes aegypti*:
  - antropofilia
  - hábitos diurnos
  - urbano e doméstico
  - vetor mais importante
- *Aedes albopictus*:
  - hábitos rurais e silvestres
  - transmissão transovariana
  - manutenção da endemia





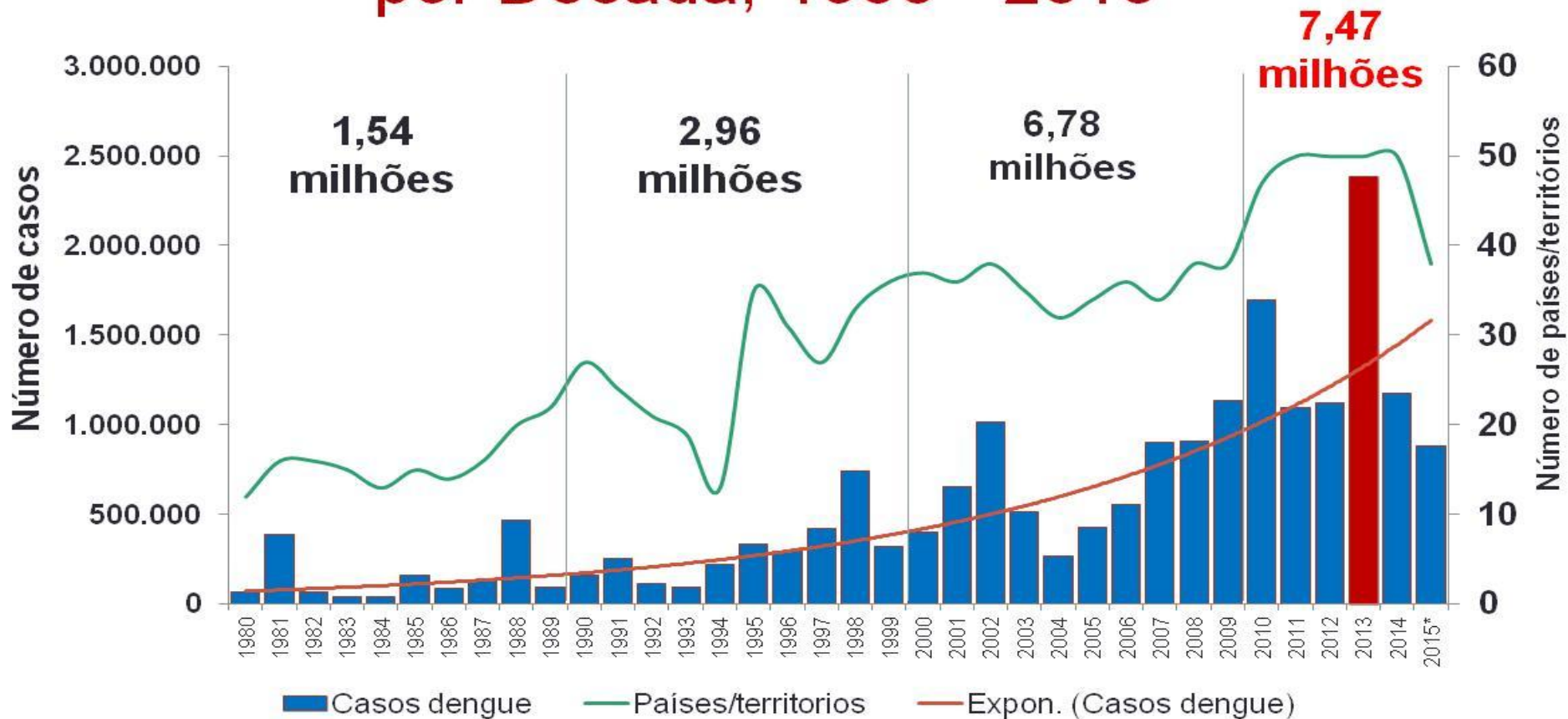
# Epidemiologia

Figure 1.1 Countries/areas at risk of dengue transmission, 2008



# Epidemiologia Dengue nas Américas

por Década, 1980 - 2015



Fonte: Programa Regional de Dengue de la OPS/OMS

\* Hasta SE 17 del 2015

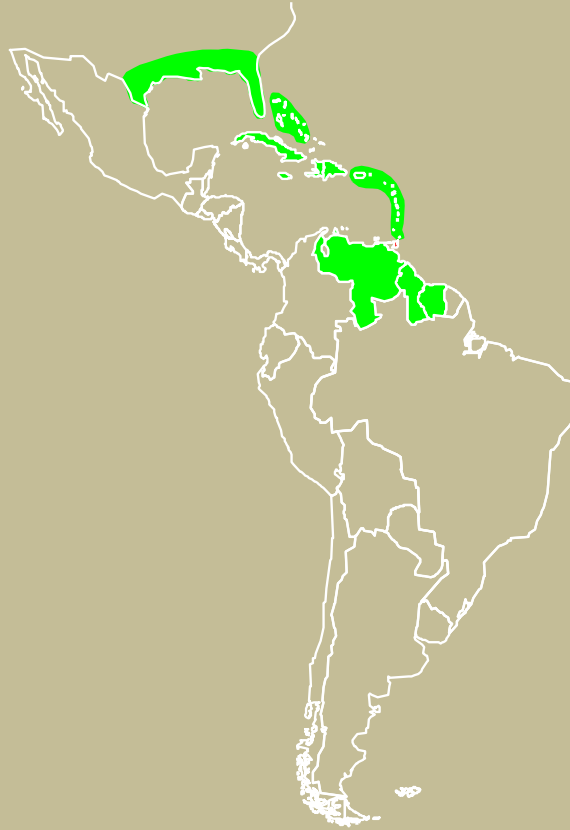


# Epidemiologia

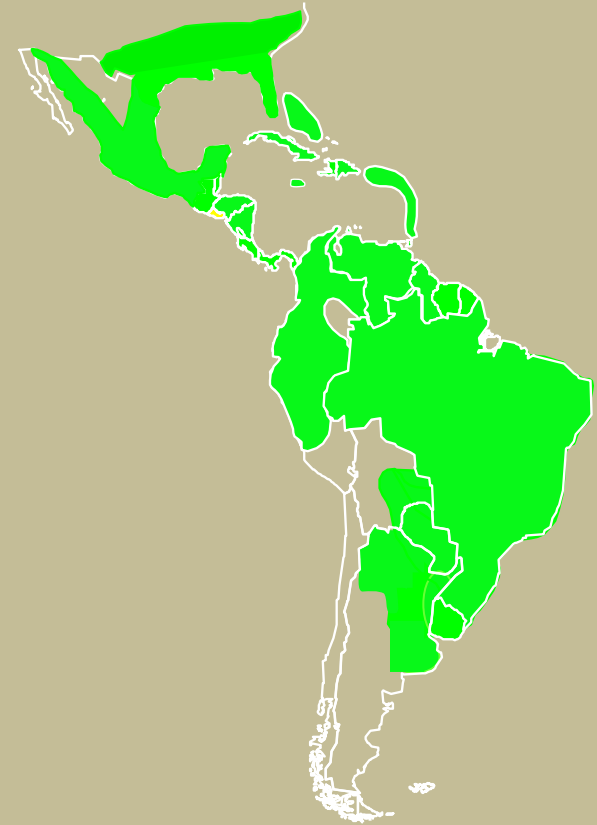
1930



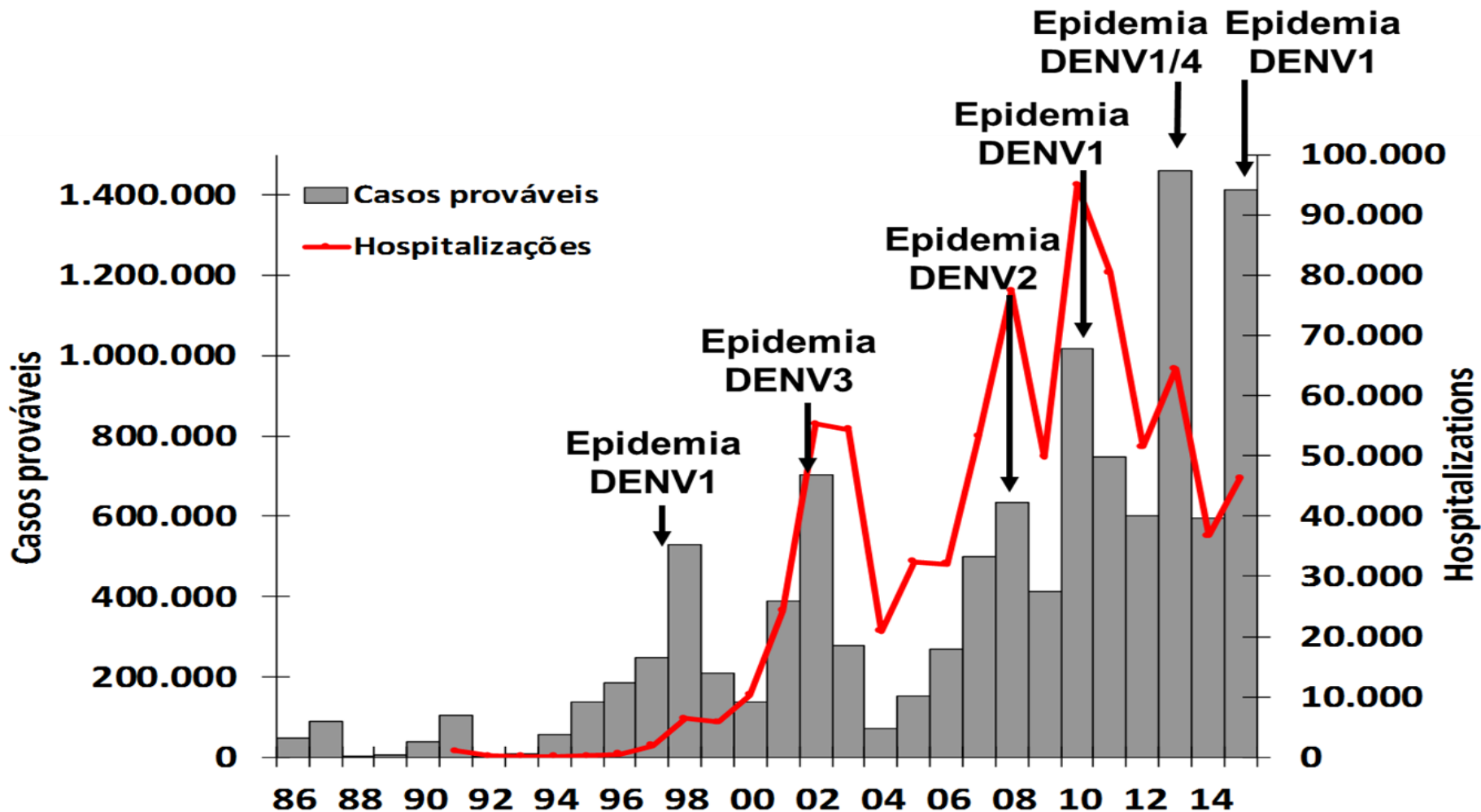
1970



2002



# Casos Prováveis e Hospitalizações por Dengue Brasil - 1986-2015\*

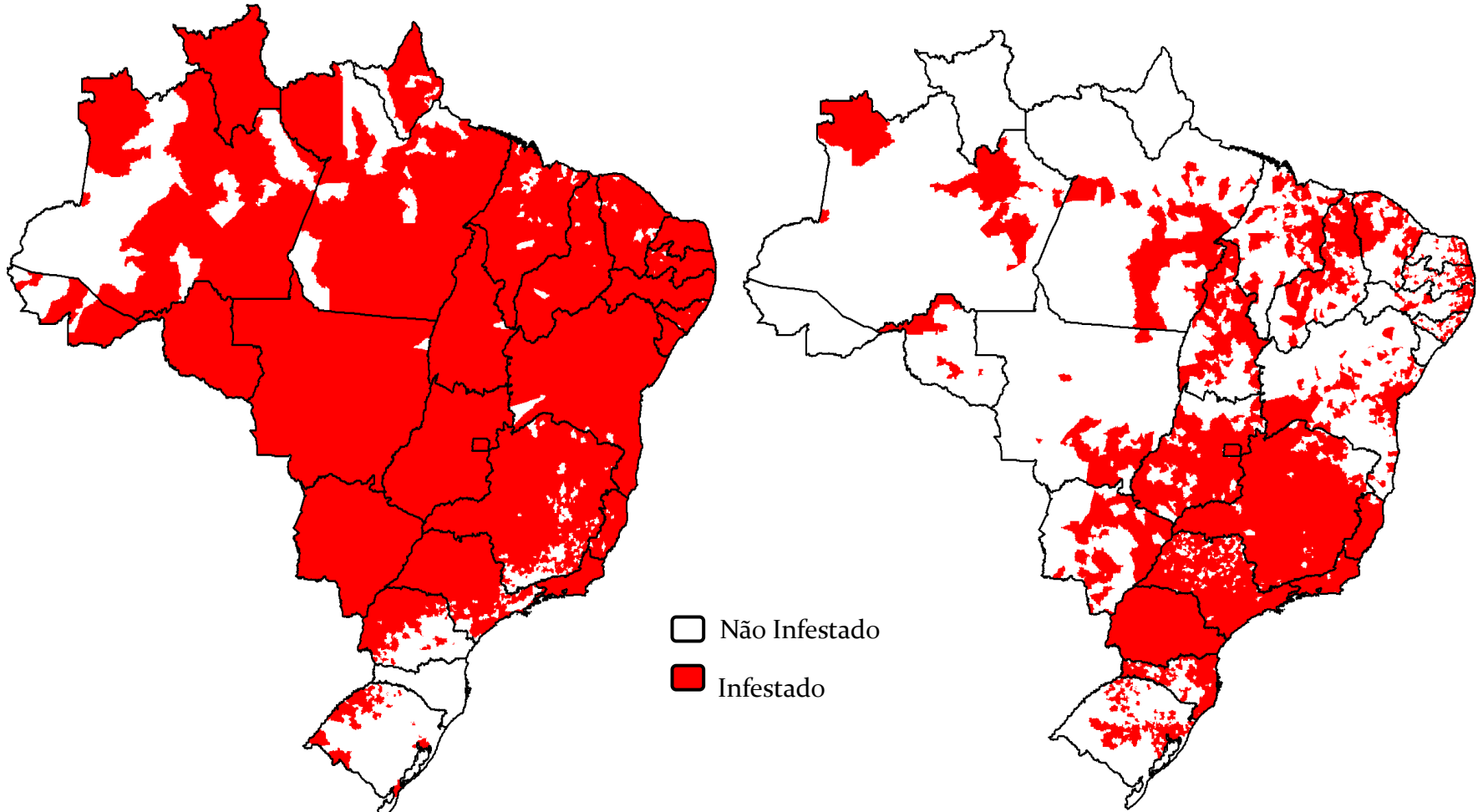


\*Dados preliminares – Agosto / 2015; Preparado por Siqueira Jr, JB

# Municípios infestados *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* Brasil, 2014

*Aedes aegypti* – 4.523

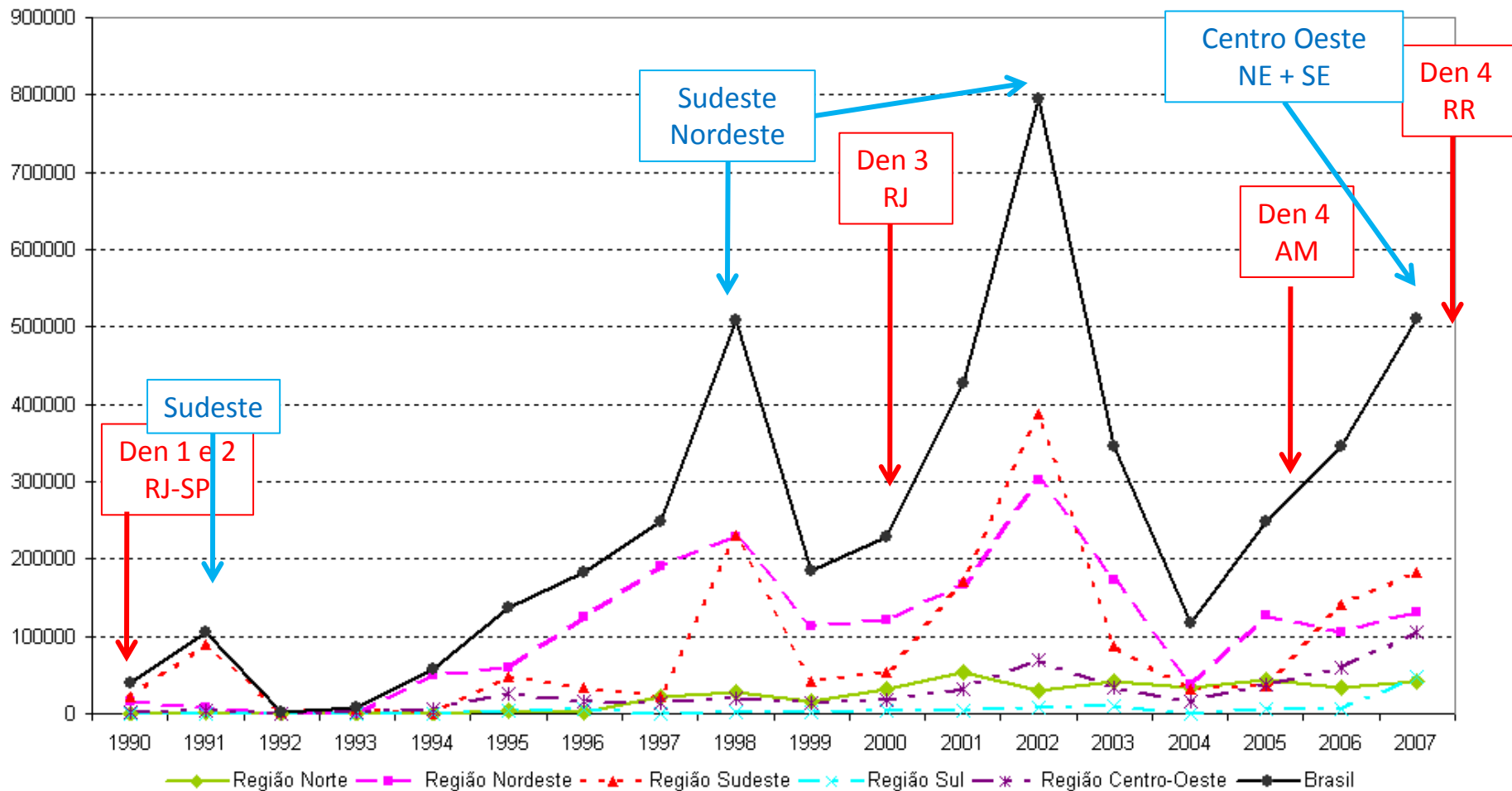
*Aedes albopictus* – 3.285



Fonte: Carvalho et al , 2014

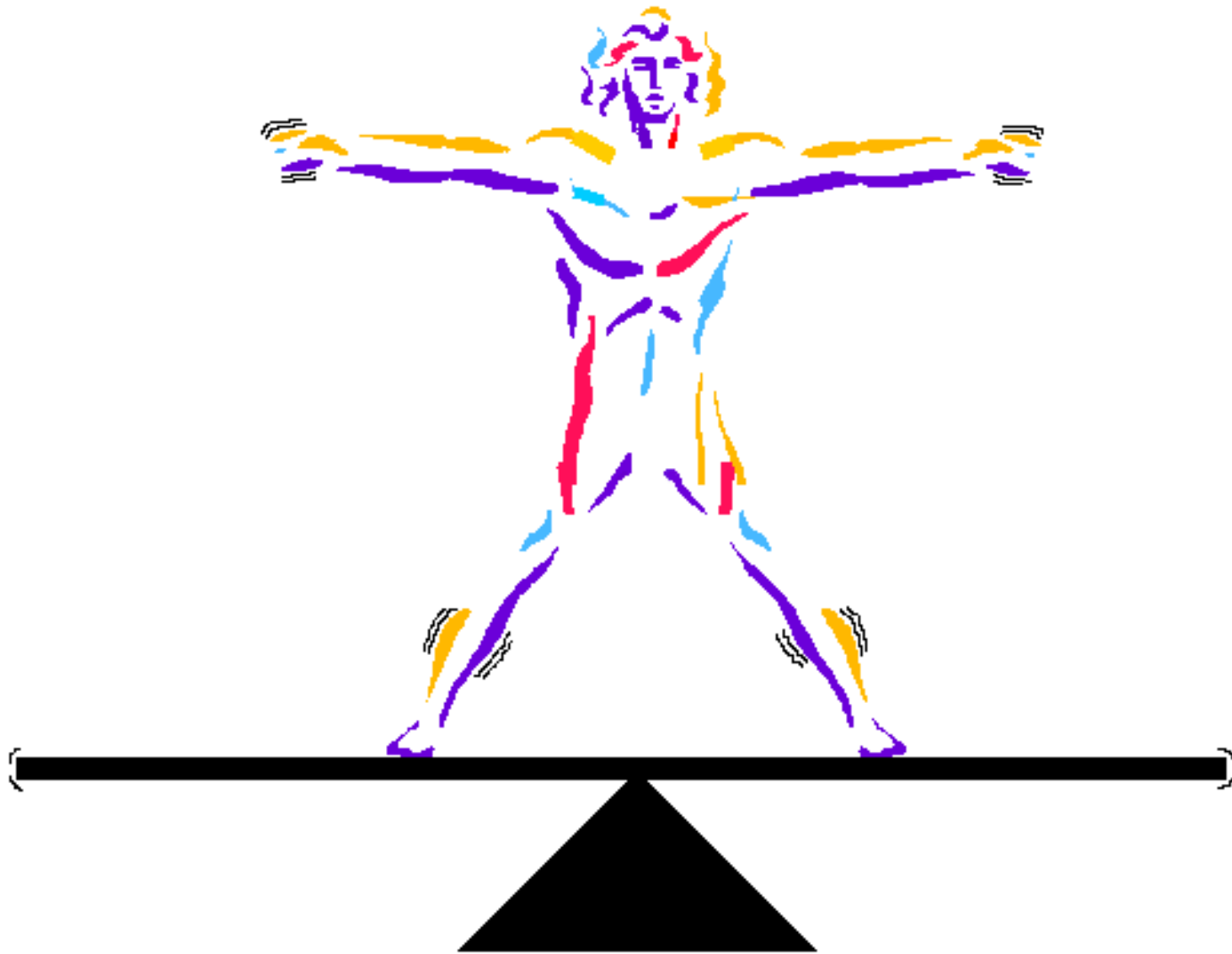
# Epidemiologia

Casos Notificados de Dengue. Brasil e Grandes Regiões, 1990-2007



Fonte: Planilha Simplificada SESs/UF - atualizado em 31/10/2007

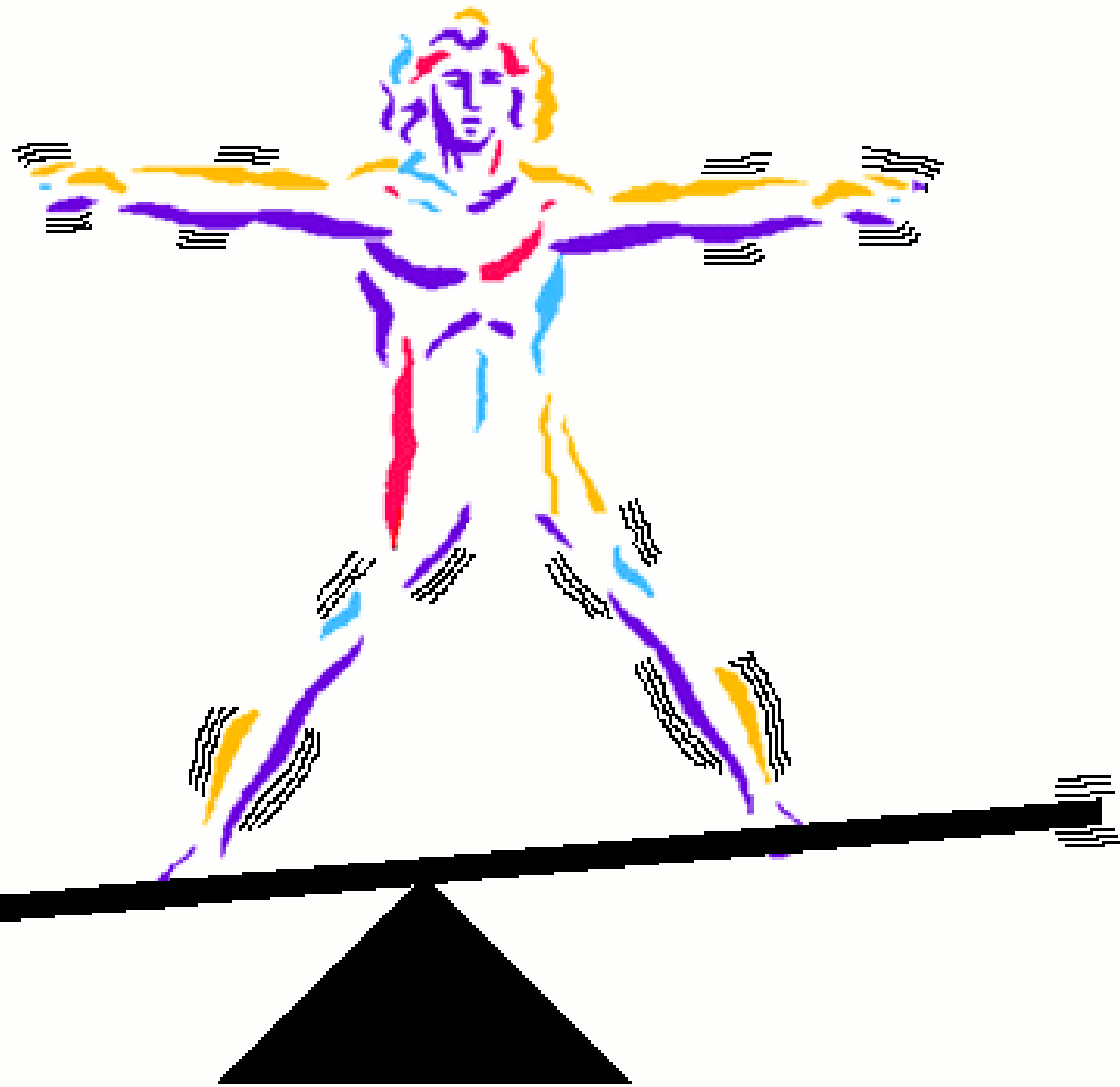
# HOMEOSTASE



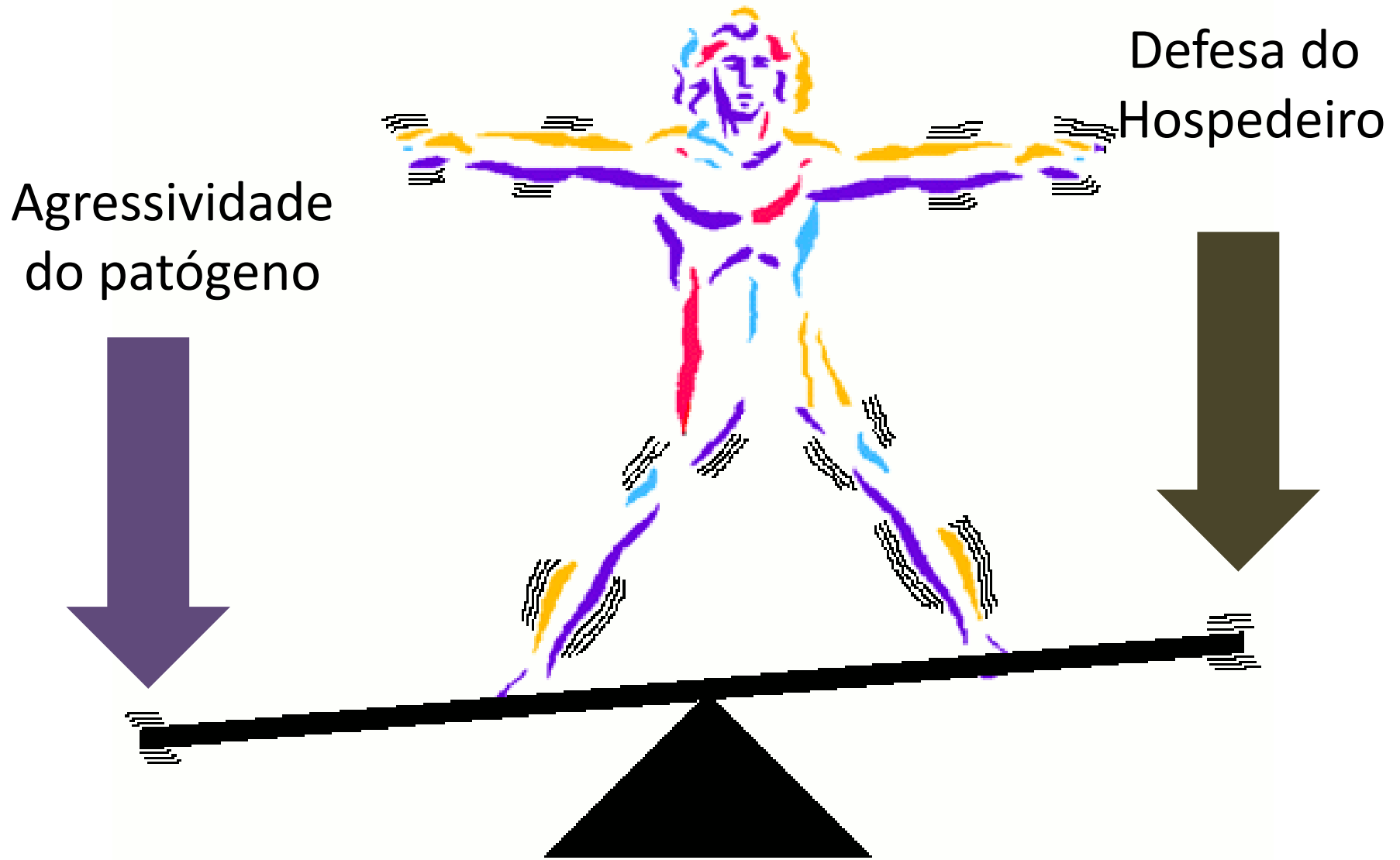


# Fisiopatogenia

Agressividade  
do patógeno



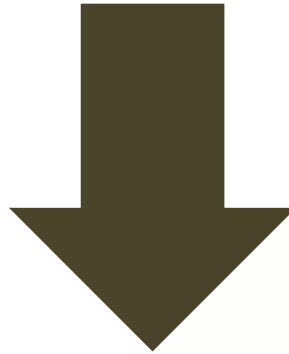
# Fisiopatogenia



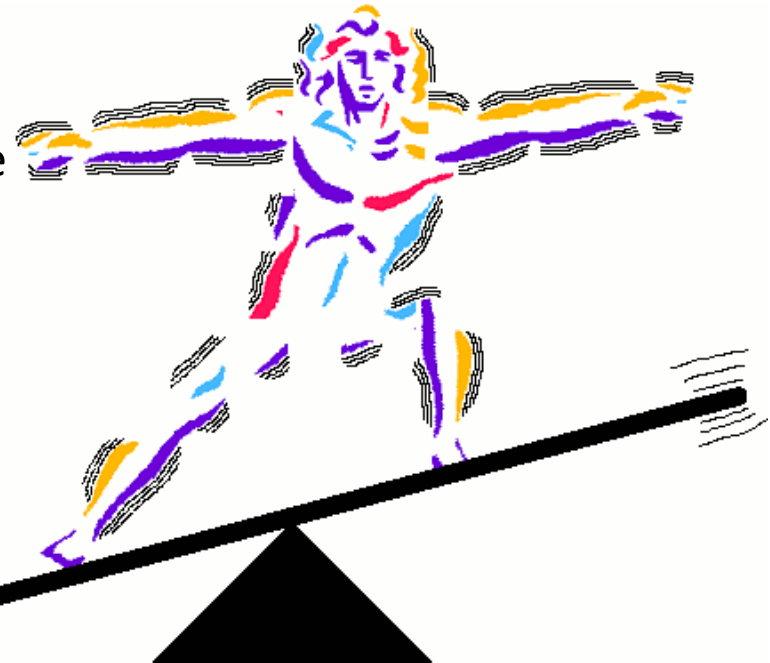
# Infecção → Doença



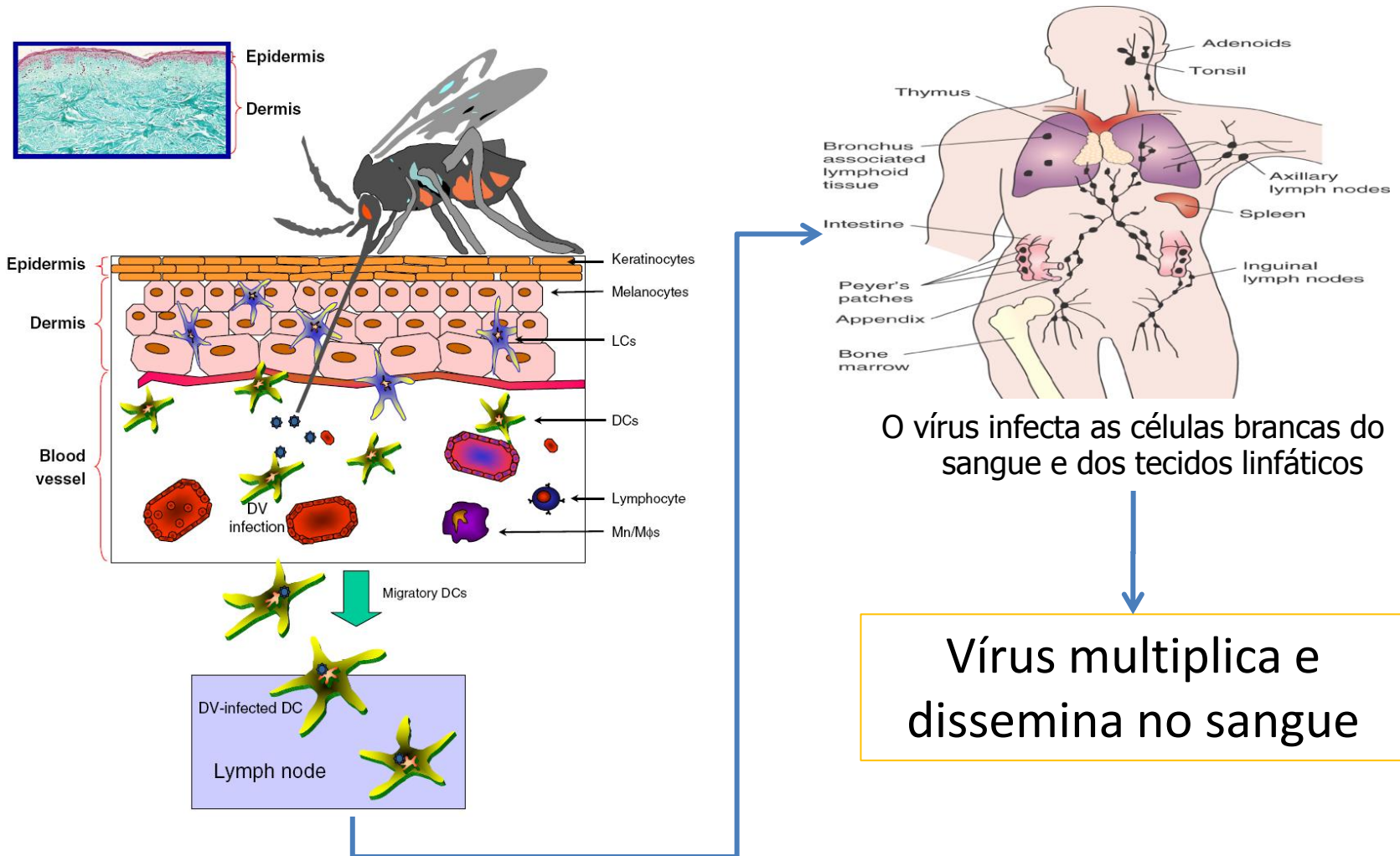
“Defesa do  
Hospedeiro”



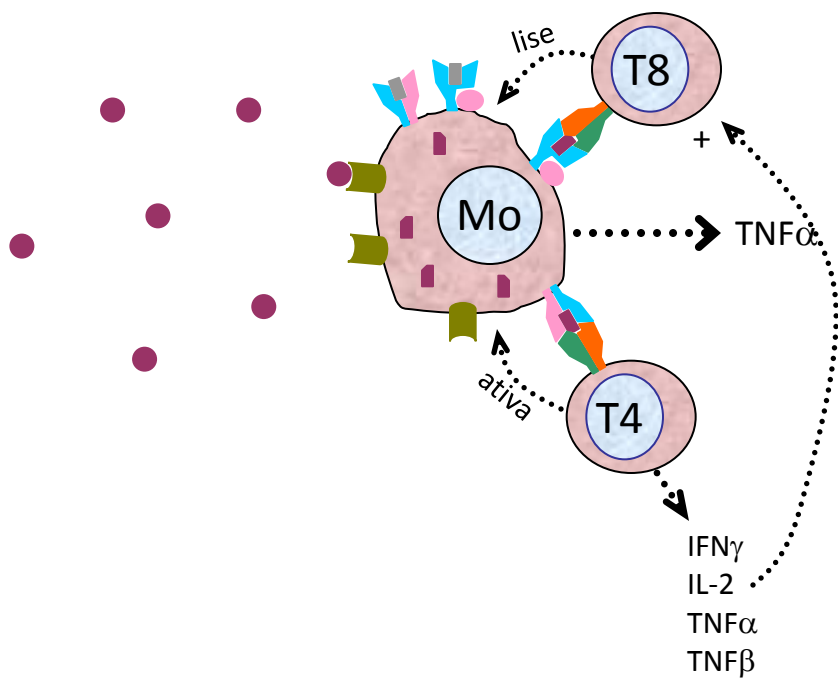
Agressividade  
do patógeno



# Fisiopatogenia



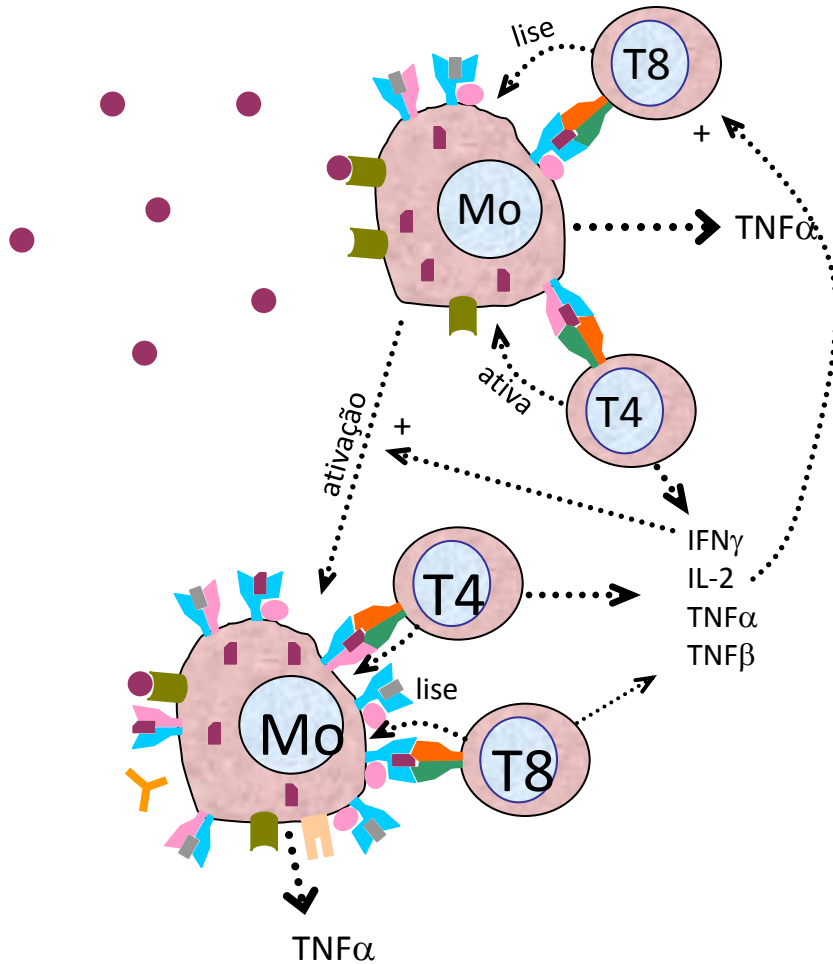
# Primeira Infecção – Den 1



- Vírus da dengue
- Y Ac
- MHC I
- MHC II
- Receptor de cél T
- Peptídeos Vírus dengue
- Receptor vírus dengue
- Fc $\gamma$ R
- Mo monócito
- EC Célula endotelial

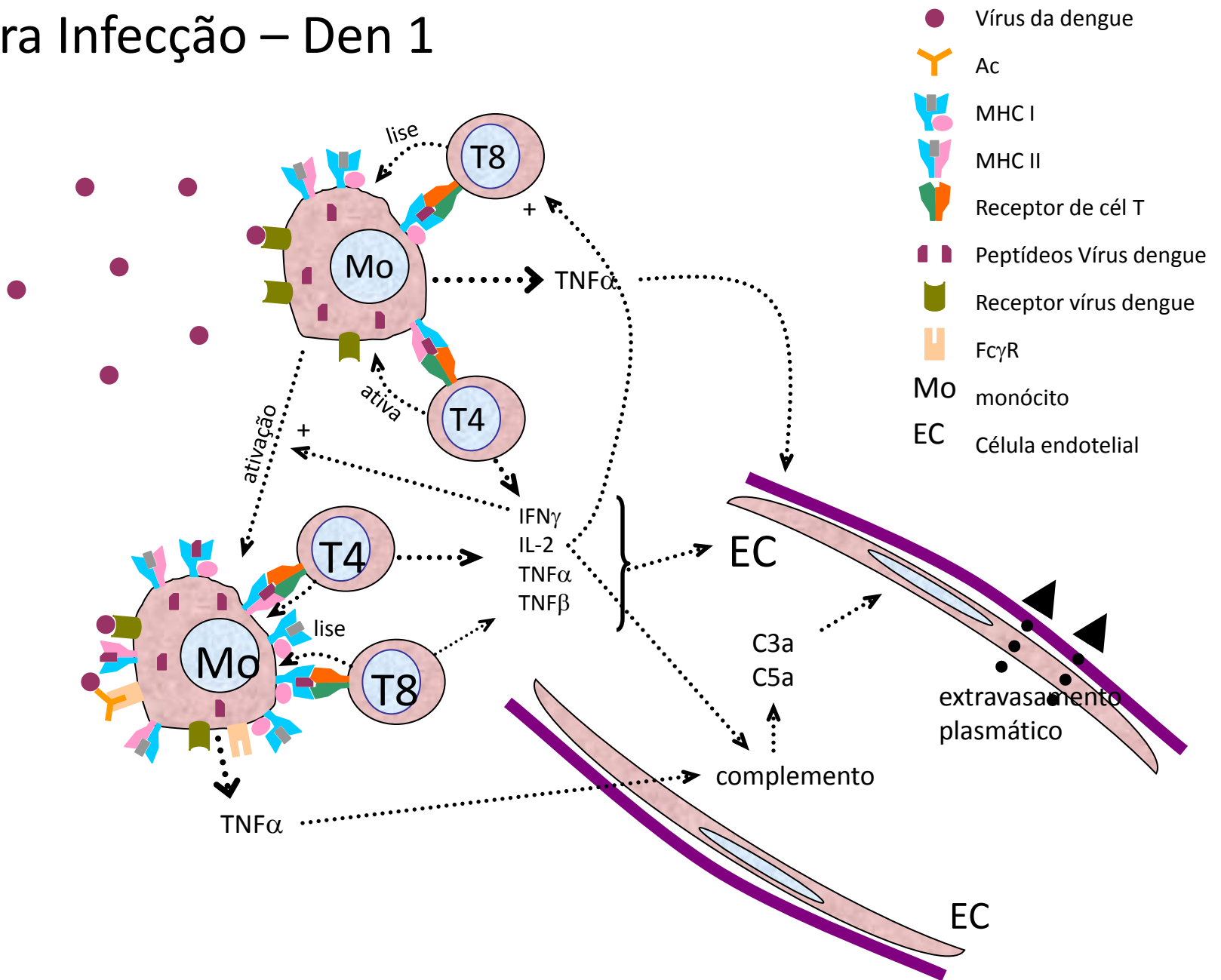


# Primeira Infecção – Den 1



- Vírus da dengue
- Y Ac
- MHC I
- MHC II
- Receptor de cél T
- Peptídeos Vírus dengue
- Receptor vírus dengue
- Fc $\gamma$ R
- Mo monócito
- EC Célula endotelial

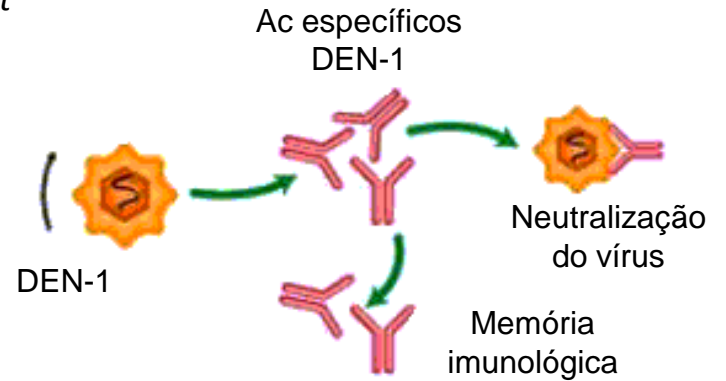
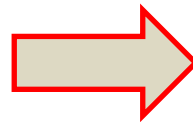
# Primeira Infecção – Den 1



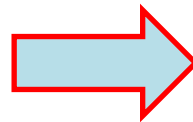
# Fisopatogenia

- Formas Graves: *Antibody-Dependent Enhancement*

Primeira  
infecção

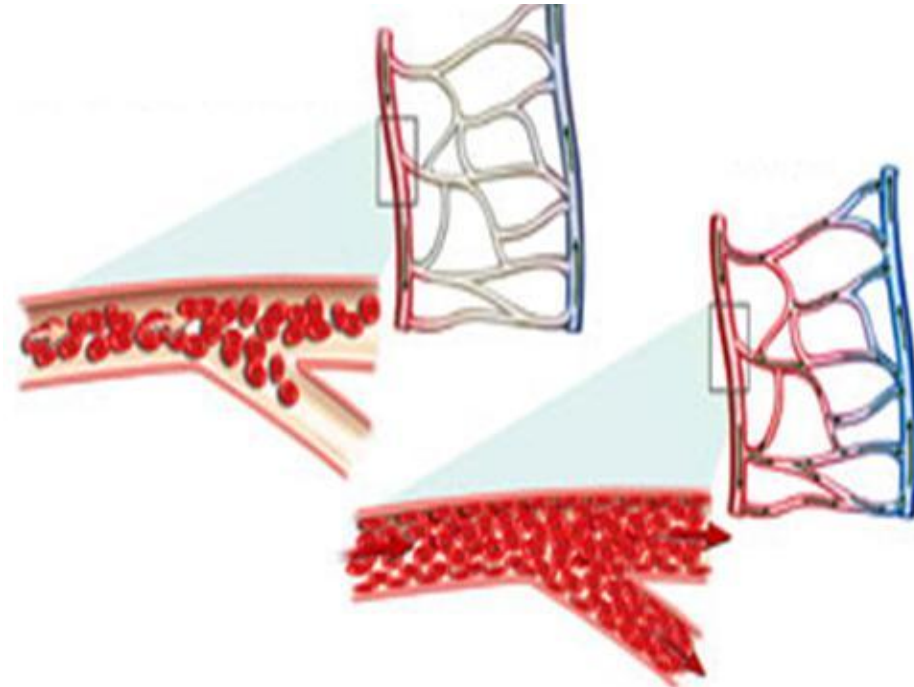


Segunda  
infecção



# Hemoconcentração

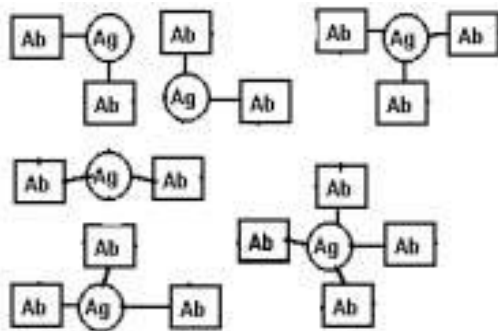
- Aumento da permeabilidade vascular
- Extravasamento líquido para extravascular
- Hemoconcentração
- Choque



# Plaquetopenia



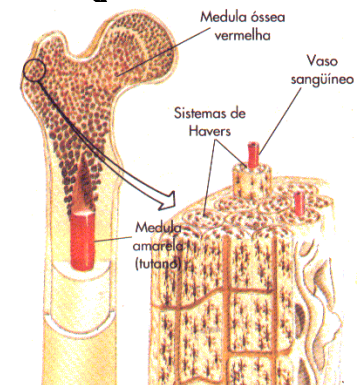
**PLAQUETAS**



Destruição plaquetária devido à deposição de imunocomplexos na superfície plaquetária



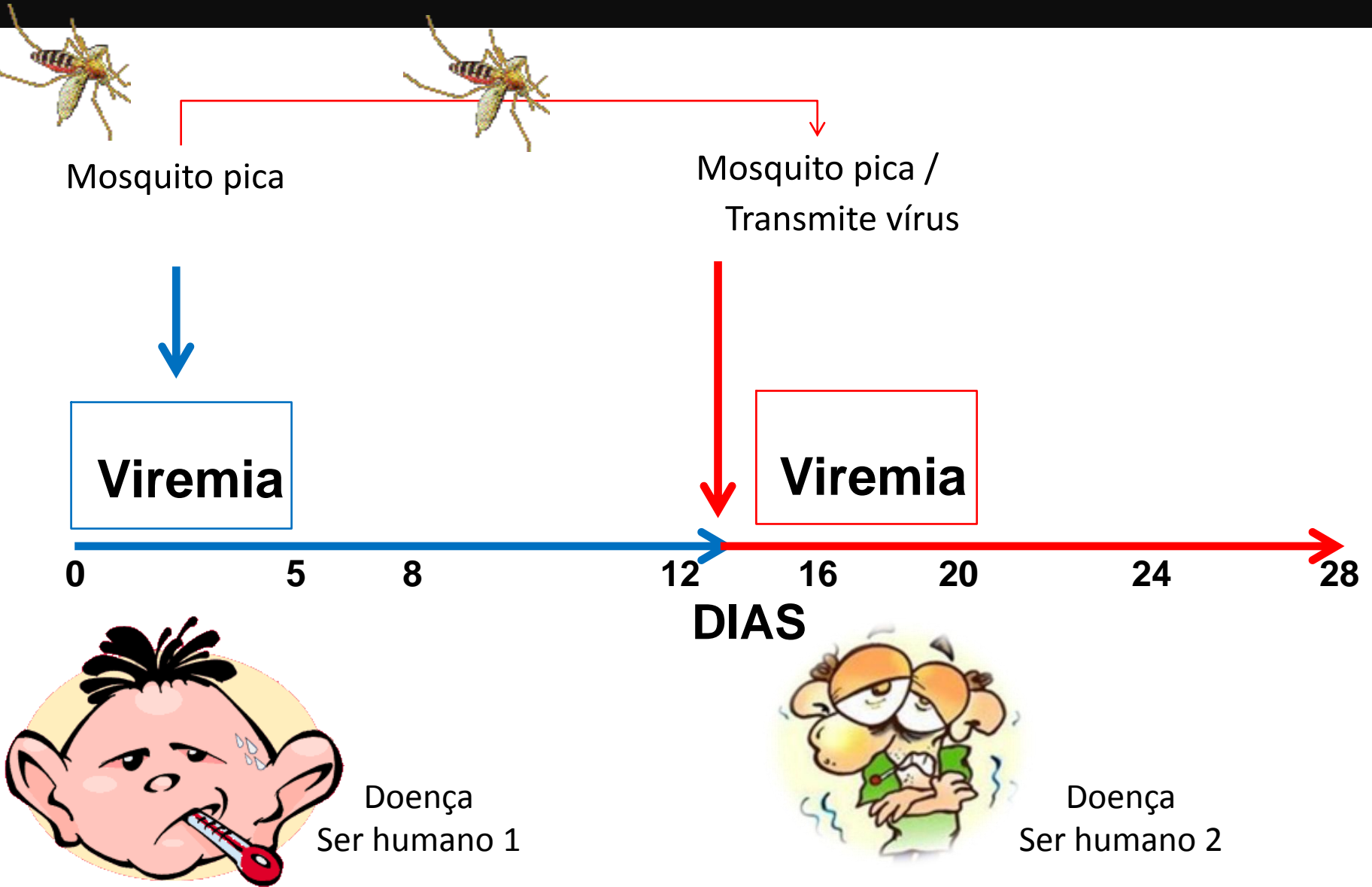
Aumento do consumo periférico de plaquetas



Ação direta em MO levando à diminuição da produção plaquetária



# Fisiopatogenia



# Manifestações Clínicas

A dengue é uma doença só.

Subclínica

Febre  
indiferenciada

Dengue

Dengue  
c/ sinais  
de alerta

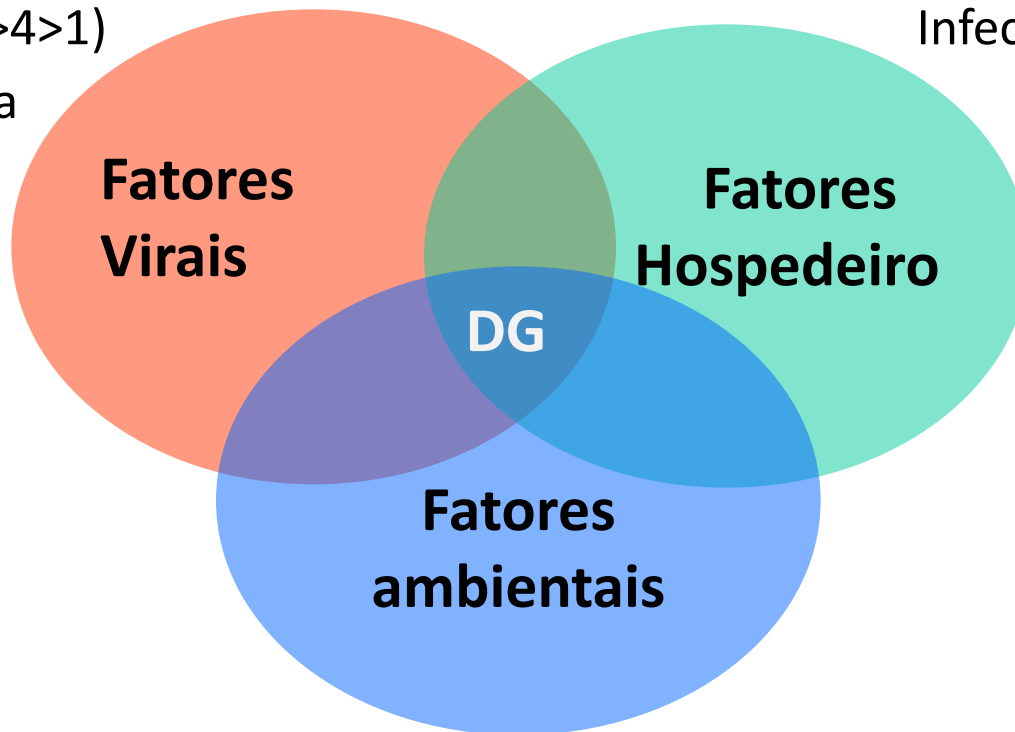
Dengue  
Grave



# Fisiopatogenia

## Fatores relacionados a Febre Hemorrágica do Dengue

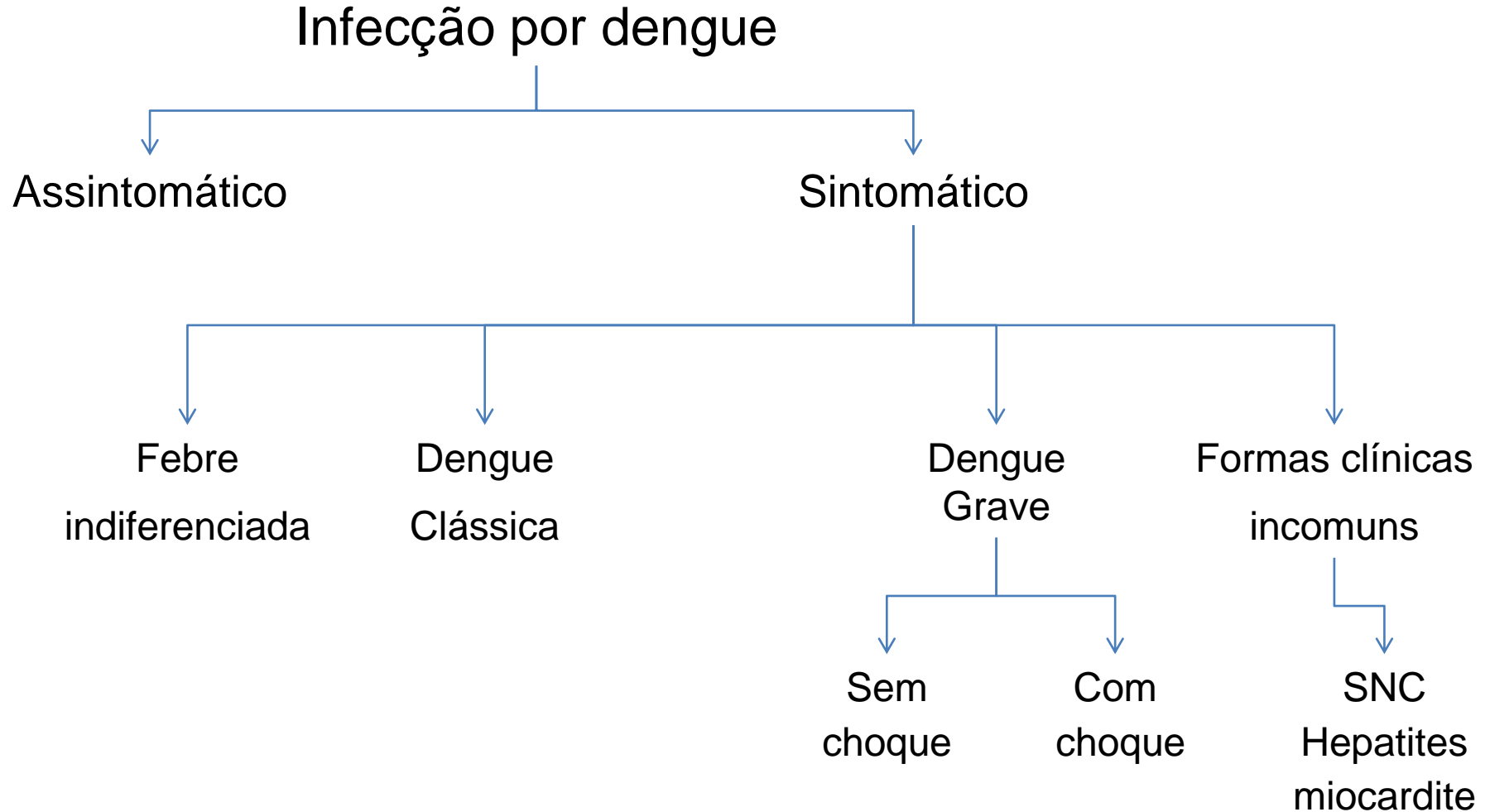
Sorotipo: (2>3>4>1)  
Cepa Seqüência



Infecção secundária  
Idade (Rn)  
Etnia branca?  
Genética

Densidade vetorial  
Densidade populacional  
Intervalo entre epidemias

# Manifestações Clínicas

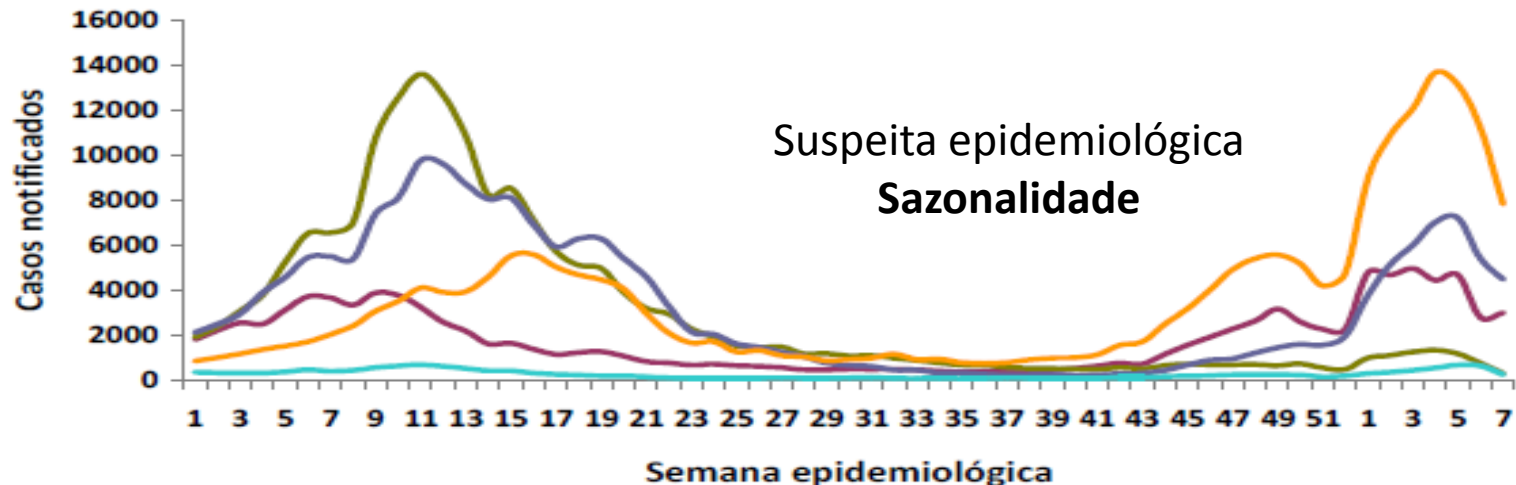


# Quando Suspeitar?

- **Febre** (duração menor que 7 dias)

+ 2 sintomas a seguir:

- Cefaléia
- Artralgia
- Prostração
- Manifestação hemorrágica
- Mialgia
- Exantema
- Dor retro-orbitária



# Dengue clássico

- Febre (99%)
  - Início súbito, elevada (39-40°C)
  - Duração máxima de 7 dias
- Cefaléia
  - Constante (93%)
  - Dor retro-orbitária (55%)
- Artralgia (80%)
- Mialgia, panturrilha (66%)



# Dengue clássico

- Vômitos (36%)
- Náuseas (12%)
- Exantema cutâneo (25%)
  - Eritematoso, maculopapular
  - Prurido (20%)
- Fenômenos hemorrágicos
  - Epistaxe, petéquias,
  - gengivorragia





# Dengue Clássica



# Sinais de alerta

- Febre → Hipotermia
- Agitação ou sonolência
- Derrames cavitários
- Trato digestivo:
  - Dor abdominal intensa e contínua
  - Vômitos persistentes
  - Hepatomegalia dolorosa



# Sinais de alerta

- Sinais de choque
  - Diminuição da diurese
  - Pulso rápido e fraco
  - Hipotensão
  - $\Delta$  PA < 20 mmHg (PA convergente)
  - Extremidades frias e cianose
  - Enchimento capilar > 2 seg



# Sinais de alerta

- Hemoconcentração
  - Elevação do Hematócrito
- Plaquetopenia
  - Plq < 130.000
  - Prova do laço +
- Epistaxes, gengivorragia
- Petéquias e equimoses

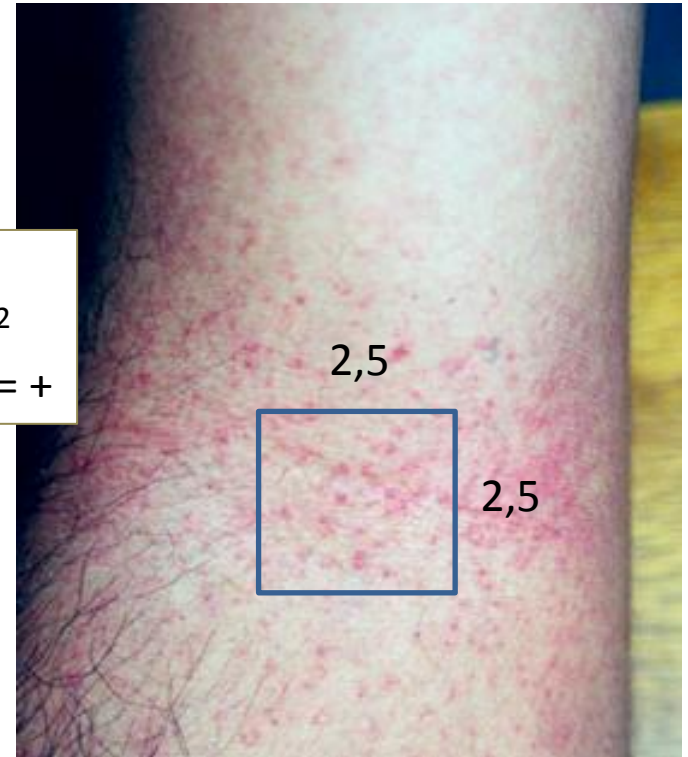


# Diagnóstico Complementar

- Prova do laço:

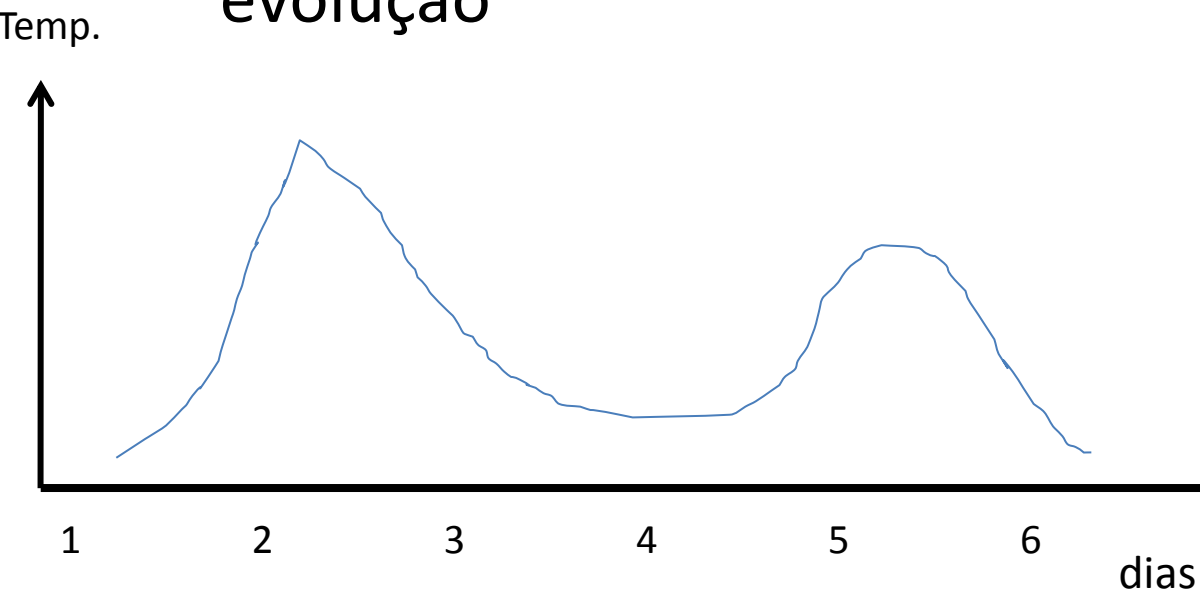


5' PAM. Observar  
petéquias 2,5 cm<sup>2</sup>  
Se > 20 petéquias = +



# Dengue Grave

- Início semelhante à dengue clássica.
- Agravamento no 3º ou 4º dia de evolução



Doença é bifásica



# Febre Hemorrágica do Dengue

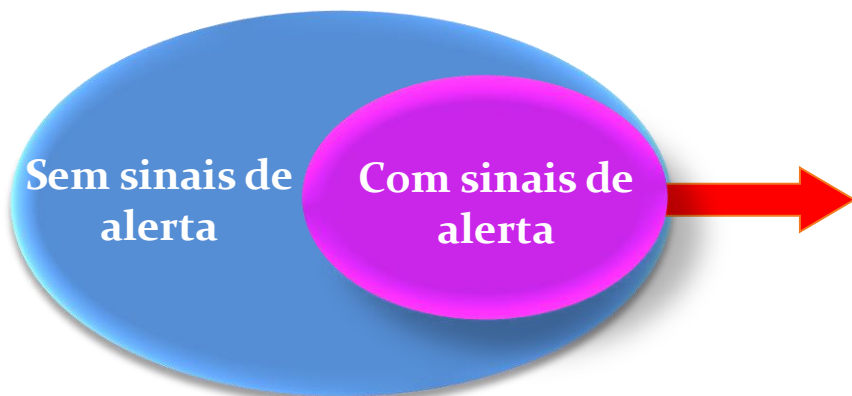
- Extravasamento de líquidos
  - Ascite, derrame pleural, pericárdico (US/Ecocardio)
  - Insuficiência circulatória
  - Choque
- Letalidade no Brasil:
  - $\pm 10\%$



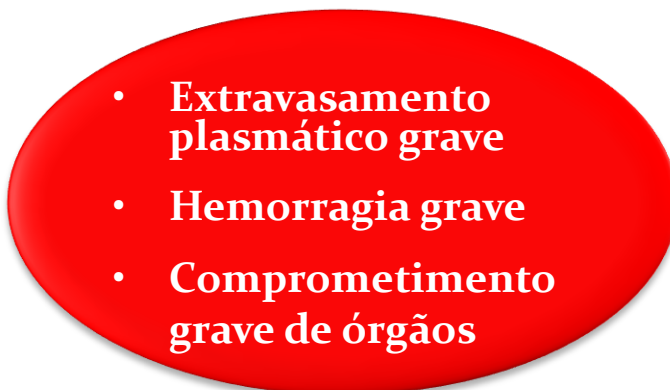


# Nova classificação clínica

## DENGUE SEM E COM SINAIS DE ALERTA



## DENGUE GRAVE



## CRITÉRIOS PARA DENGUE COM/SEM SINAIS DE ALERTA

### Dengue provável

- Morar ou viajar para área endêmica de dengue
- Febre com mais 2 dos seguintes critérios:
  - ✓ Náuseas/vômito
  - ✓ Exantema
  - ✓ Artralgia e mialgia
  - ✓ Prova do laço+
  - ✓ Leucopenia
  - ✓ Algum sinal de alarme
  - ✓ Exame laboratorial (específico) confirmado

### Com sinais de alerta\*

- Dor abdominal
- Vômito persistente
- Evidência clínica de acúmulo de fluido
- Sangramento em mucosa
- Letargia/irritabilidade
- Aumento do fígado >2cm
- Exame laboratorial inespecífico:
  - ↑Hematócrito simultâneo com
  - ↓Plaquetas

\*Exige observação rigorosa e intervenção médica

## CRITÉRIOS PARA DENGUE GRAVE

### Extravasamento plasmático grave evoluindo para:

- Choque
- Acúmulo de fluido com desconforto respiratório

### Hemorragia grave

(definido pelo médico)

### Envolvimento grave de órgãos:

- Fígado: AST/ALT ≥ 1000
- SNC: alteração da consciência
- Coração e outros órgãos

# Diagnóstico Complementar

- Hemograma

- Na dengue clássica:

- Leucopenia (GB entre 2.000 e 4.000)
    - Plaquetopenia (PLQ entre 100.000 e 150.000)

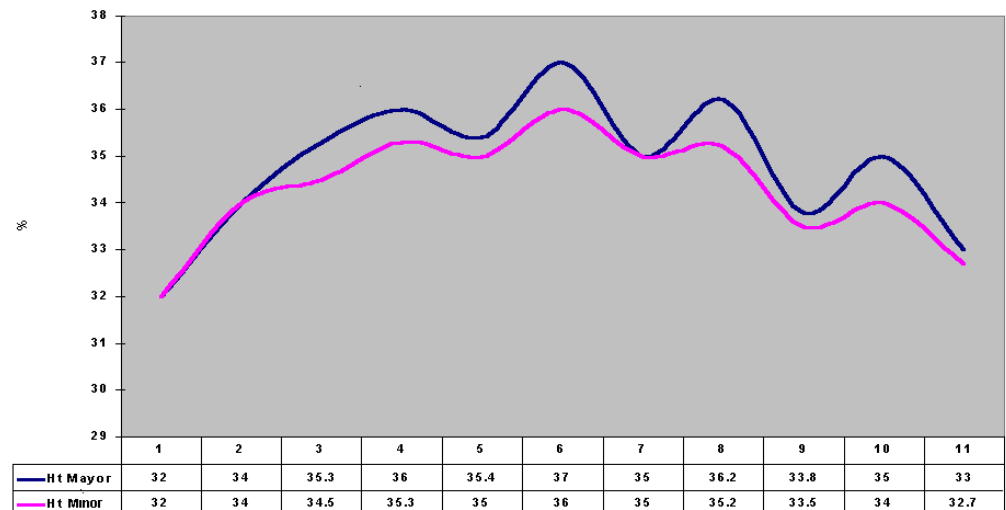
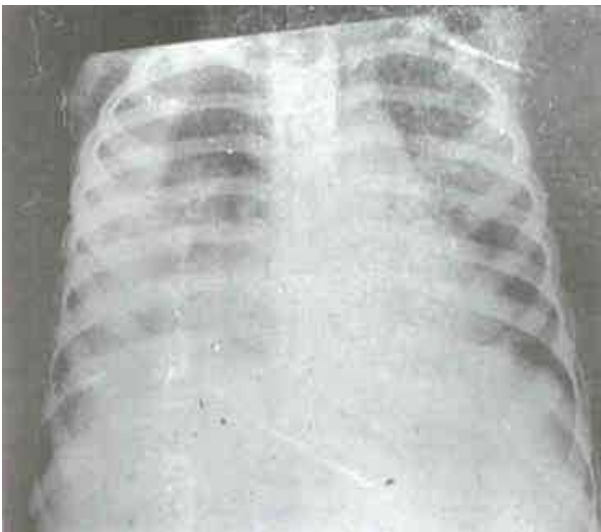
- Dengue grave:

- Leucopenia (GB entre 2.000 e 4.000)
    - Plaquetopenia (PLQ < 100.000)
    - Hemoconcentração (elevação hematócrito  $\geq 20\%$ )

# Diagnóstico Complementar

- Hematócrito

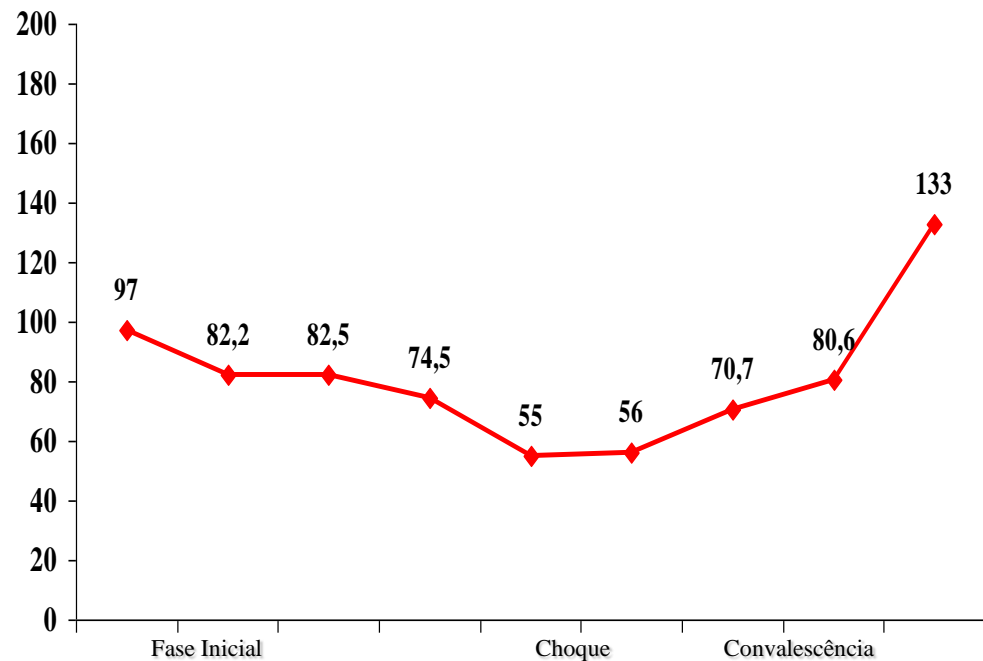
- Começa normal e vai subindo
- Estudos radiológicos de tórax ou a US abdominal podem apresentar ascite ou derrame pleural
- A máxima elevação do hematócrito coincide com o choque



# Diagnóstico Complementar

- A trombocitopenia progressiva é melhor indicador para prever o choque do que as hemorragias

Plaquetas (mil x mm<sup>3</sup>)

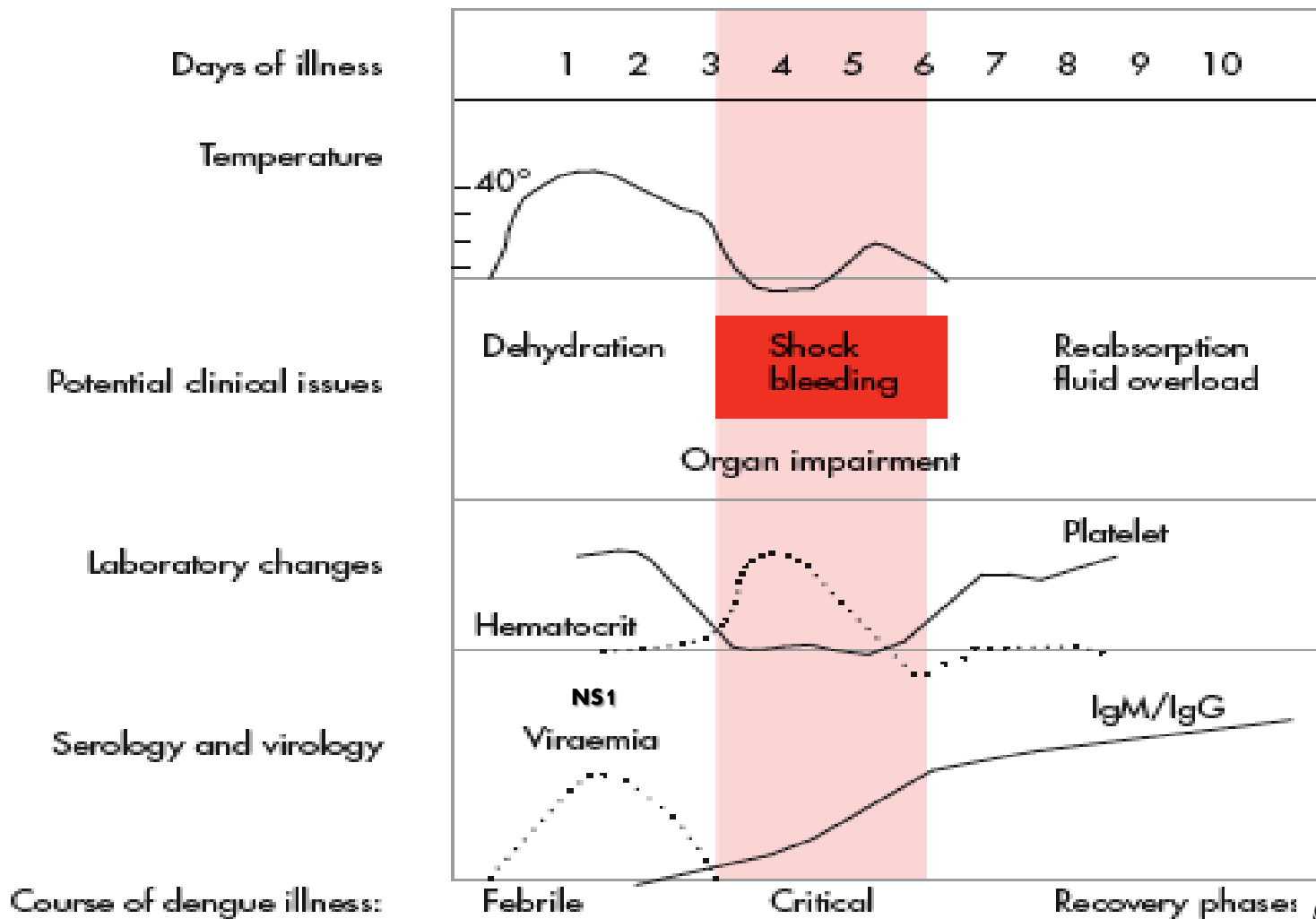


# Diagnóstico Complementar

- Enzimas hepáticas
  - Elevação discreta é o mais comum (2 a 3 xx)
- Fatores da coagulação
  - ↓ fração C3 do complemento
  - ↓ fator V, VII, IX, X
  - Prolonga TP, TTPA,
  - ↑ dímeros de fibrina

} CIVD

# Febre Hemorrágica do Dengue

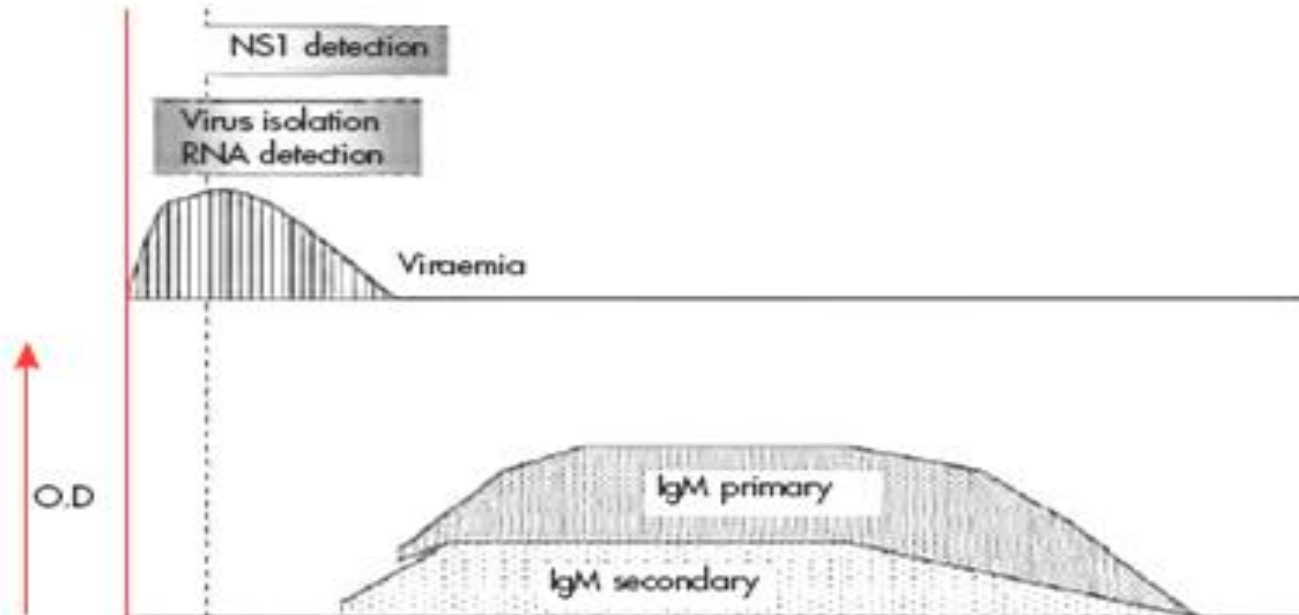


# Diagnóstico Diferencial

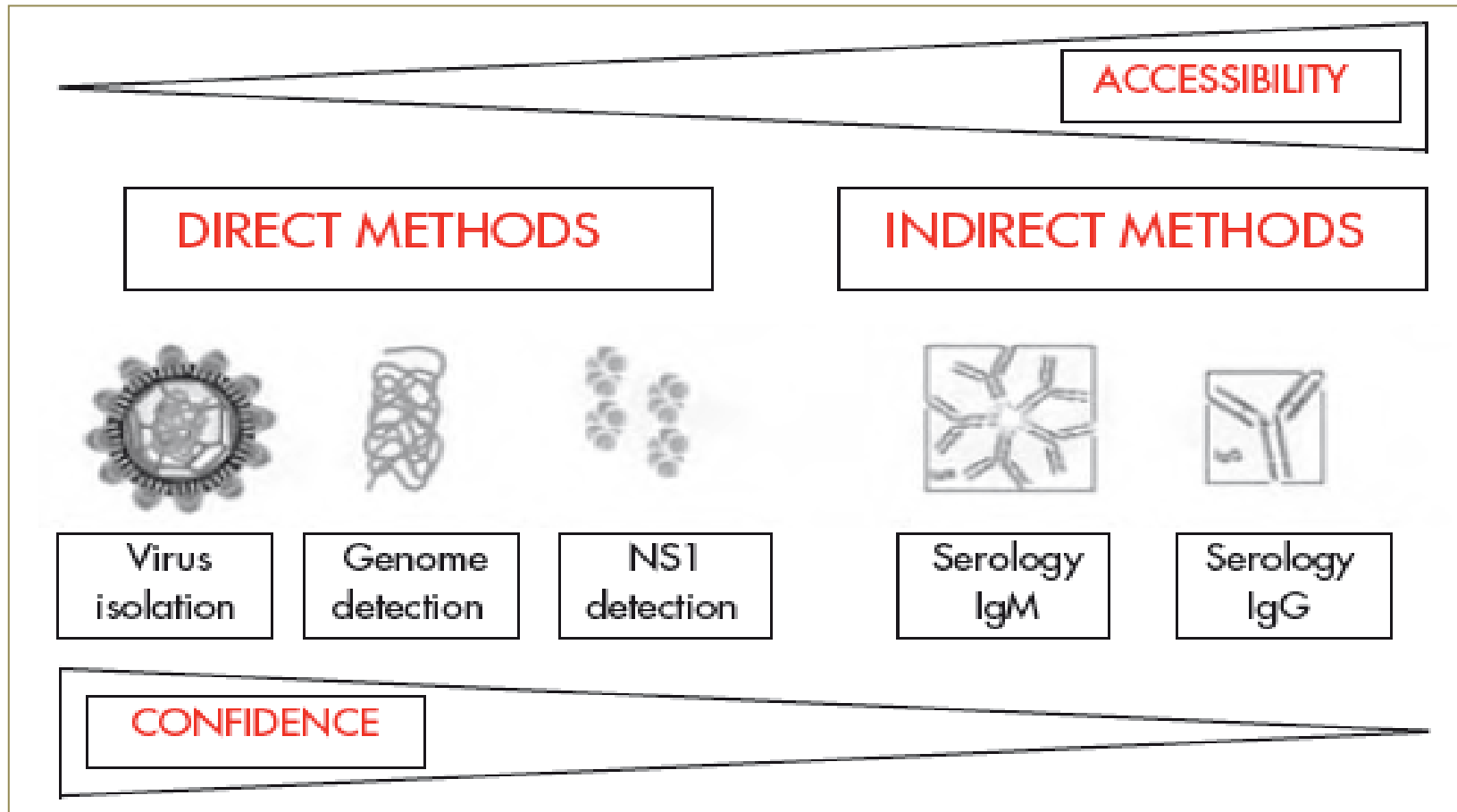
- Influenza
- Mononucleose infecciosa
- Hepatite viral aguda
- Leptospirose
- Sarampo
- Rubéola
- Zika
- Chikungunia
- Febre amarela
- Malária
- Meningococcemias
- Sepsis
- Hantavirose
- Síndromes purpúricas (Henoch Schonleinv e Kawasaki, púrpura auto-imune)



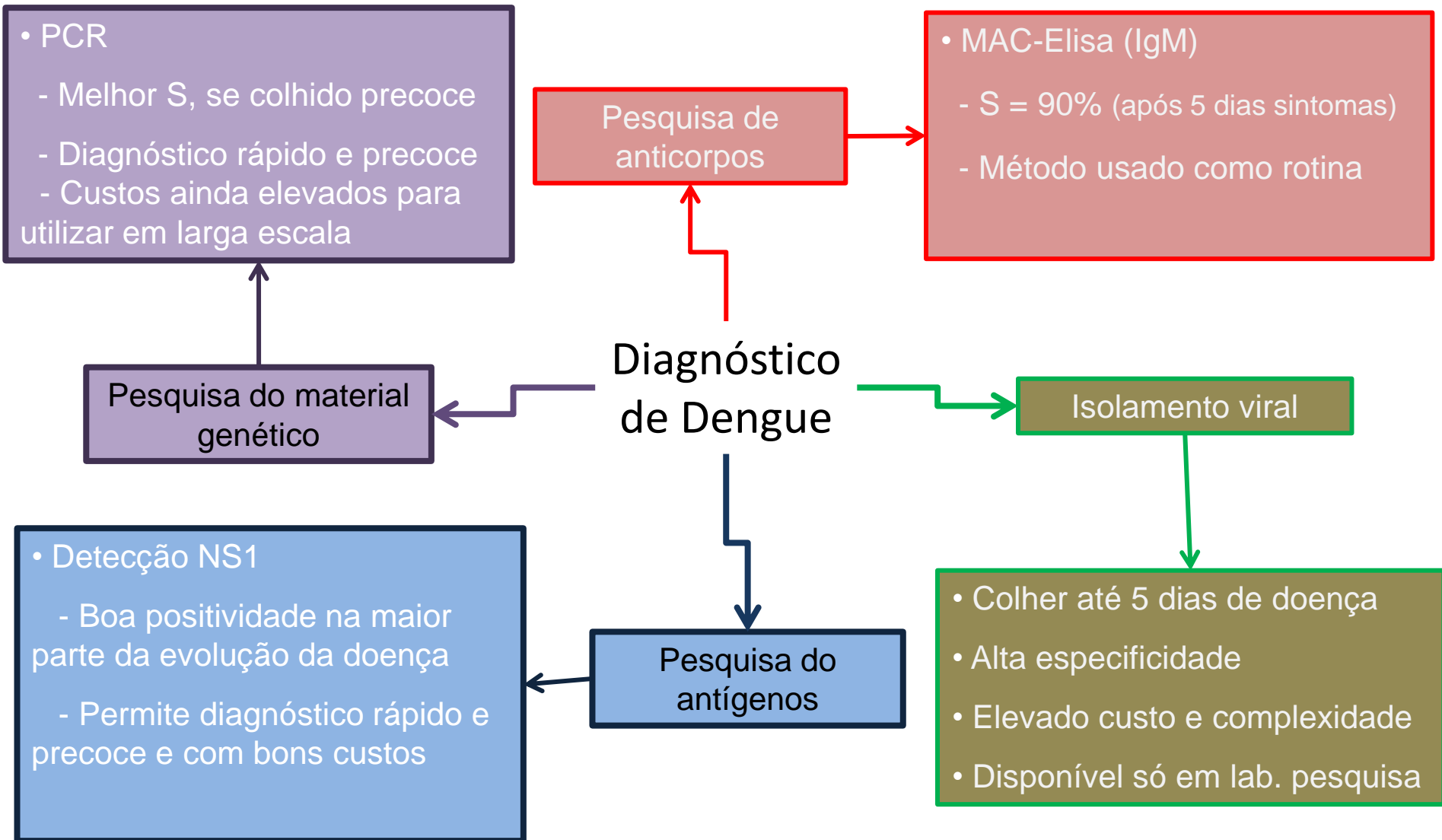
# Diagnóstico Etiológico



# Diagnóstico Etiológico



# Diagnóstico Etiológico



# Conduta Terapêutica

- Dengue Clássico:
  - Tratamento ambulatorial:
    - Repouso relativo
    - Hidratação oral (2-3 l/dia);
    - Paracetamol;
    - Proibir o uso de AINE
    - Retornar se sinais de alerta

# Conduta Terapêutica

- **Dengue com sinais de Alerta**
  - Tratamento ambulatorial:
    - Repouso relativo
    - Acesso venoso e hidratação
    - Encaminhar para Unidade de Pronto Atendimento (UPA)
    - Observação por no mínimo 24 horas
      - Monitorar sinais de hipotensão
      - Manifestações hemorrágicas

# Conduta Terapêutica

- Dengue Grave - (Sinais de Choque)
  - Internação hospitalar
    - Hidratação EV vigorosa (FUNDAMENTAL)
    - Reavaliação da PA e da diurese 1/1h
    - Cuidado mais intensivo

# Conduta Terapêutica

- Hidratação EV deve ser iniciado no local onde forem diagnosticados os sinais de alerta.

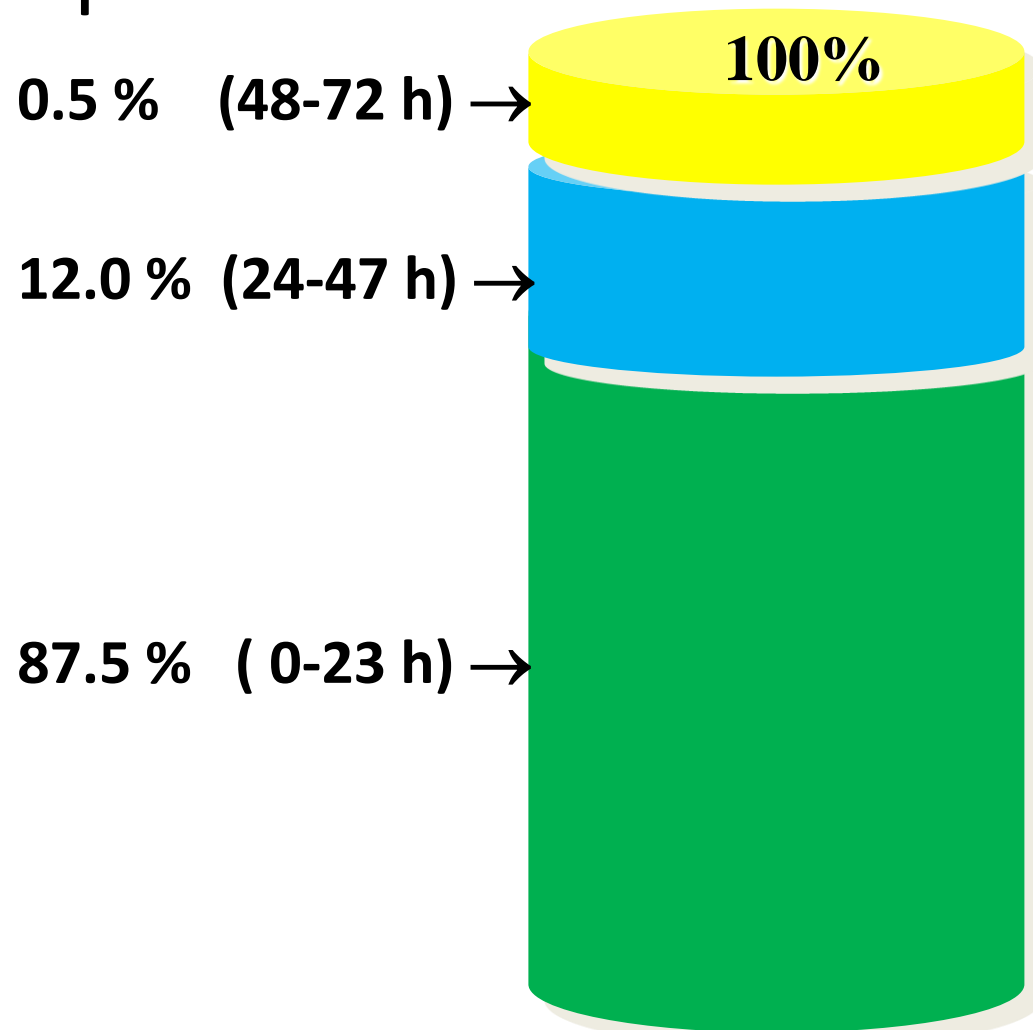
**OBJETIVO:**

**EVITAR O CHOQUE**



# Conduta Terapêutica

## Duração do Choque



# Critérios de Alta

- Ausência de febre por 24 horas
- Estabilidade hemodinâmica
- Hematócrito estável
- Plaquetas em elevação e acima de 50.000/ mm<sup>3</sup>
- Regressão de derrames cavitários quando presentes

# Terapêutica

- Antitérmicos e analgésicos
  - Dipirona, paracetamol, paracetamol+codeína se dor intensa.
  - **Evitar AINES e SALICILATOS**
- Anti-eméticos
  - Metoclopramida, bromoprida, dimenidrinato, alizaprida
- Anti-pruriginosos
  - Dexclorfeniramina, cetirizina, loratadina, hidroxizine

# Prevenção e Controle

- Combate ao vetor:
  - Reservatórios de água;
  - Larvicidas;
  - Borrifação para forma alada;
  - Armadilhas para ovos e larvas
- **Vacina tetravalente**
  - Já está disponível





Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo

# Chikungunya

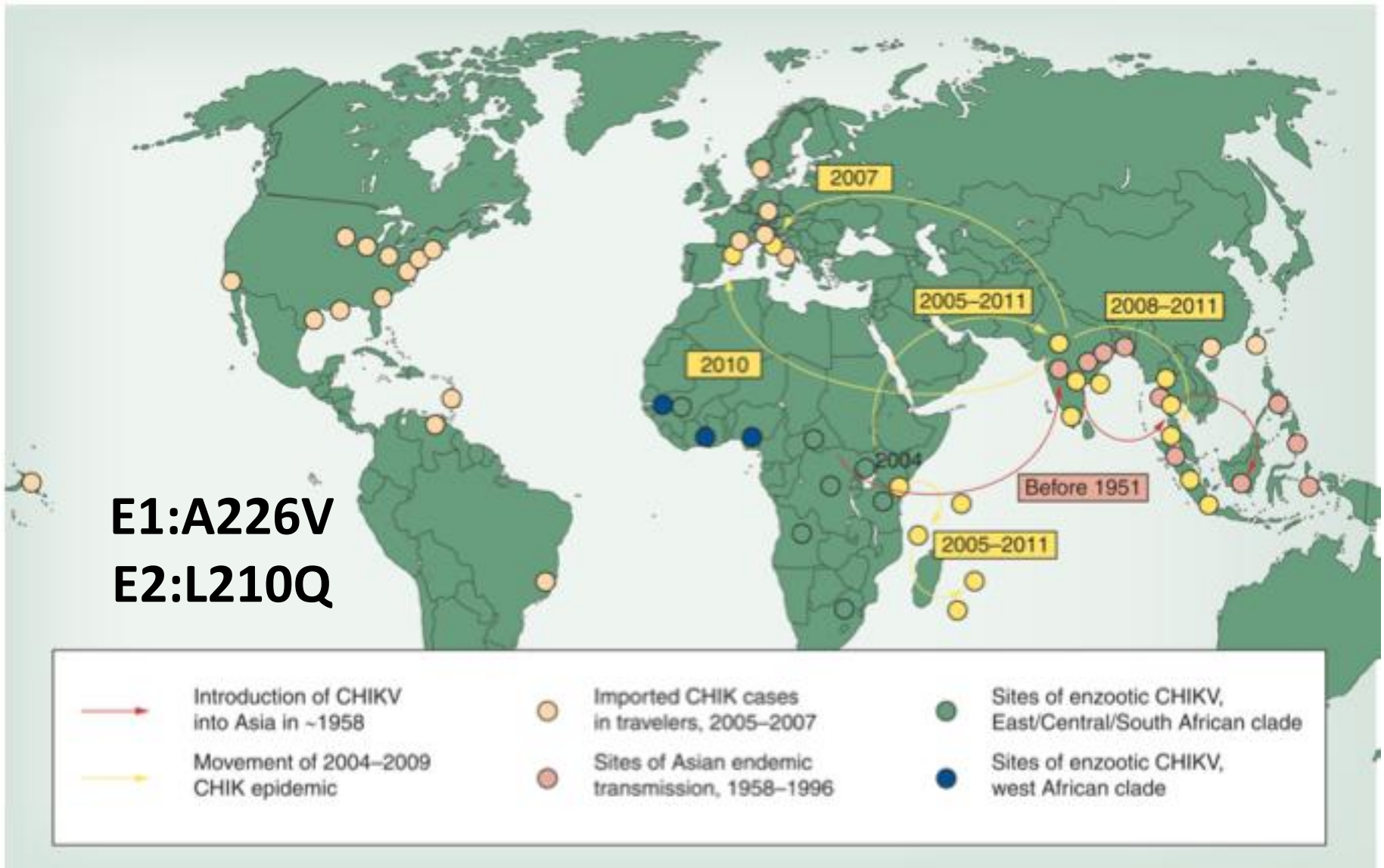
# Chikungunya

- Arbovirose transmitida pelo *Aedes sp.* e caracterizada por um início abrupto de **febre** e **artralgia generalizada**
  - Inicialmente descrita na Tânzania em 1952
  - Língua Makonde – *kungunyala* – andar encurvado
  - Família *Togaviridae* – Gênero *Alphavirus*
- Período de incubação varia de 1-12 dias (mais frequentemente 3-7 dias)

# Chikungunya

- Maioria das pessoas infectadas (72%-97%) desenvolvem sintomas clínicos
- Frequentemente causa grandes epidemias com alta incidência de casos novos
- Primeiras epidemias ocorreram na África, Ásia, Europa e países localizados no Oceano Índico e Pacífico
- Primeiros casos autóctones das Américas foram detectados nas ilhas do Caribe em 2013

# Chikungunya





# Chikungunya

- Transmissão
  - Vetorial
    - *Aedes aegypti*
    - *Aedes albopictus*
  - Raros
    - Transmissão intra-útero resultando em abortamento fetal
    - Intraparto a partir de uma mãe virêmica
    - Acidentes ocupacionais percutâneos
    - Exposição laboratorial

# Chikungunya

- Transmissão
  - Não há evidências de transmissão pelo leite materno (não há evidências de que o CHIKV seja excretado no leite materno)
- Outros modos de transmissão
  - Teoricamente possível iatrogênica
    - Transfusões sanguíneas
    - Transplantes de órgãos

# Chikungunya nas Américas



País	Número de casos (2016)
Estados Unidos	325.127
<b>Brasil</b>	<b>203.657</b>
México	125.235
Colômbia	49.529
Canadá	35.871
Venezuela	31.292
Perú	31.161

# Chikungunya - Brasil

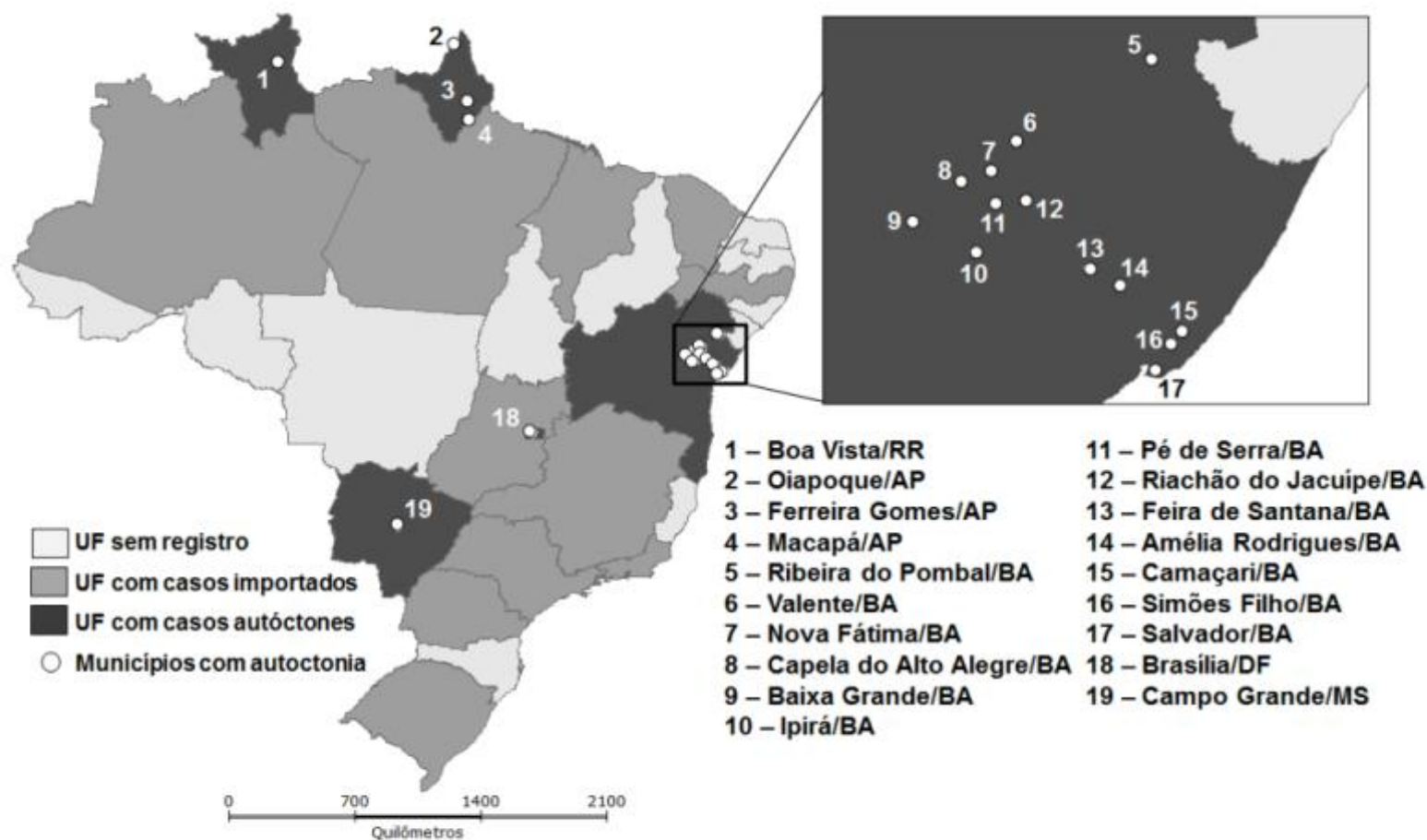
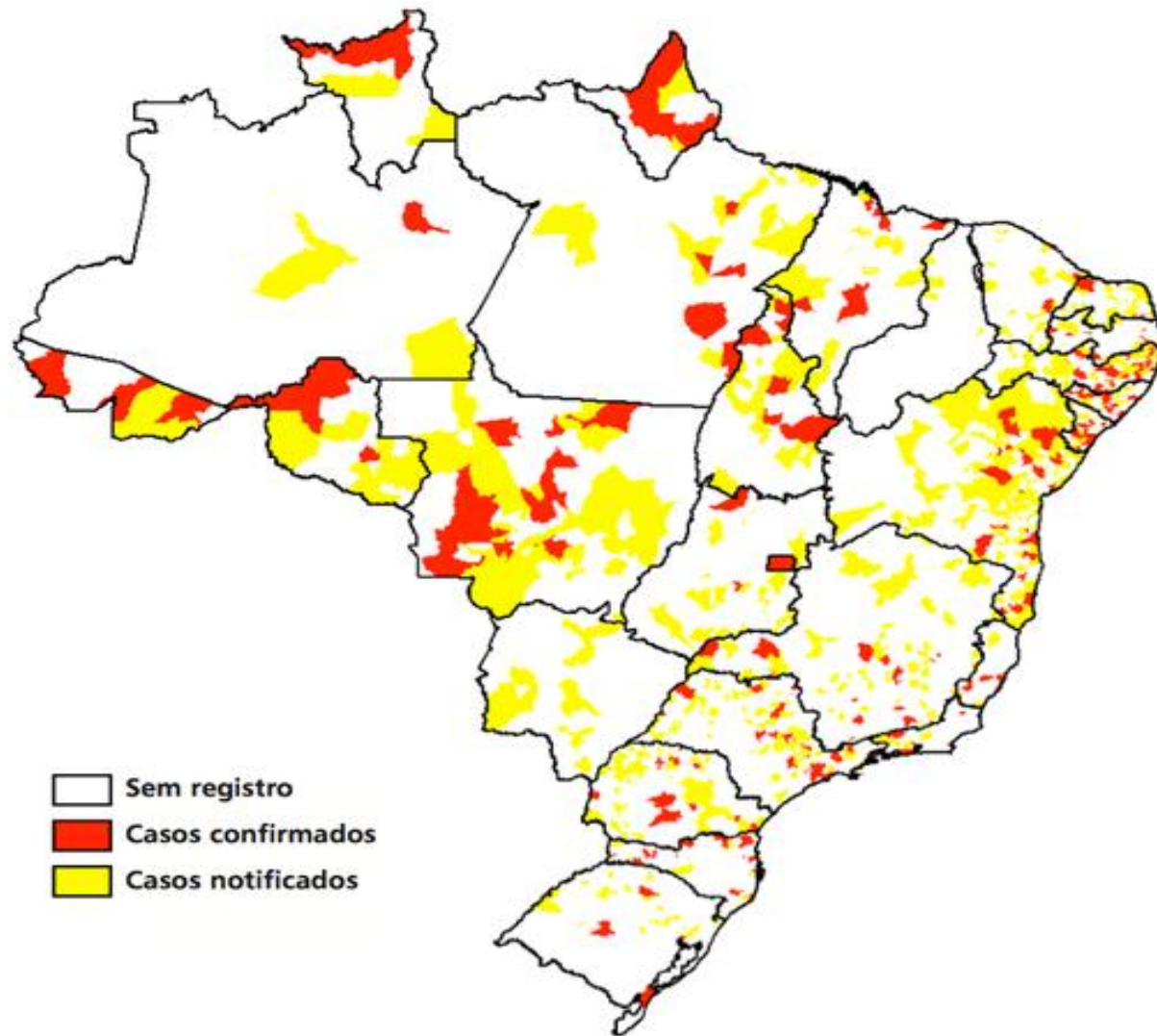


Figura 2 – Distribuição dos casos importados de febre de chikungunya, por Unidade da Federação, e dos casos autóctones, por municípios de residência, Brasil, 2014 e 2015

# Chikungunya no Brasil, 2016



Fonte: Sinan (atualizado em 07/04/2016).

**Figura 3 – Casos prováveis e confirmados de febre de chikungunya por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 13, Brasil, 2016**



# Chikungunya

- Febre

- Início abrupto
- Tipicamente alta ( $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ )



- Dores articulares

- Frequentemente debilitante e muito dolorosa
- Associada a mialgia intensa
- Acometimento de múltiplas articulações
- Normalmente bilateral e simétrica, frequentemente
- Grandes articulações e coluna vertebral tar



# Chikungunya

- Outros achados clínicos
  - Cefaléia
  - Mialgia
  - Artrite
  - Conjuntivite
  - Náuseas e vômitos
  - Rash maculopapular









***Não pare o aleitamento materno***









# Chikungunya

- Evolução clínica
  - Doença trifásica
    - Fase aguda
      - Sintomas e sinais da fase aguda se resolvem em 7-10 dias
    - Fase artralgia aguda
      - Alguns pacientes têm permanência dos sintomas articulares (poliartralgia, poliartrite, tenossinovite) por semanas ou mesmo, alguns meses após a doença aguda
    - Fase artralgia crônica
      - Proporção variável de pessoas (dependendo do estudo) relatam recrudescência ou persistência das dores articulares por meses ou anos
  - Índia: abortamento fetal (infecção <22 semanas)
  - Mortalidade é rara; predominantemente em idosos

# Chikungunya – doença articular

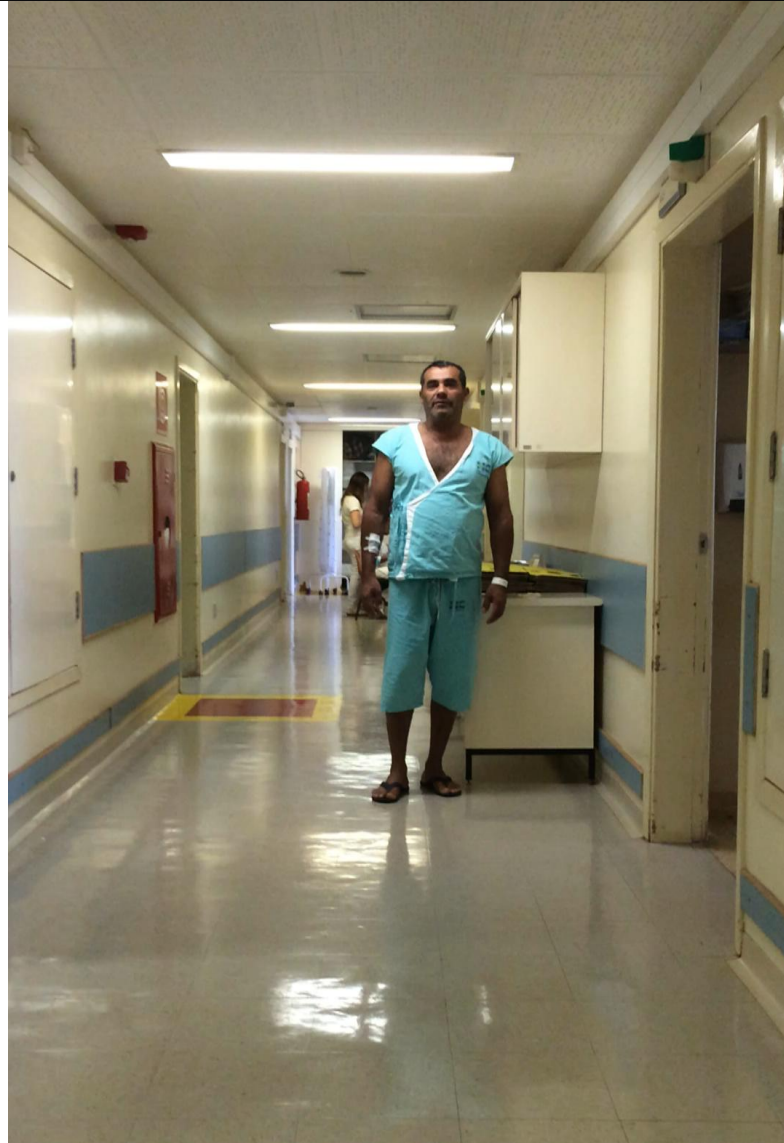




# Chikungunya – doença articular

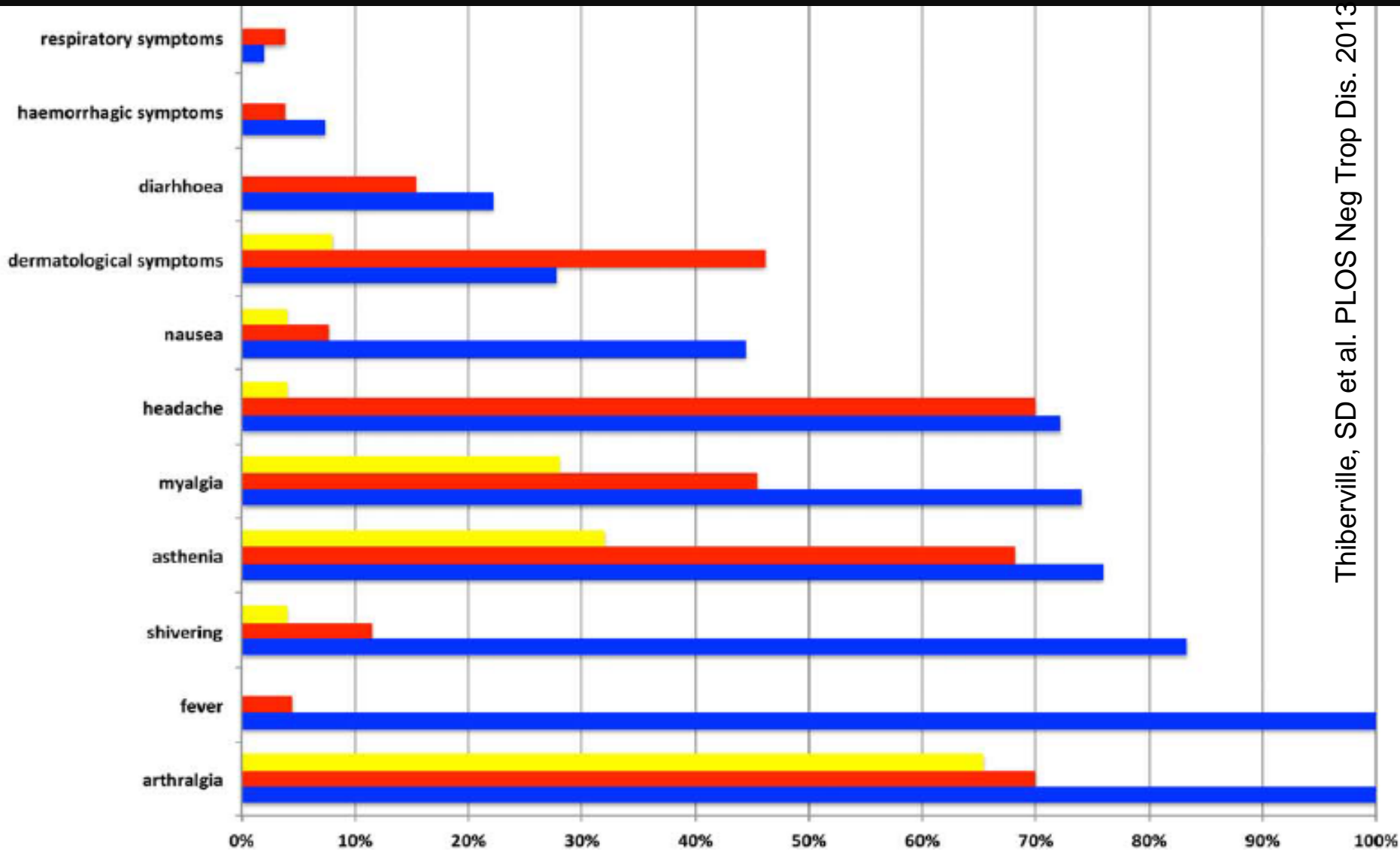


# Chikungunya – doença articular





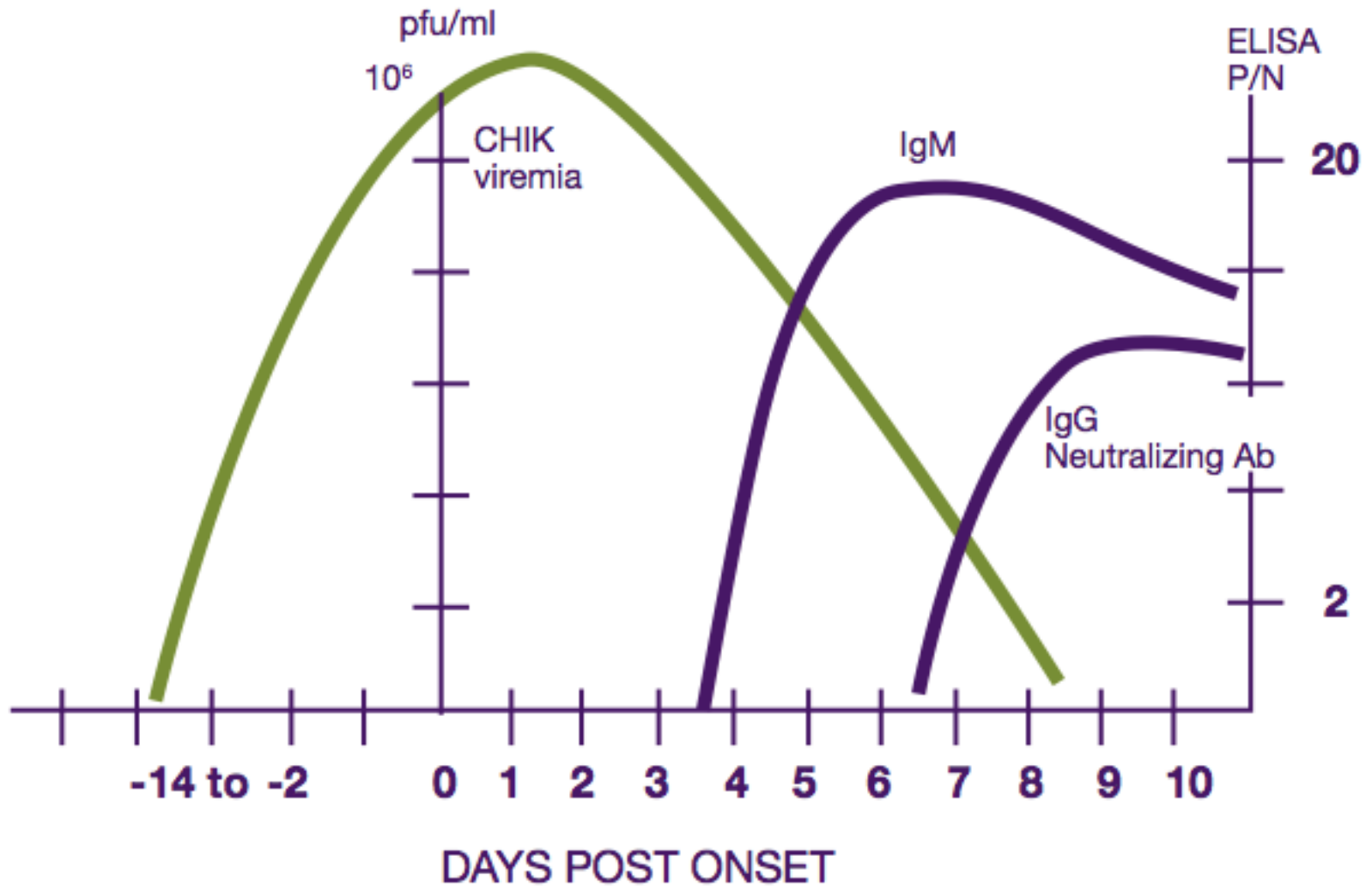
# Achados clínicos: Dias 1, 7 e 25



# Chikungunya

- Achados laboratoriais
  - Linfopenia
  - Plaquetopenia
  - Elevação da creatinina
  - Elevação das enzimas hepáticas
  - Hemoconcentração
  - Neutropenia

# Chikungunya – diagnóstico laboratorial



# Chikungunya - diagnóstico

- Testes diagnósticos e o momento correto de pedi-los

Teste diagnóstico	Dias após o início da doença
Cultura viral	$\leq 3$ dias
RT-PCR	$\leq 8$ dias
Detecção de IgM	$\geq 4$ dias
Detecção de IgG	$\geq 8$ dias



# Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo

# Zika

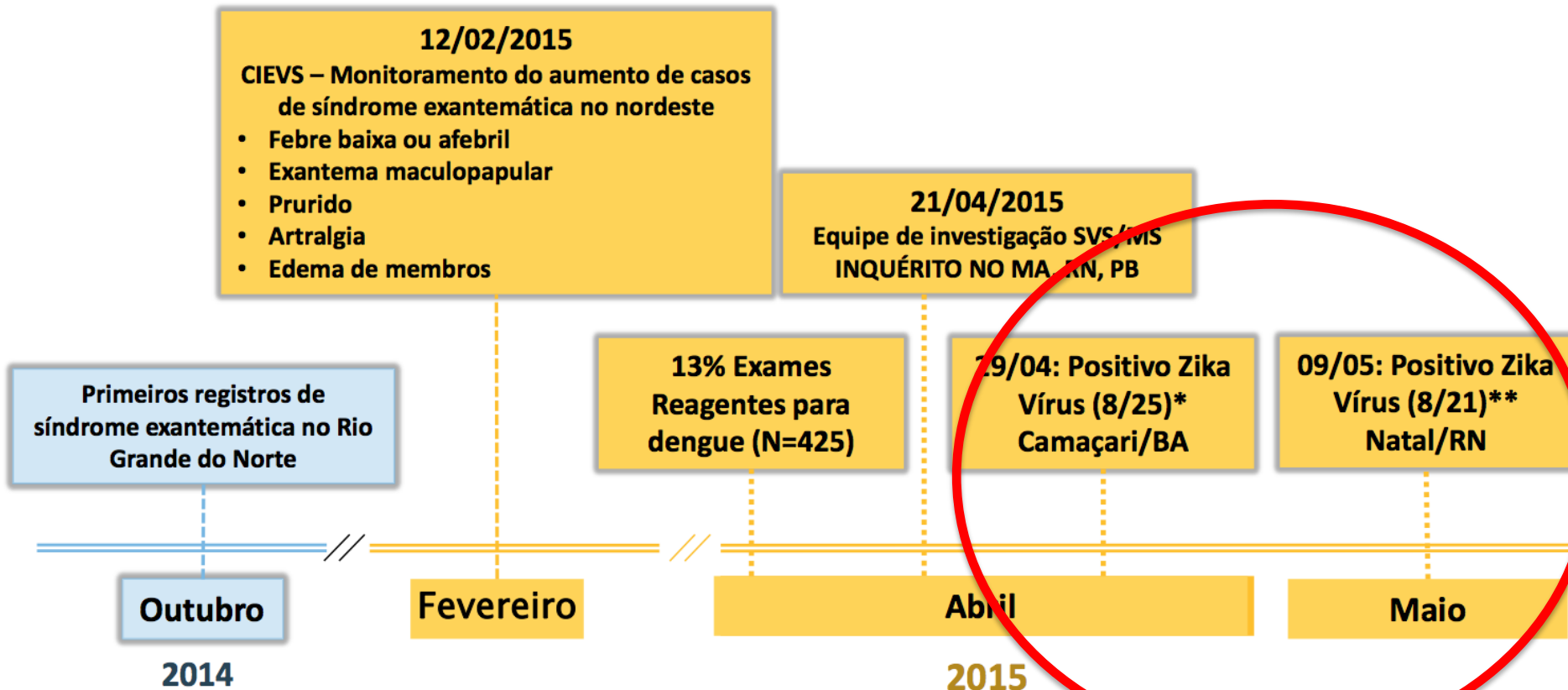
# Zika

- Isolado em Uganda – 1947 (Zika Forest)
- Família *Flaviviridae* – gênero *Flavivirus*
  - Genoma RNA
  - Duas linhagens: Africana e Asiática
- Ciclos silvestres e urbanos
  - Mosquitos do gênero *Aedes*
- Doença
  - Período de incubação: 2 – 7 dias
  - Assintomática
  - Evidente clinicamente (18%) → Síndrome de Guillain-Barré



# Zika - Brasil

## ANTECEDENTES



\*Universidade Federal da Bahia

\*\* Fiocruz/PR



Ministério da Saúde



# ZIKV – SPH2015



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

genomeAnnouncements

## First Complete Genome Sequence of Zika Virus (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) from an Autochthonous Transmission in Brazil

Mariana Sequetin Cunha,<sup>a</sup> Danilo Lucas Alves Esposito,<sup>b</sup> Iray Maria Rocco,<sup>a</sup> Adriana Yurika Maeda,<sup>a</sup>  
Fernanda Gisele da Silva Vasami,<sup>a</sup> Juliana Silva Nogueira,<sup>a</sup> Renato Pereira de Souza,<sup>a</sup> Akemi Suzuki,<sup>a</sup> Marcelo Addas-Carvalho,<sup>c</sup>  
Maria de Lourdes Barjas-Castro,<sup>c</sup> Mariângela Ribeiro Resende,<sup>d</sup> Raquel Silveira Bello Stucchi,<sup>e</sup> Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin,<sup>e</sup>  
Gizelda Katz,<sup>f</sup> Rodrigo Nogueira Angerami,<sup>c</sup> Benedito Antonio Lopes da Fonseca<sup>b</sup>



# Zika vírus no Brasil, 2015



# Zika vírus no Brasil, 2016



## Legenda

 UF com circulação confirmada de vírus Zika

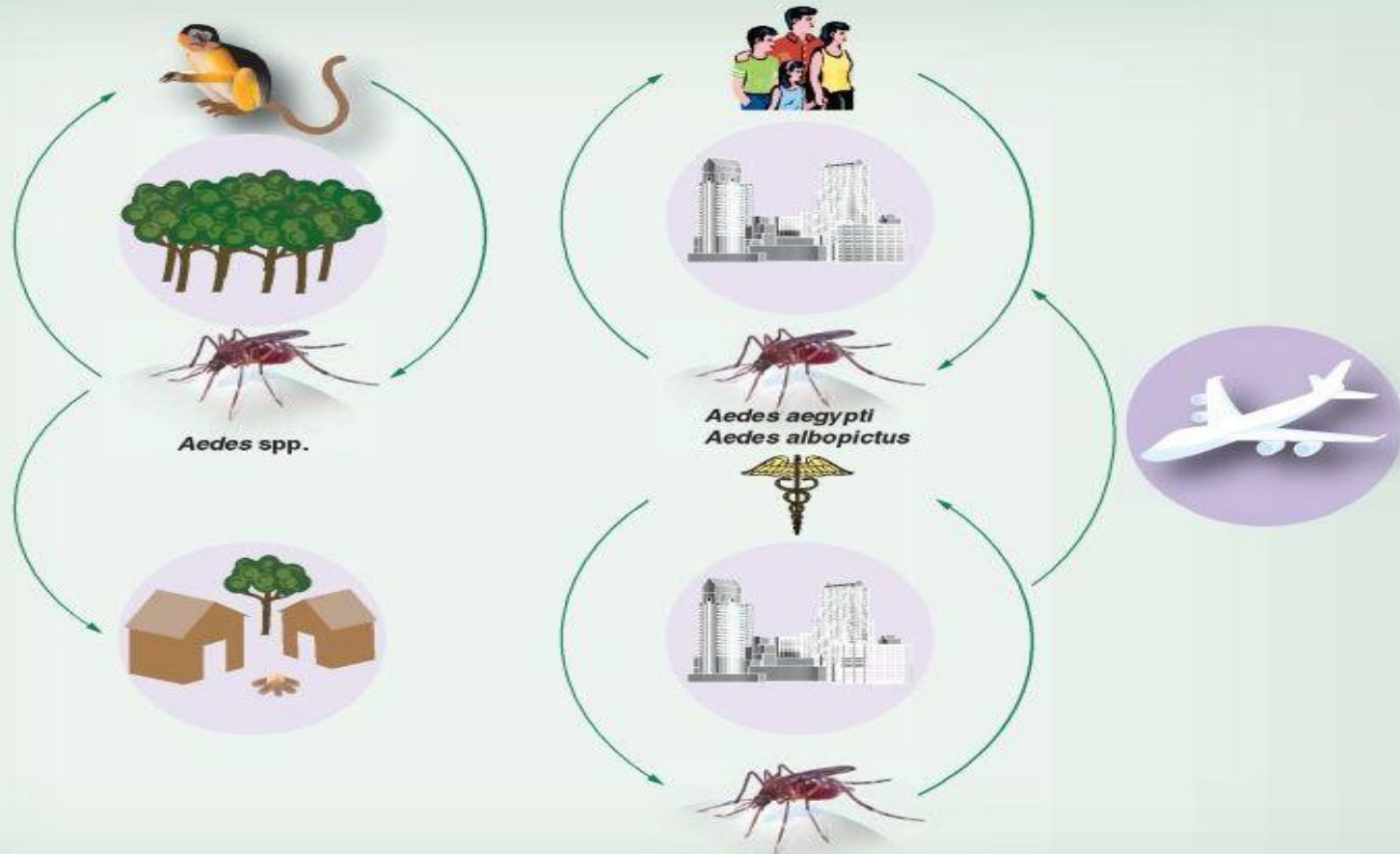


# Ciclo de transmissão

África

Ambiente urbano

Medscape



# Transmissão sexual

## Probable Non–Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA

Brian D. Foy, Kevin C. Kobylinski, Joy L. Chilson Foy, Bradley J. Blitvich,  
Amelia Travassos da Rosa, Andrew D. Haddow, Robert S. Lanciotti, and Robert B. Tesh

Author affiliations: Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA (B.D. Foy, K.C. Kobylinski); Poudre Valley Hospital, Fort Collins (J.L.C. Foy); Iowa State University, Ames, Iowa, USA (B.J. Blitvich); University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA (A. Travassos da Rosa, A.D. Haddow, R.B. Tesh); and Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins (R.S. Lanciotti)

# Zika: quadro clínico

**Table 1. Clinical Characteristics of 31 Patients with Confirmed Zika Virus Disease on Yap Island during the Period from April through July 2007.**

<b>Sign or Symptom</b>	<b>No. of Patients (%)</b>
Macular or papular rash	28 (90)
Fever*	20 (65)
Arthritis or arthralgia	20 (65)
Nonpurulent conjunctivitis	17 (55)
Myalgia	15 (48)
Headache	14 (45)
Retro-orbital pain	12 (39)
Edema	6 (19)
Vomiting	3 (10)

**N Engl J Med 2009;360:2536-43**



# Zika: quadro clínico



# Rash





# Rash





# Rash



# Rash malar





# Conjunctivite



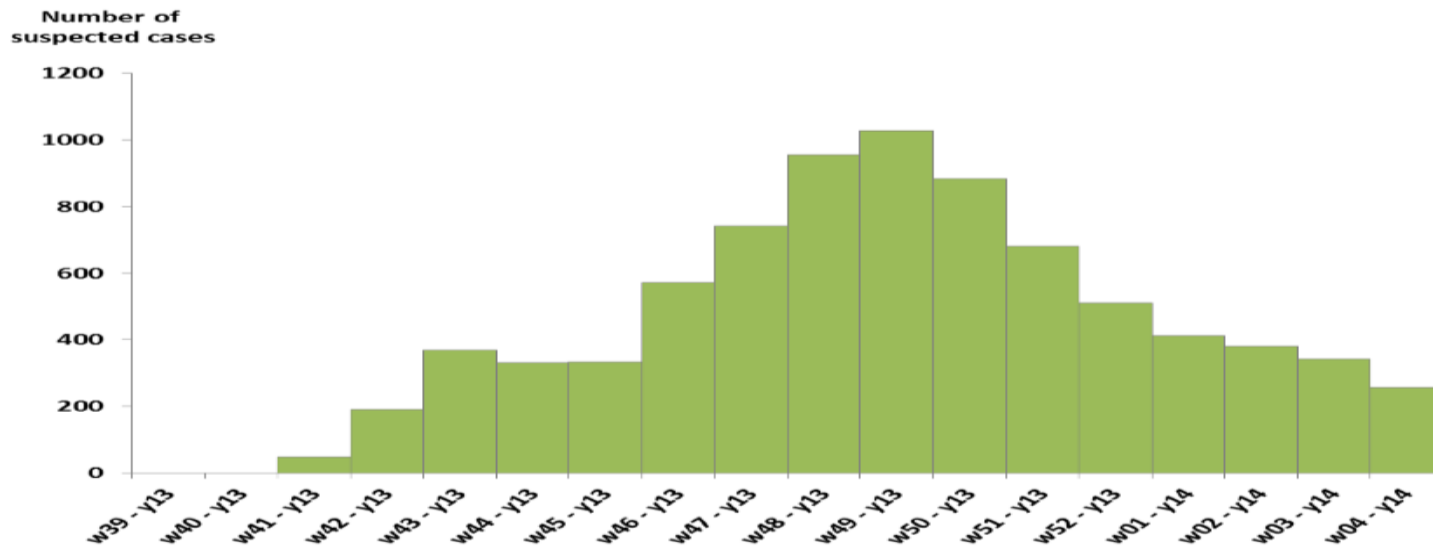
# Zika: quadro clínico

- Duração da doença: 2 – 7 dias
- Diagnóstico diferencial
  - Dengue
  - Chikungunya
  - SLE
  - Parvovírus B19
  - Mono-likes
  - Estreptococcias

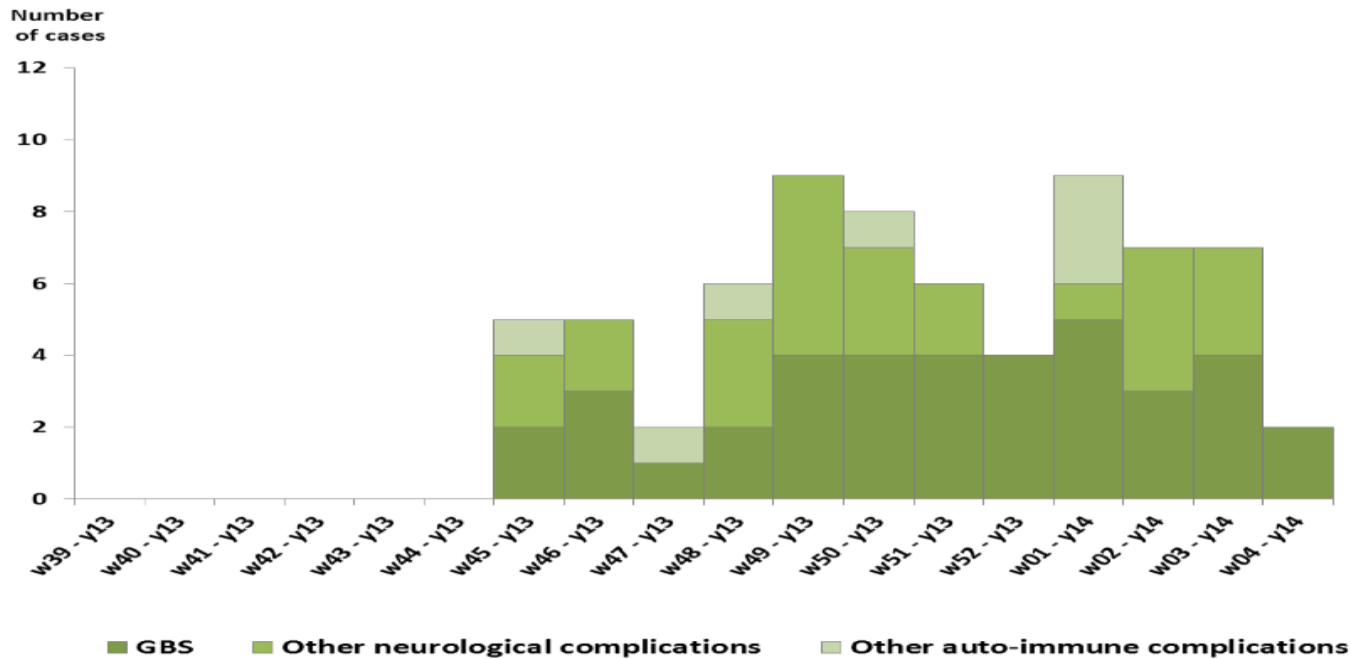
# Zika

**Associação com Guillain-Barré**

**Figure 1. Distribution of suspected Zika infection cases notified by sentinel network by week of reporting, as of week 04/2014**



**Figure 2. Distribution of suspected Zika infection cases presenting with neurological and auto-immunes complications notified by sentinel network by week of reporting and, as of week 04/2014**



# Zika

**Associação com microcefalia**



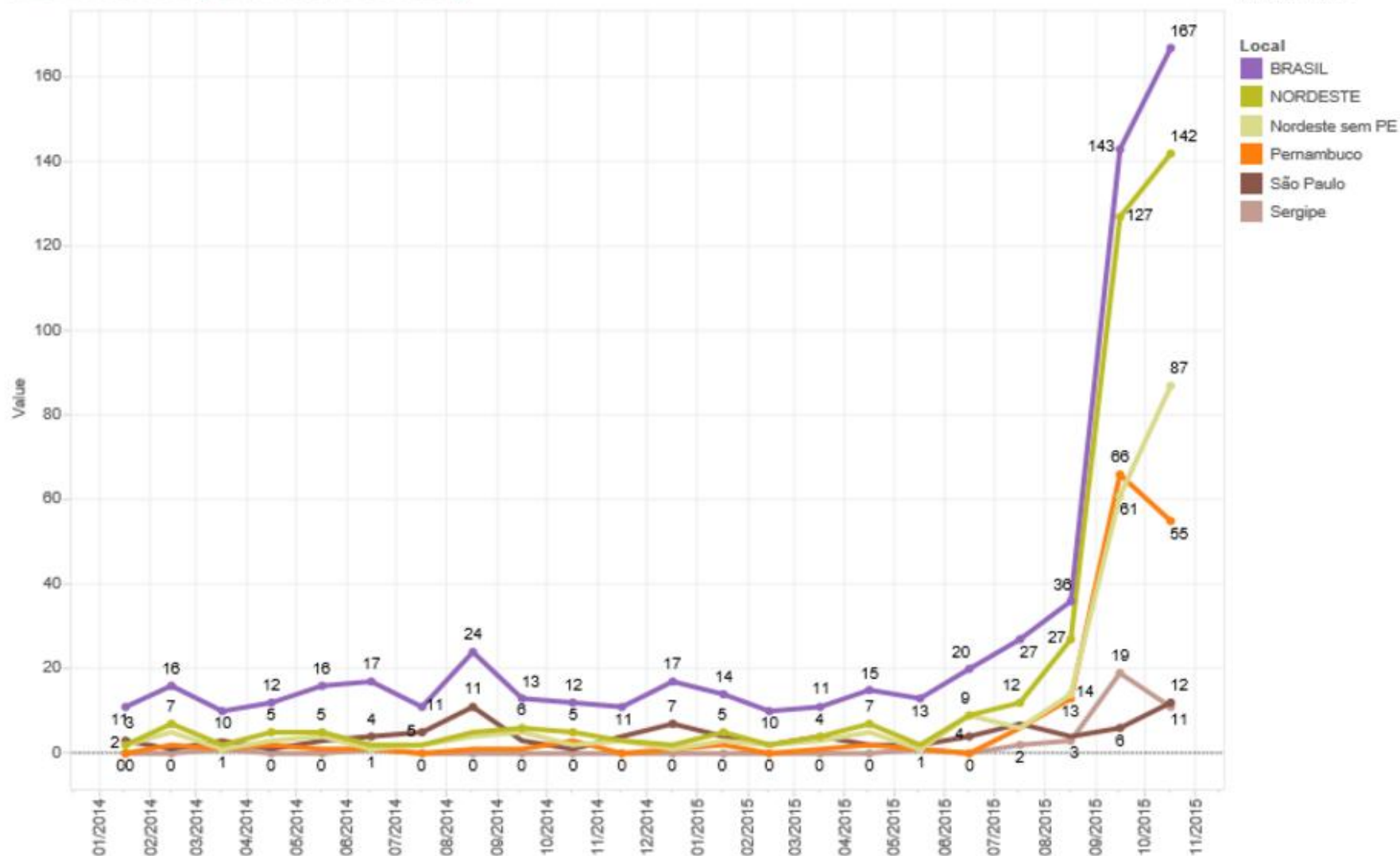
# Microcefalia no Brasil - 2000 a 2015

Nascimentos totais e com microcefalia, taxa de prevalência de microcefalia (por 100.000 nascimentos) e médias móveis

## Nascimentos (com microcefalia)

Data  
January 2014 to November ..

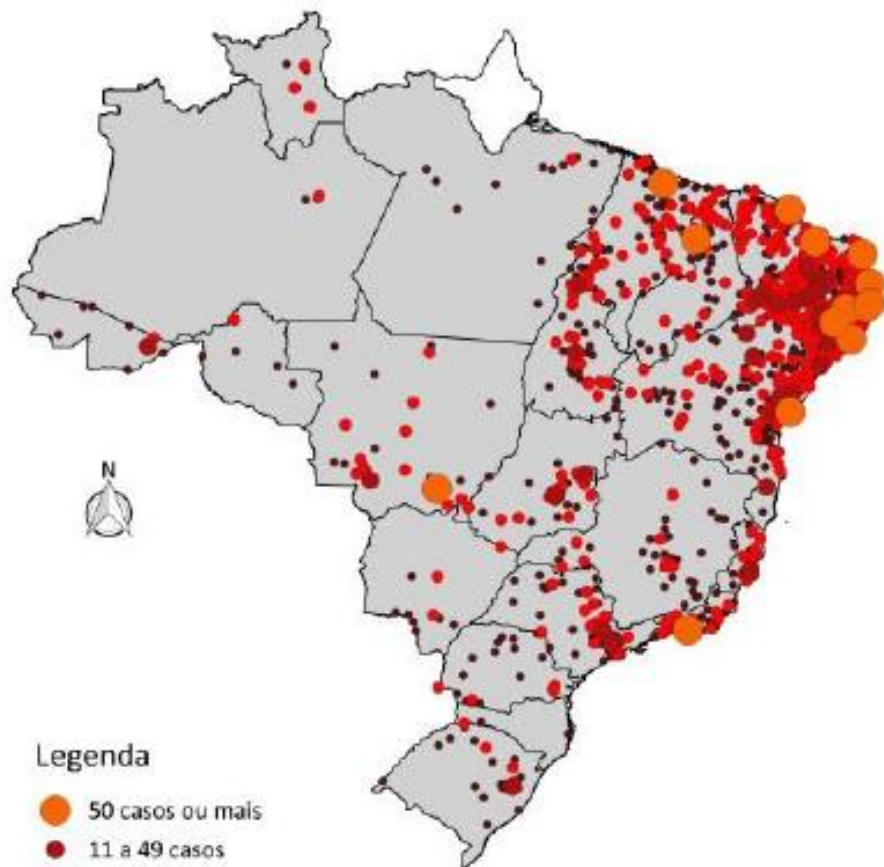
Local  
Multiple Values



Medida  
Nascimentos (com microcefalia)

# Zika – microcefalia - 2016

CASOS NOTIFICADOS (n = 1.238 municípios)

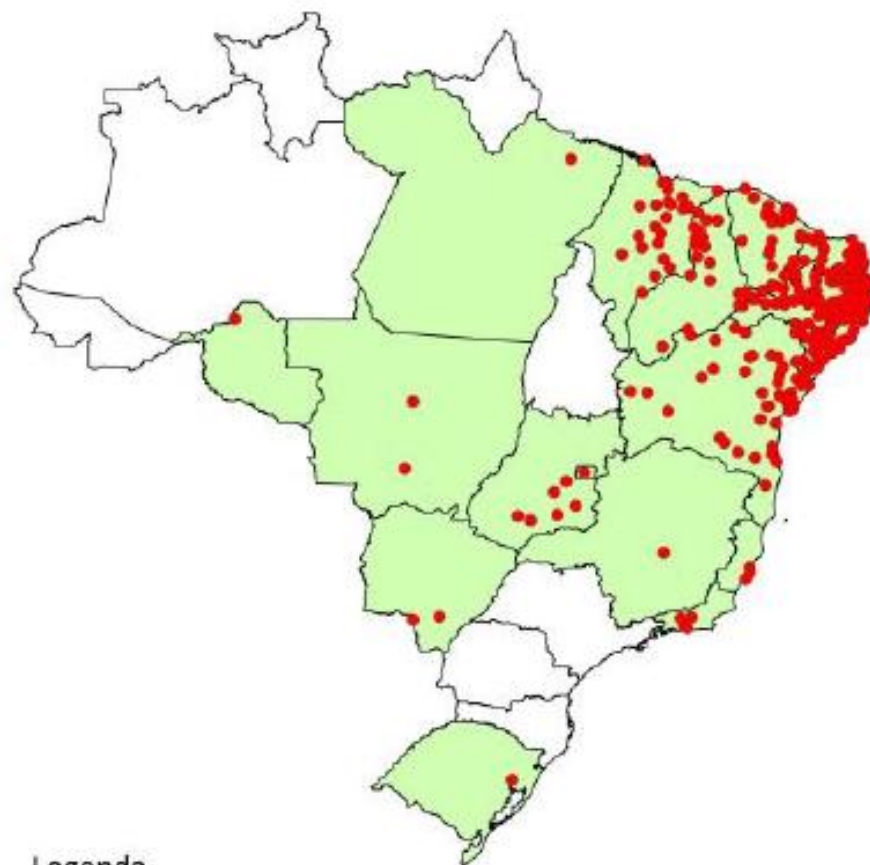


Legenda

- 50 casos ou mais
- 11 a 49 casos
- 2 a 10 casos
- 1 caso
- UF com casos notificados
- UF sem casos notificados

250 0 250 500 750 1000 km

CASOS CONFIRMADOS (n = 327 municípios)



Legenda

- Municípios com casos confirmados
- UF com casos confirmados
- UF sem casos confirmados

# Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study

*Guilherme Calvet\*, Renato S Aguiar\*, Adriana S O Melo, Simone A Sampaio, Ivano de Filippis, Allison Fabri, Eliane S M Araujo, Patricia C de Sequeira, Marcos C L de Mendonça, Louisi de Oliveira, Diogo A Tschoeke, Carlos G Schrago, Fabiano L Thompson, Patricia Brasil, Flavia B dos Santos, Rita M R Nogueira, Amilcar Tanuri†, Ana M B de Filippis†*

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

**BRIEF REPORT**

## Zika Virus Associated with Microcephaly

Jernej Mlakar, M.D., Misa Korva, Ph.D., Nataša Tul, M.D., Ph.D.,

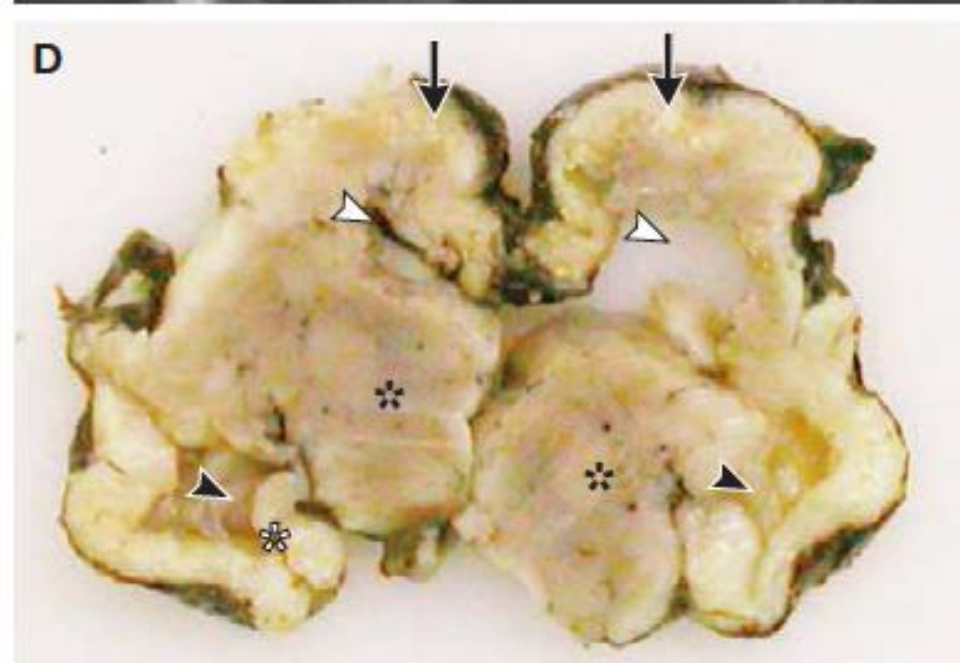
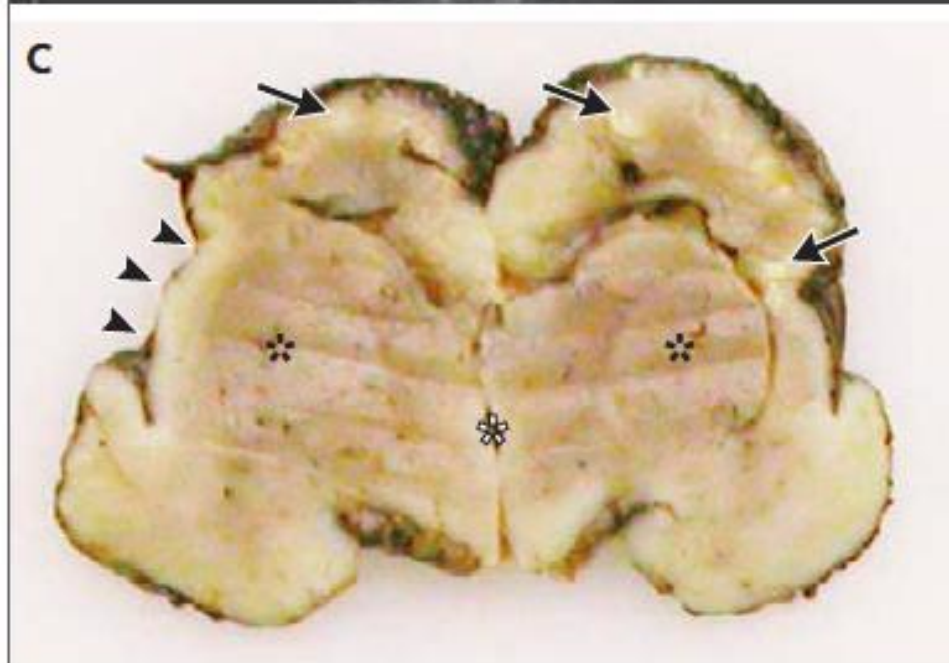
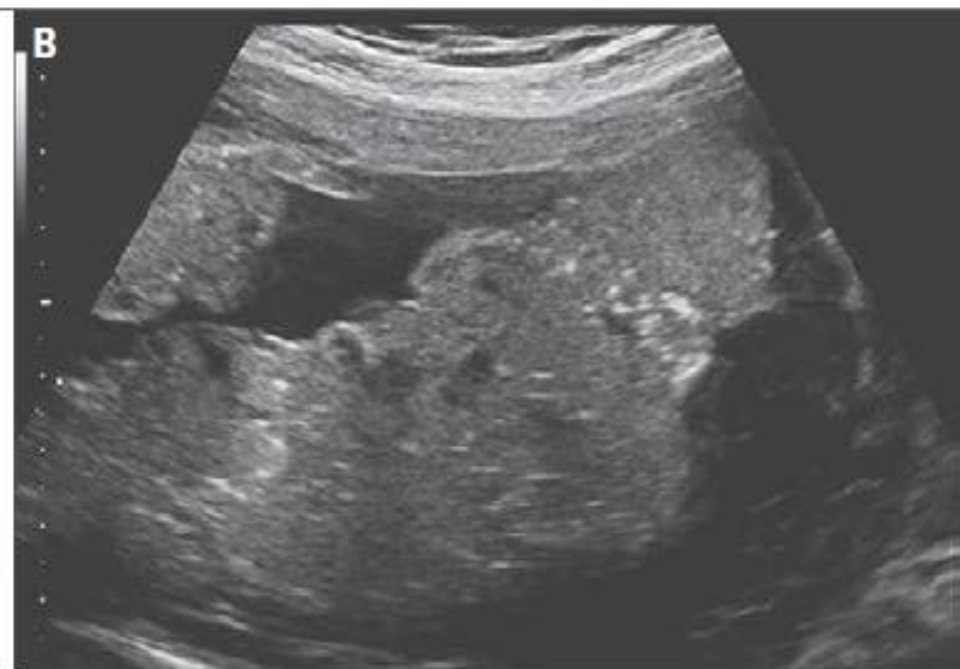
Mara Popović, M.D., Ph.D., Mateja Poljšak-Prijatelj, Ph.D., Jerica Mraz, M.Sc.,

Marko Kolenc, M.Sc., Katarina Resman Rus, M.Sc., Tina Vesnaver Vipotnik, M.D.,

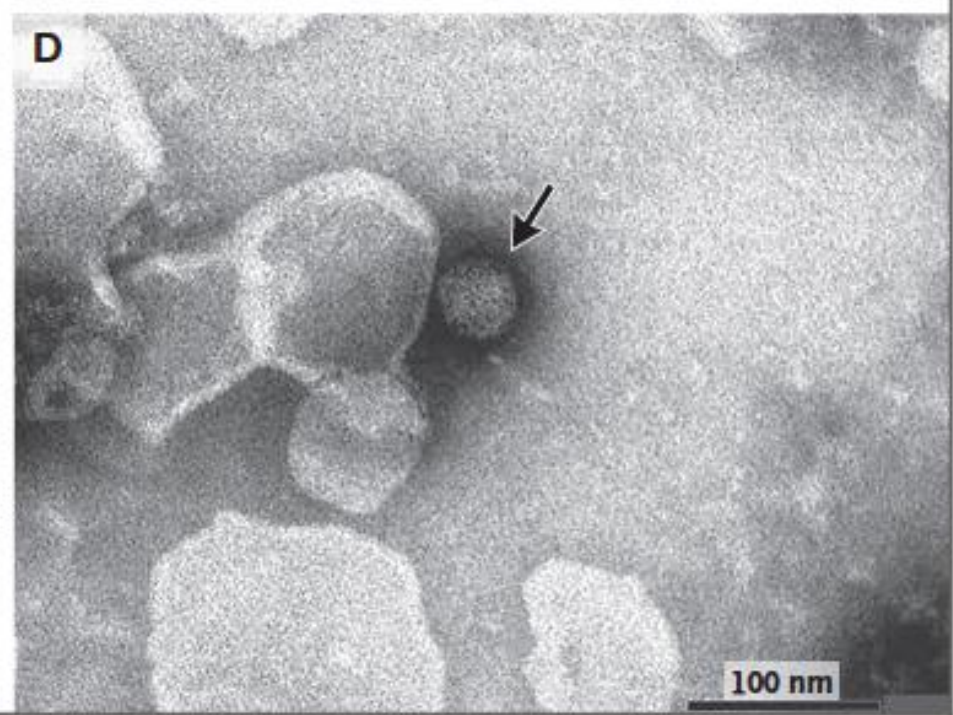
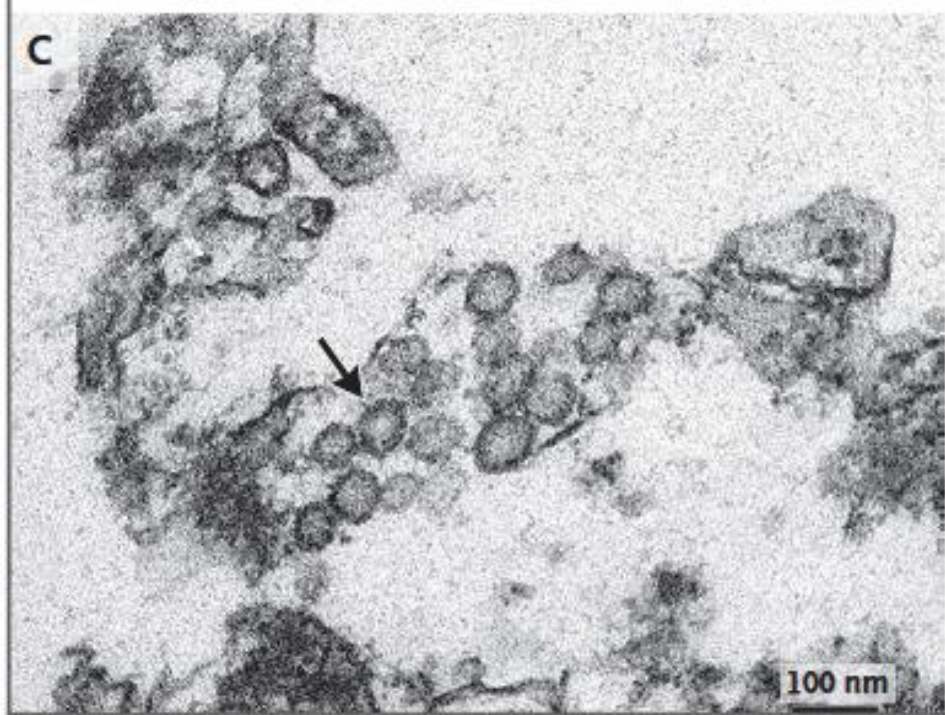
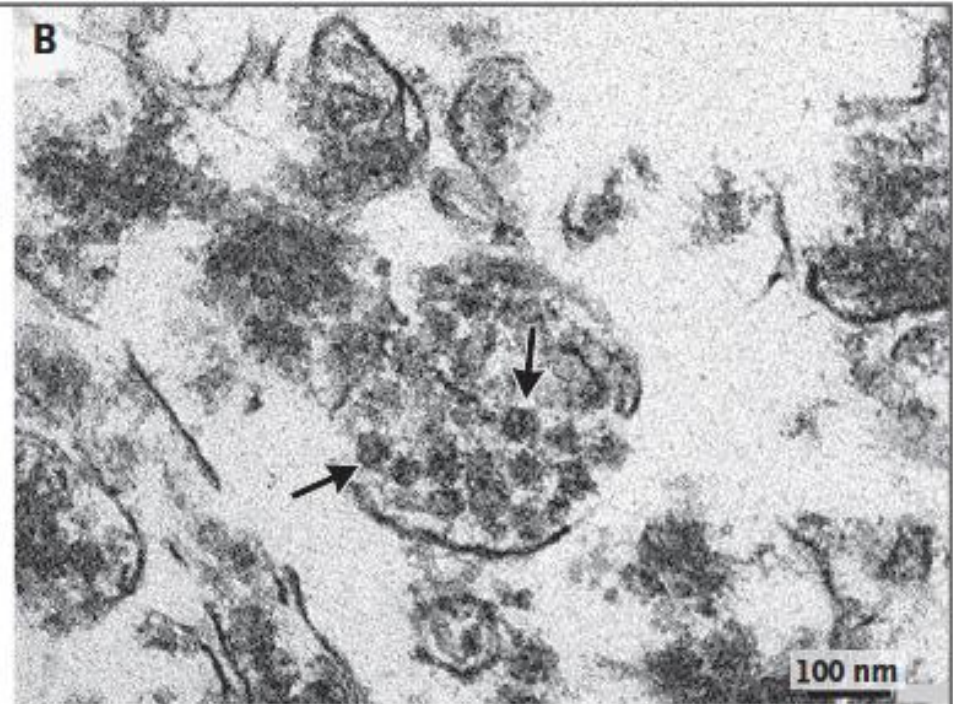
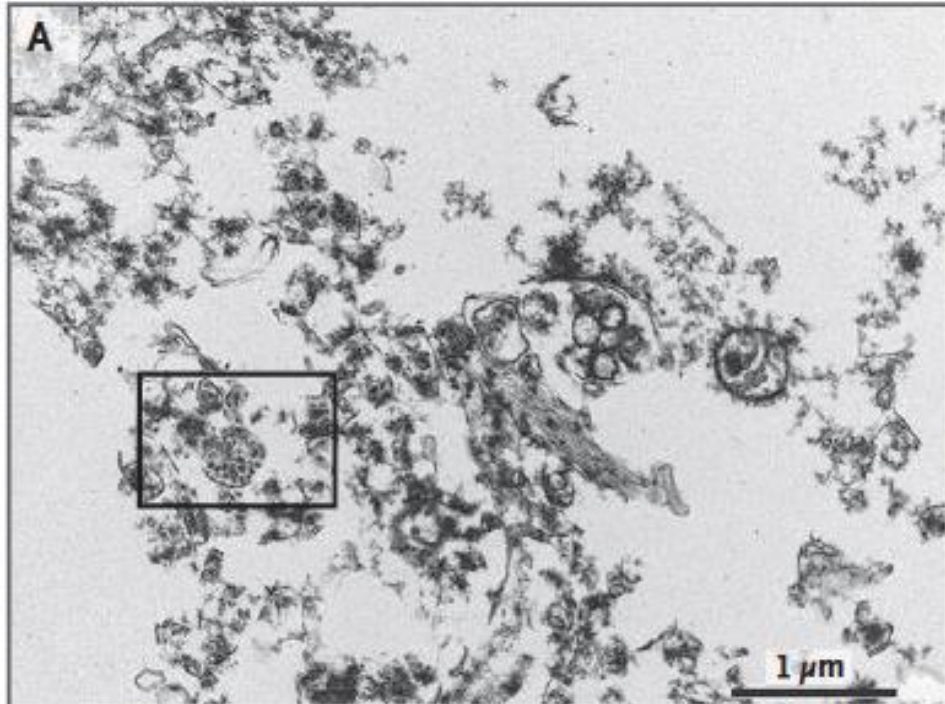
Vesna Fabjan Vodušek, M.D., Alenka Vizjak, Ph.D., Jože Pižem, M.D., Ph.D.,

Miroslav Petrovec, M.D., Ph.D., and Tatjana Avšič Županc, Ph.D.









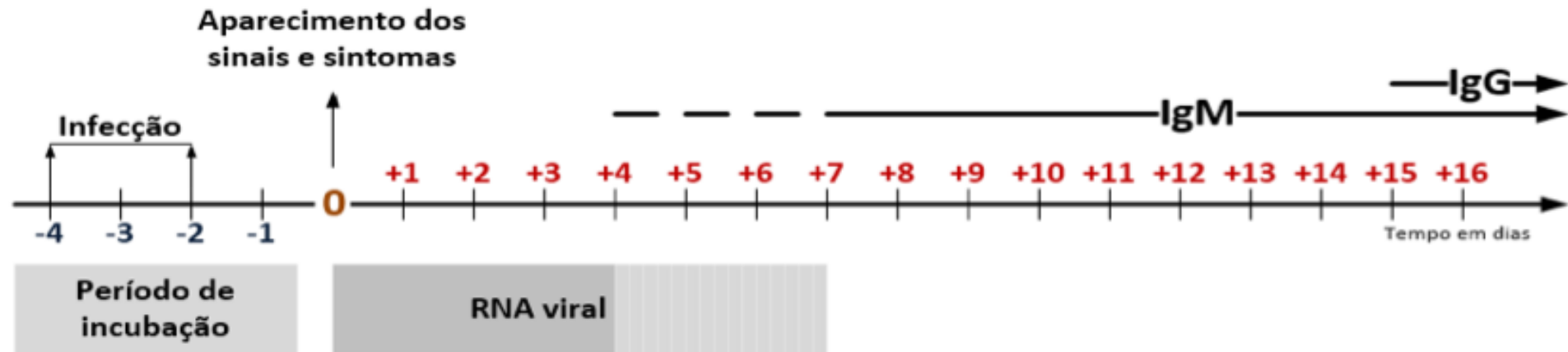
# Zika: diagnóstico laboratorial

- Pouca informação

- Proteína C reativa levemente elevada
- Leucócitos normais
  - Neutropenia relativa
- Plaquetas normais
- LDH levemente elevada
- $\gamma$ GT levemente elevada
- Ferritina levemente elevada

Euro Surveill 2014: 19(4)

# Diagnóstico Laboratorial



Diagnóstico laboratorial por RT-PCR e Sorologia (IgM e IgG) para Zika virus.

Fonte: adaptado de Sullivan Nicolaidis Pathology 2014



# Manejo

- Sintomáticos
- Auto-limitada



Agradecimento ao Prof. Benedito Fonseca pelos slides cedidos para esta aula.