

ASPECTOS CLÍNICO- EPIDEMIOLOGICOS DA DENGUE, --- ZIKA E CHIKUNGUNYA

Benedito Antonio Lopes da Fonseca
Disciplina de Moléstias Infecciosas e Tropicais
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo



Aedes aegypti

- Encontrado nas regiões tropicais e subtropicais
- Alimenta-se quase que exclusivamente em humanos
- Necessita de múltiplas refeições sanguíneas por ciclo gonotrófico
- Usa como criadouros, “containers” artificiais localizados em casas e peridomicílio
- Fêmeas adultas encontradas quase que exclusivamente dentro das casas
- Moderadamente suscetível à infecção pelo CHIKV



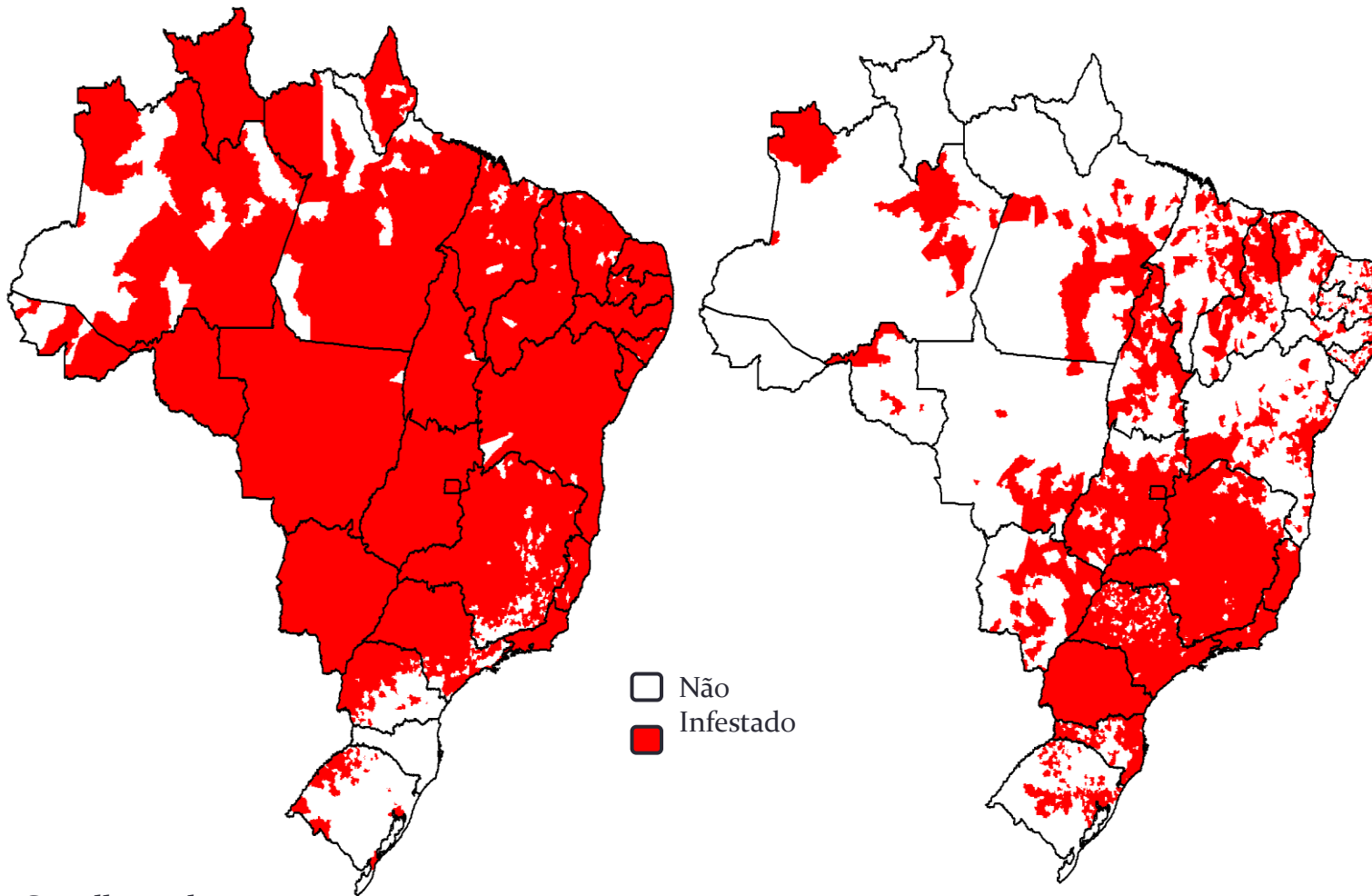
Aedes albopictus

- Desde 1985, a partir da Ásia, invadiu muitas regiões tropicais, subtropicais e temperadas
- Alimenta-se em humanos, bem como em animais selvagens e domésticos
- Geralmente necessita apenas uma refeição sanguínea por ciclo gonotrófico
- Usa como criadouros, tanto “containers” artificiais e habitats naturais
- Níveis variados de antropofilia e endofilia
- Moderadamente a altamente suscetível à infecção pelo CHIKV

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

Aedes aegypti - 4.523

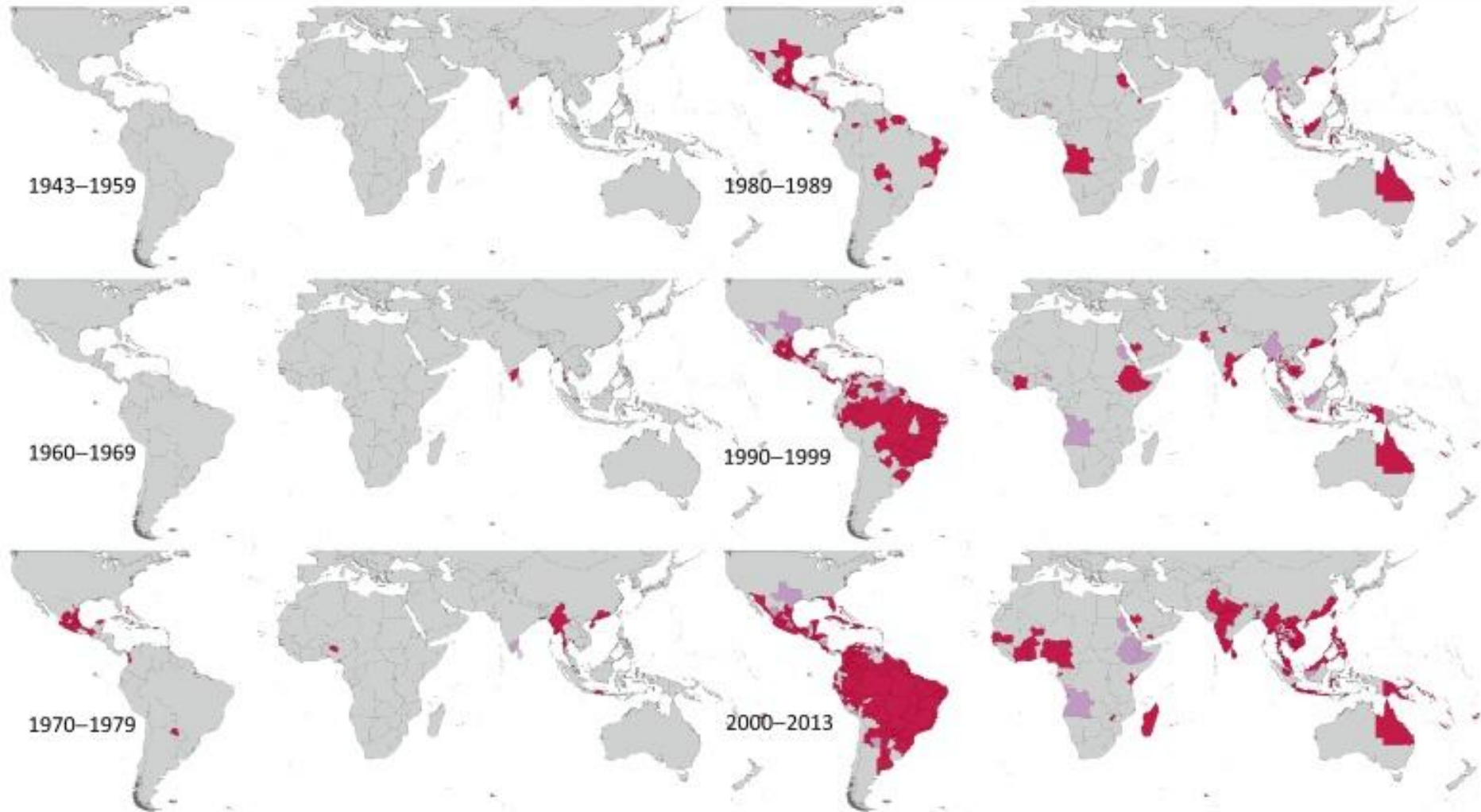
Aedes albopictus - 3.285



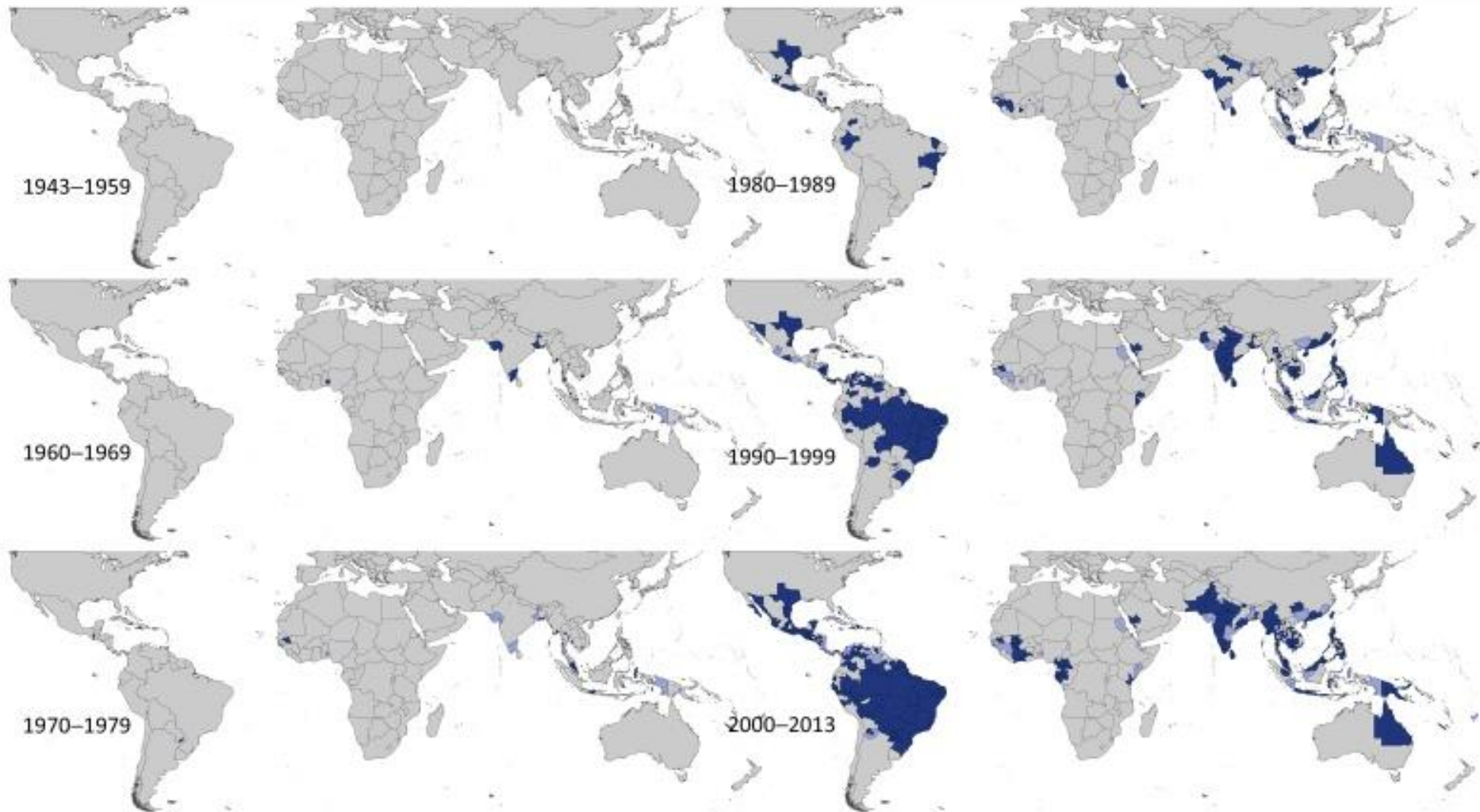
Os vírus dengue

Virus	Serocomplex	Clade	Cluster
West Nile	Japanese encephalitis	XIV	Mosquito-borne
Kunjin			
Japanese encephalitis		XI	
Murray Valley encephalitis			
St Louis encephalitis			
Dengue-1	Dengue	IX	
Dengue-3			
Dengue-2			
Dengue-4			
Yellow fever	None	VII	
Central European encephalitis	Tick-borne encephalitis	IV	Tick-borne
Far Eastern encephalitis			
Powassan			
Dakar bat	None	III	No vector

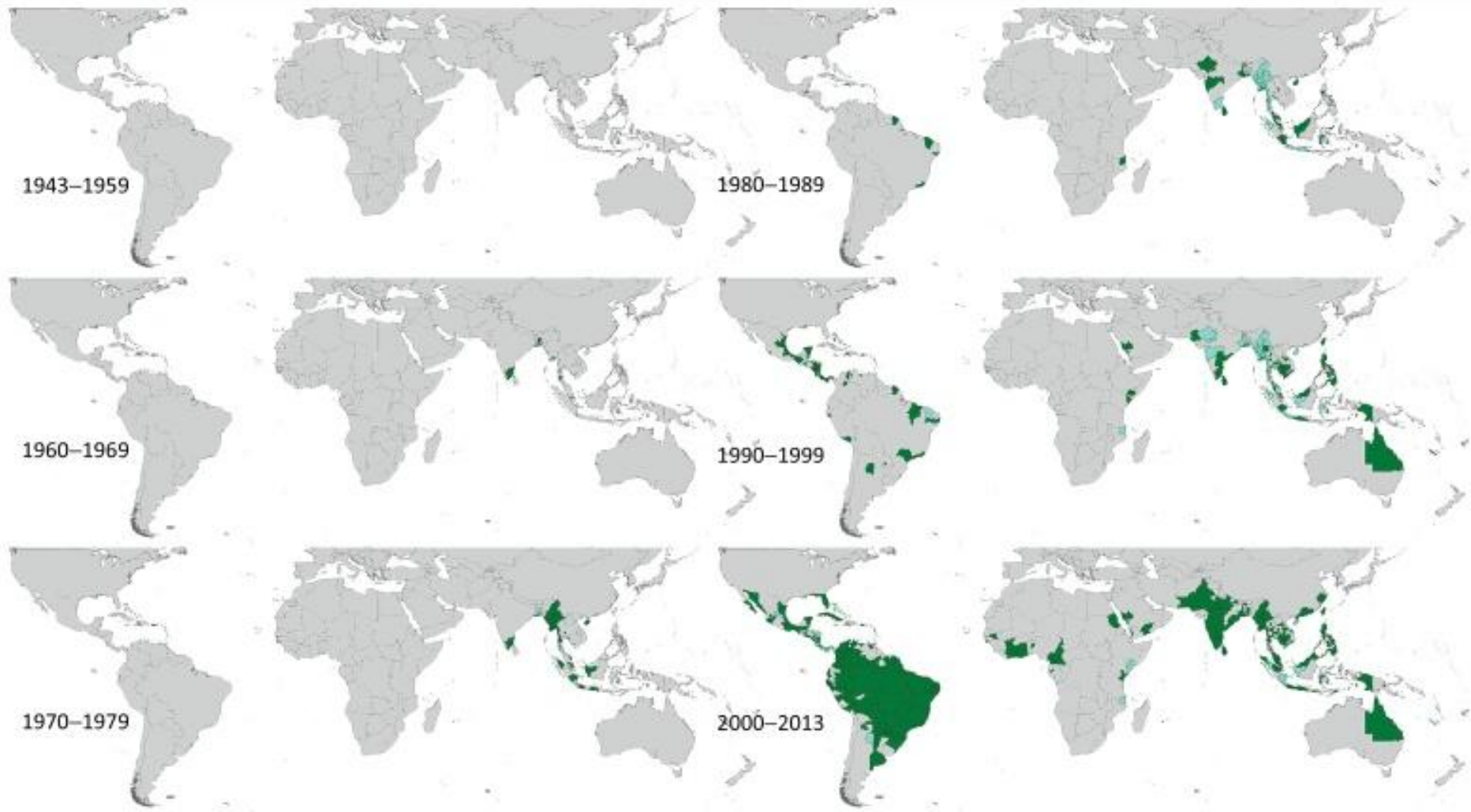
Dengue-1



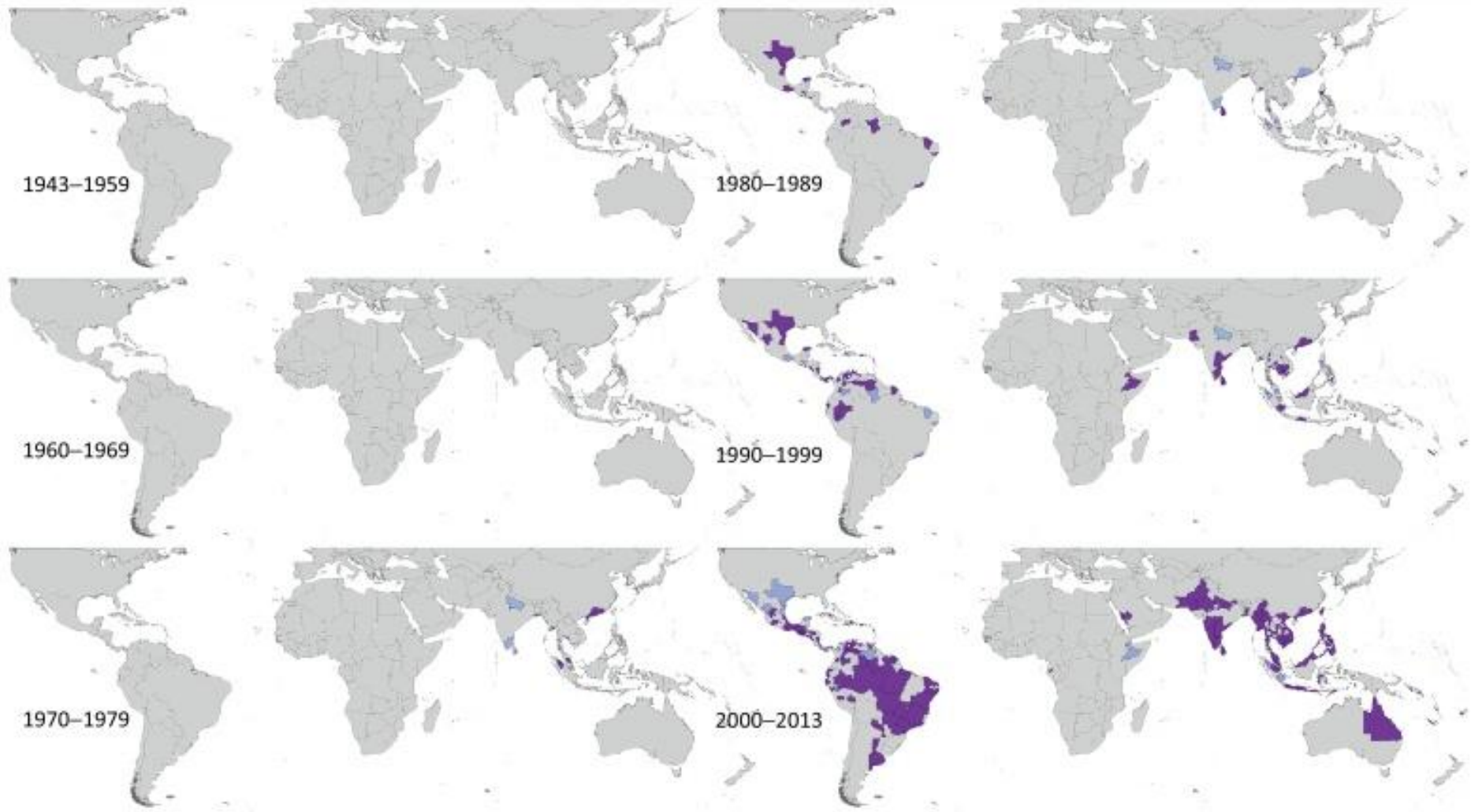
Dengue-2



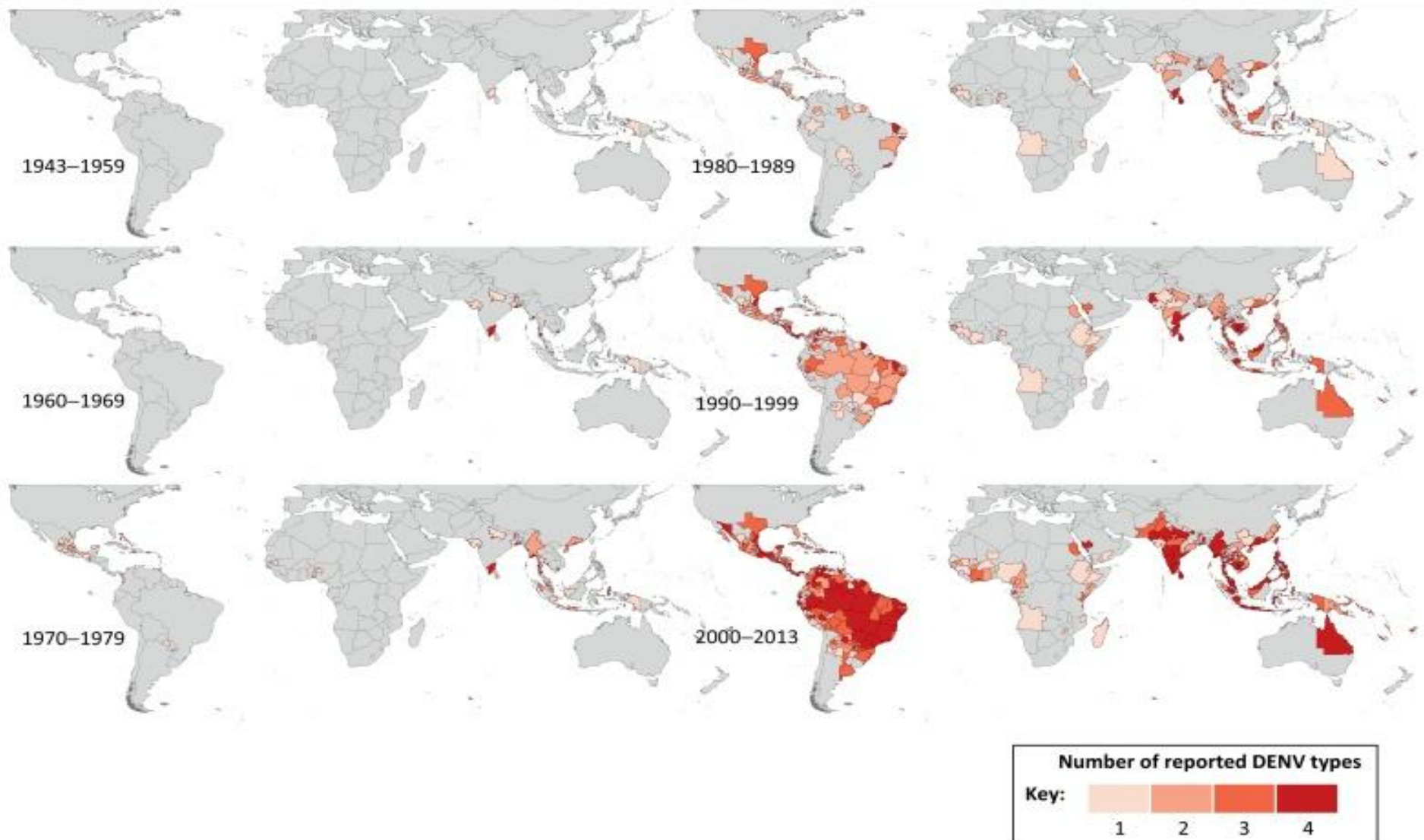
Dengue-3



Dengue-4



Co-circulação dos vírus dengue



Dengue nas Américas



Distribution of Dengue virus serotypes in the Americas, 1990 – 2014

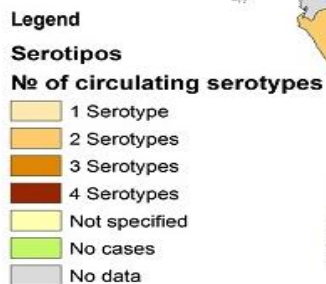
Updated January 19, 2015

1990

2000

2010

2014



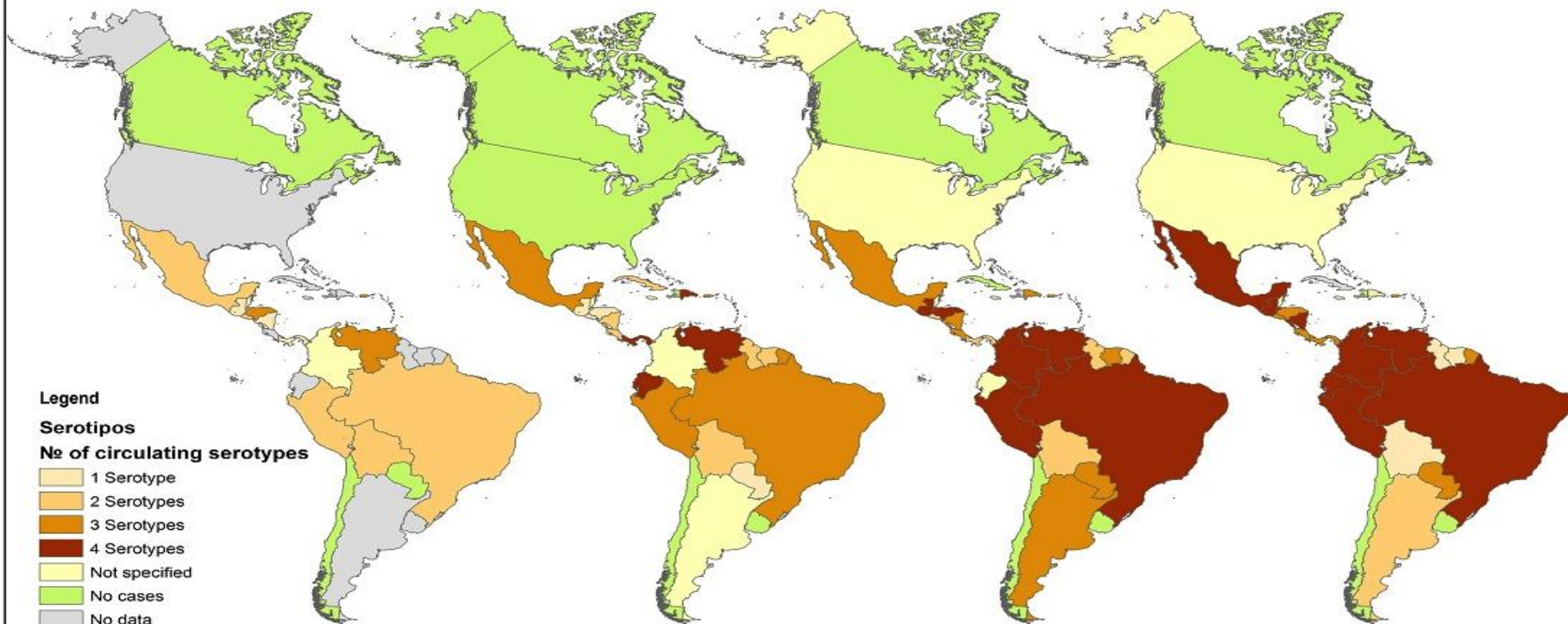
Data Sources:
Dengue report from countries.
Dengue Regional Program,
PAHO-WHO

Map Production:
PAHO-WHO AD CHA IR ARO

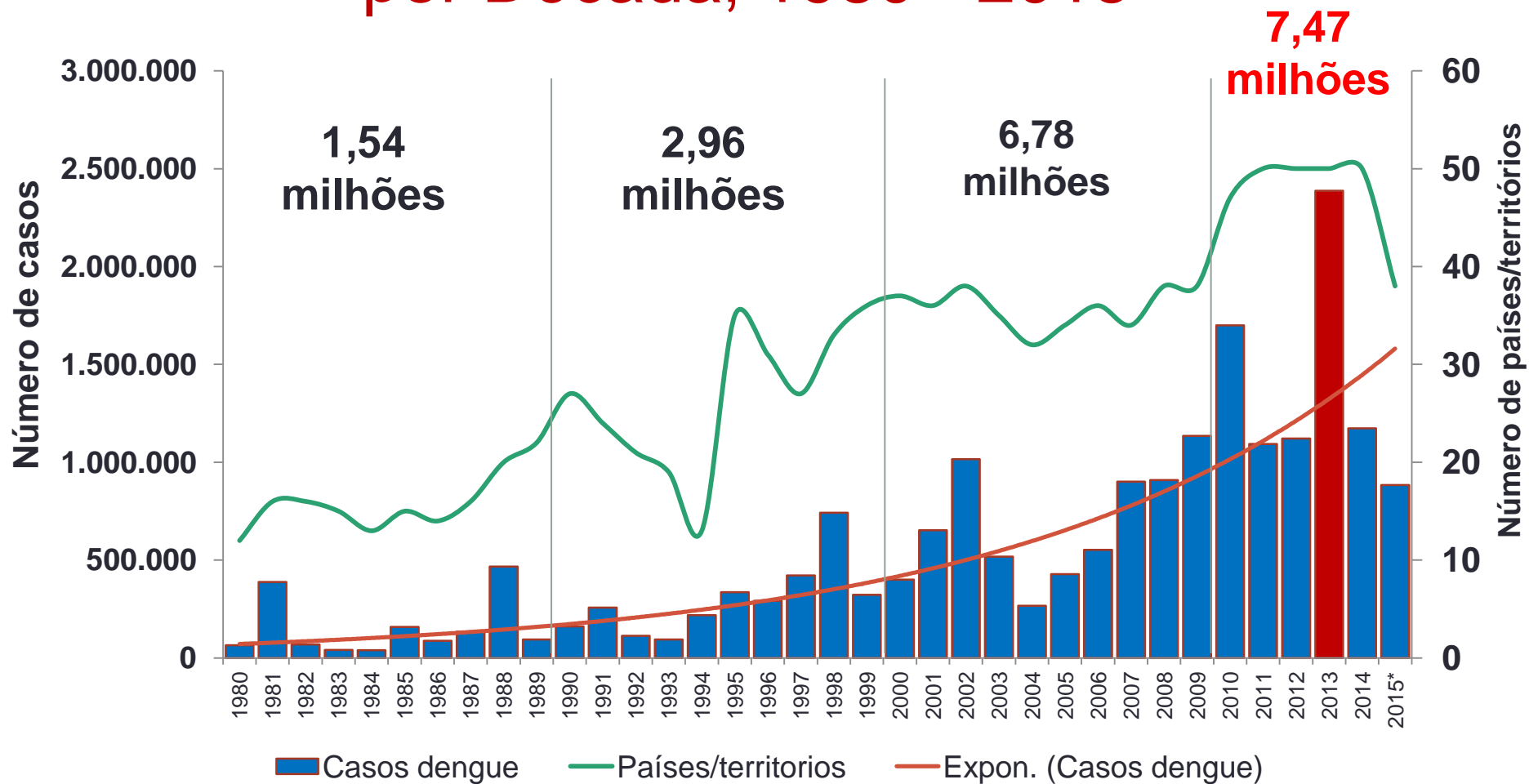


0 1,700 3,400 6,800 Km

Coordinate System: Sphere Azimuthal Equidistant AMRO
Projection: Azimuthal Equidistant
Datum: Sphere
False Easting: 0.0000
False Northing: 0.0000
Central Meridian: -80.0000
Latitude Of Origin: 10.0000
Units: Meter



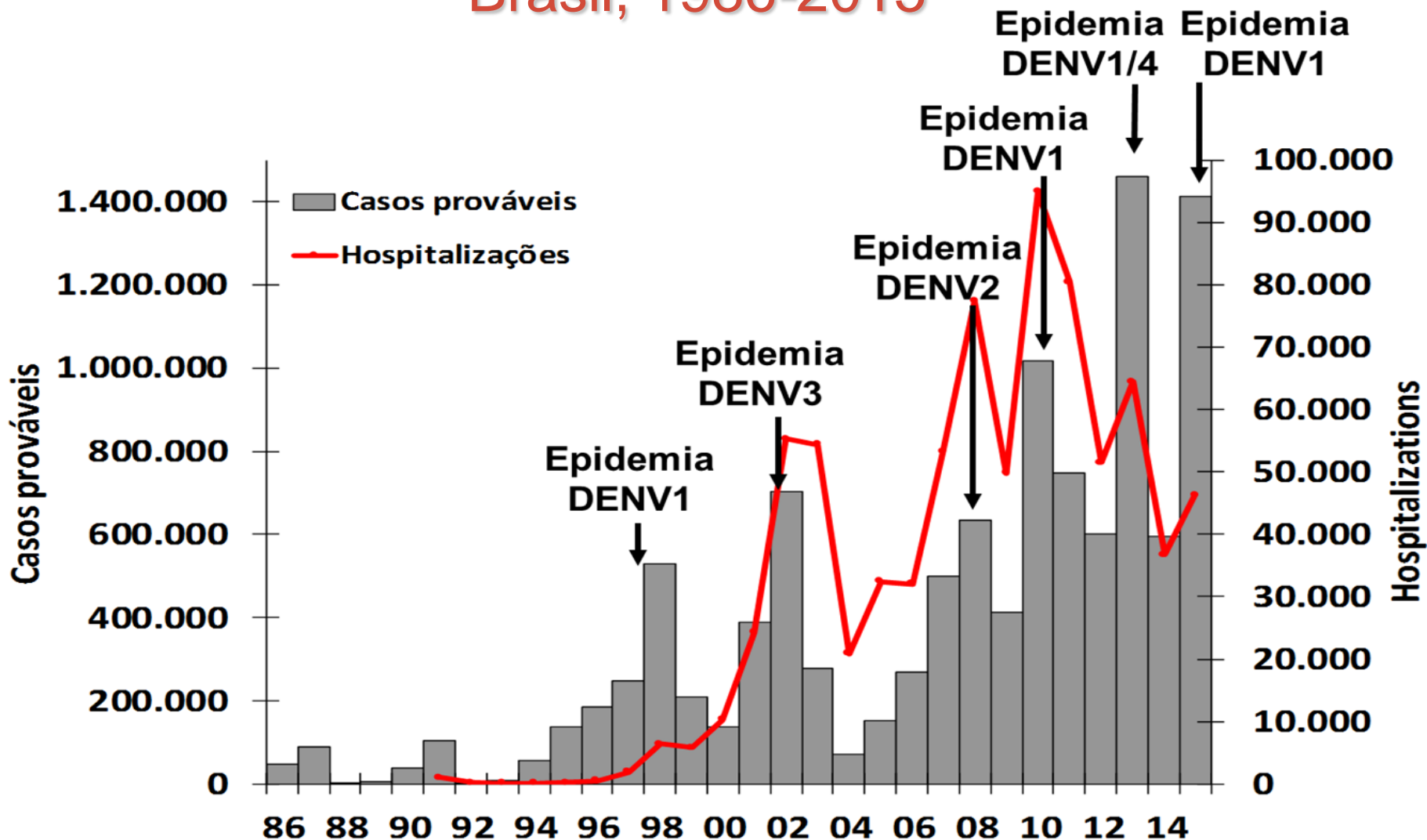
Número de Casos de Dengue nas Américas por Década, 1980 - 2015



Fonte: Programa Regional de Dengue de la OPS/OMS

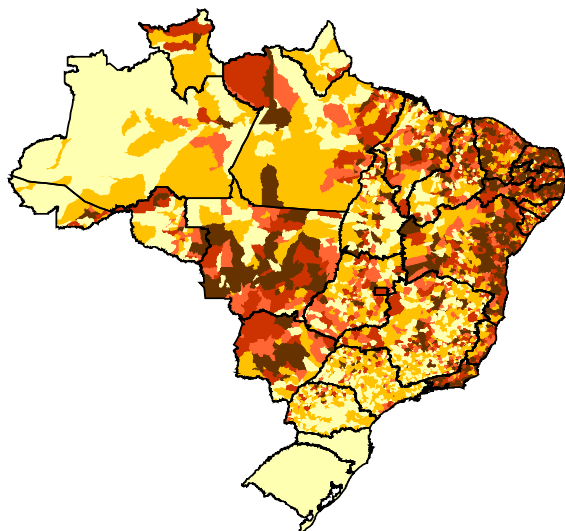
* Hasta SE 17 del 2015

Casos Prováveis e Hospitalizações por Dengue, Brasil, 1986-2015*

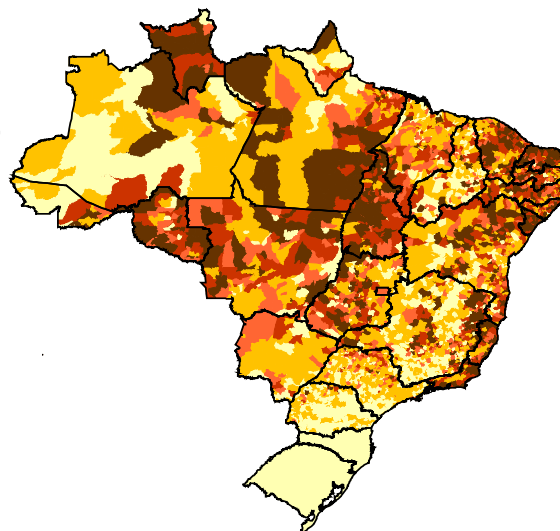


*Dados preliminares – Agosto / 2015; Preparado por Siqueira Jr, JB

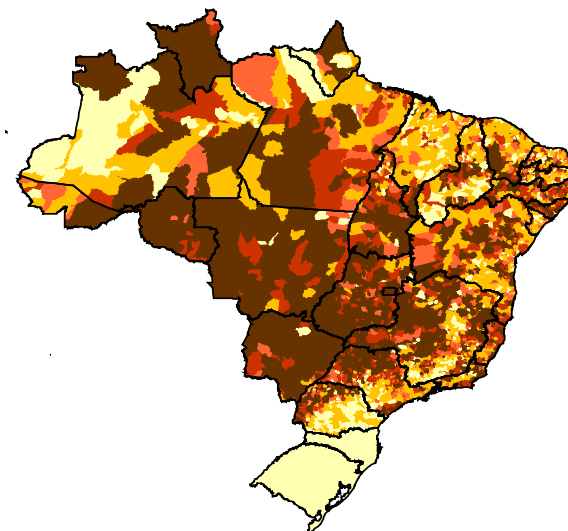
Incidência de dengue por município de residência, Brasil, 2002, 2008, 2010, 2013 e 2015



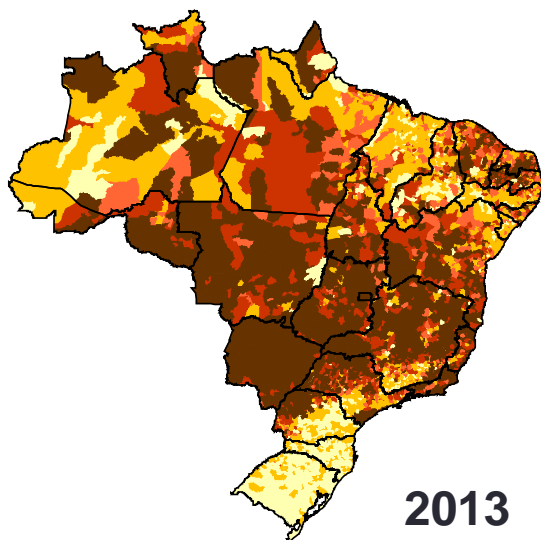
2002



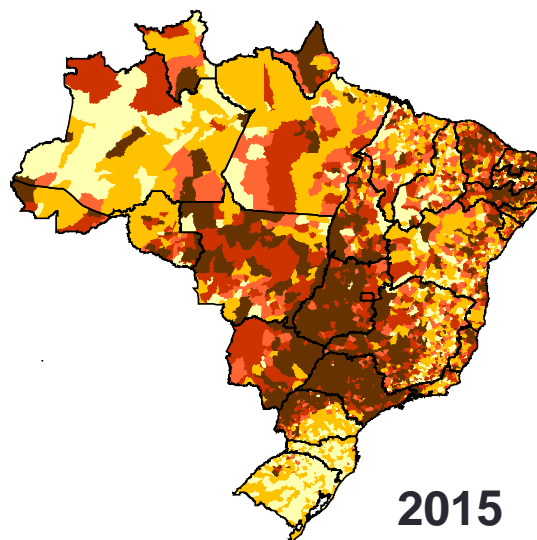
2008



2010

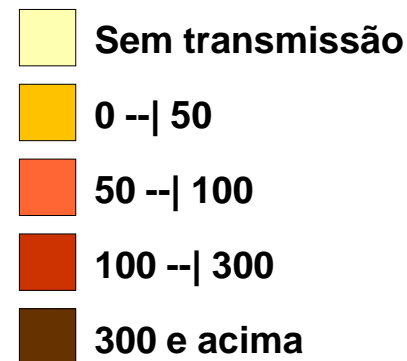


2013

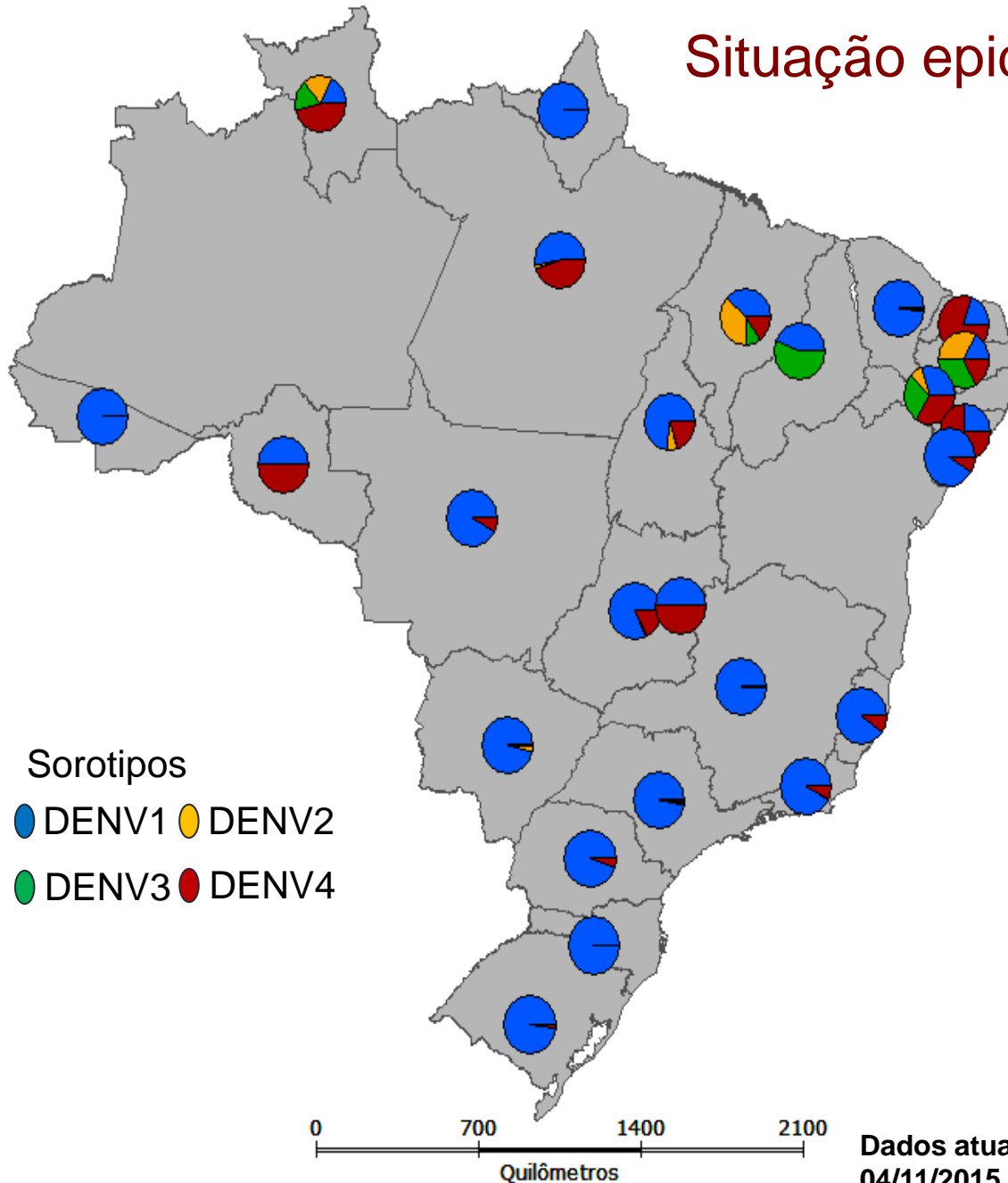


2015

Incidência (100.000 Hab.)



Situação epidemiológica dengue, 2015

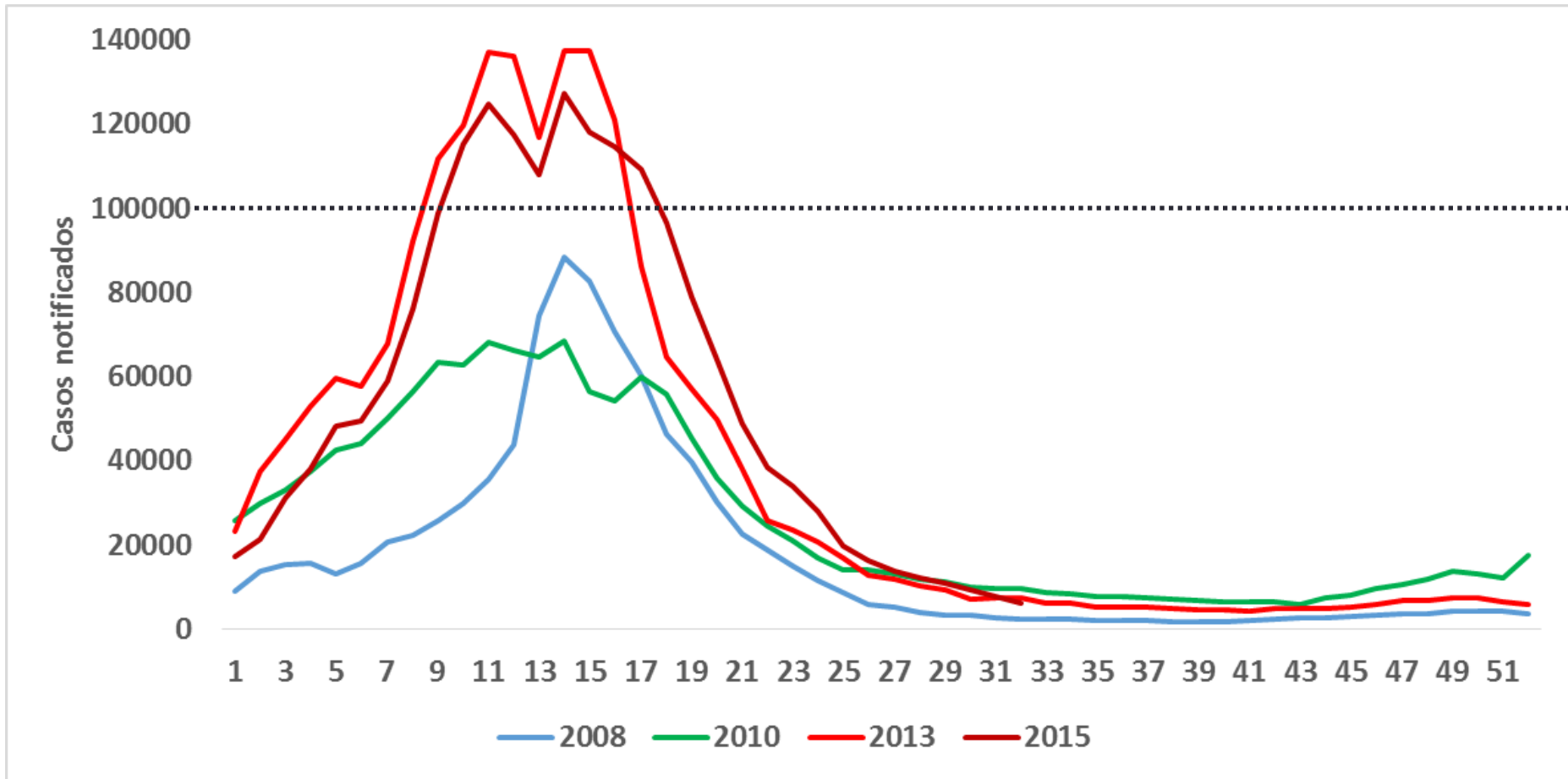


Em 2015 foram enviadas 21.890 amostras, sendo 8.587 positivas, com positividade global de 39,2%. Por tipo do sorotipo viral:

- **DENV1 (93,7%),**
- **DENV4 (5,2%),**
- **DENV2 (0,8%) e**
- **DENV3 (0,4%)**

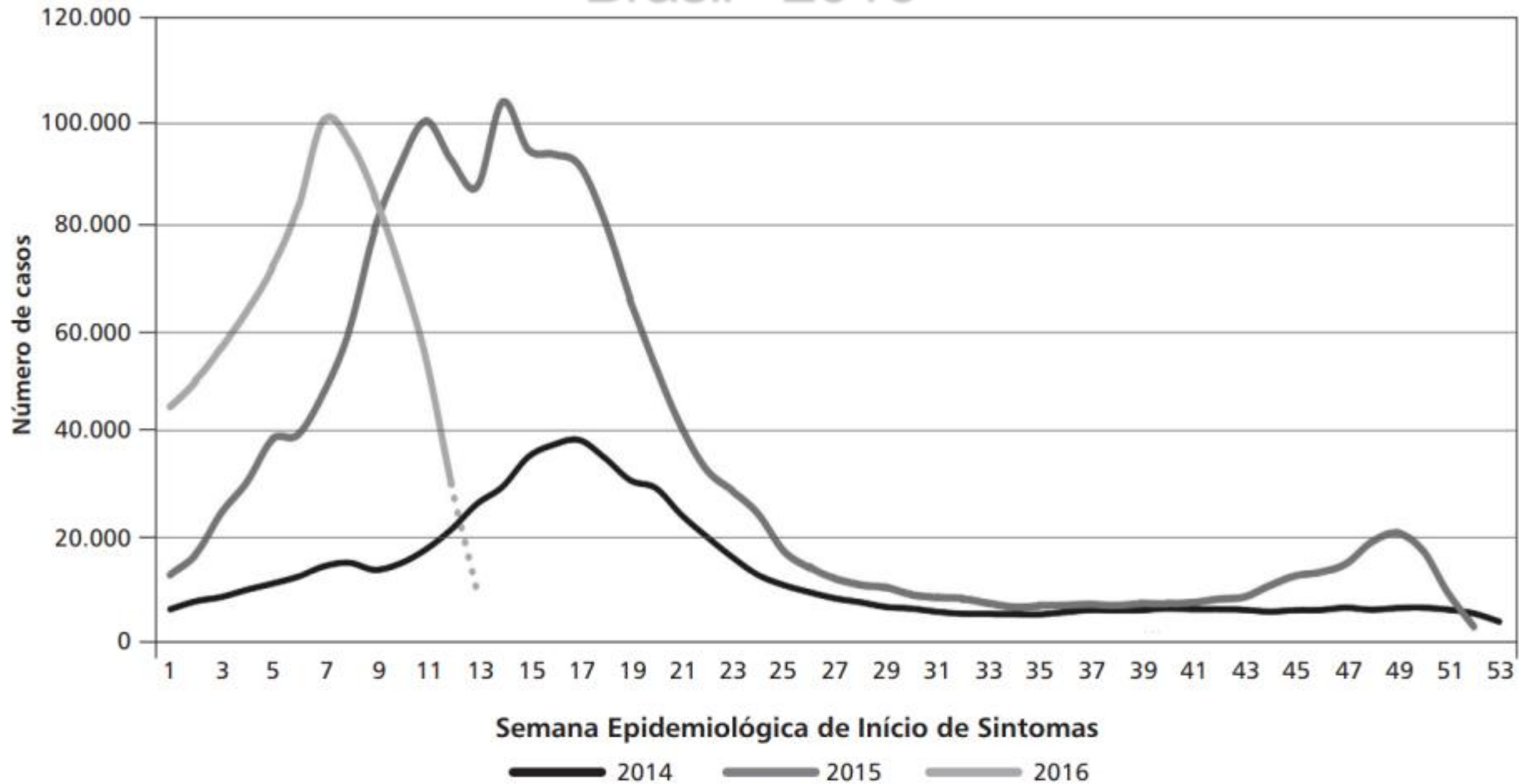
Dados atualizados em 04/11/2015.

Casos notificados de dengue por semana epidemiológica de sintomas, Brasil, 2008, 2010, 2013 e 2015



Fonte: Sinan/SVS/MS

Casos notificados – Ministério da Saúde Brasil - 2016



Fonte: Sinan *Online* (atualizado em *13/07/2015; ^b04/01/2016; ^c04/04/2016).
Dados sujeitos a alteração.

Figura 1 – Casos prováveis e taxa de incidência de dengue, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2014^a, 2015^b e 2016^c

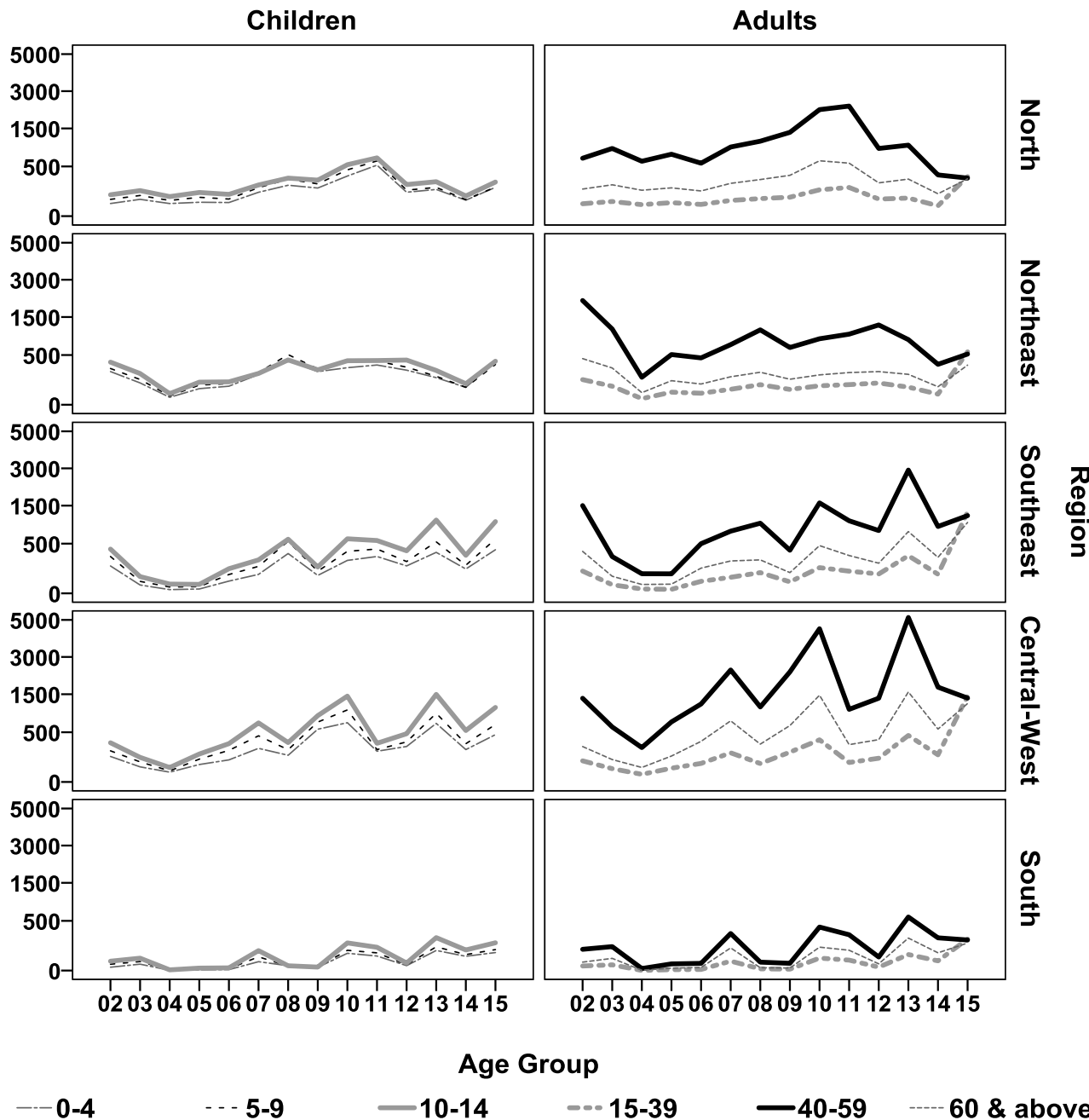
Situação epidemiológica dengue, 2016

Tabela 2 – Municípios com as maiores taxas de incidência de casos prováveis de dengue, segundo estrato populacional, até a Semana Epidemiológica 13, Brasil, 2016

Número de habitantes	Município/ Unidade da Federação	Incidência (/100 mil hab.)			Casos acumulados (SE 1 a 13)	Incidência acumulada (/100 mil hab.)
		Janeiro	Fevereiro	Março		
População < 100 mil hab.	Guamaré/RN	1.216,4	12.929,7	2.610,5	2.452	16.756,6
	Campanário/RN	4.473,6	8.036,4	1.553,7	525	14.063,8
	Cruzeta/RN	6.700,1	5.352,8	514,5	1.026	12.567,4
	Assis Brasil/AC	1.662,2	5.105,4	697,5	503	7.465,1
	Parelhas/RN	637,7	5.041,2	321,2	1.289	6.000,1
População de 100 a 499 mil hab.	Itabuna/BA	1.341,0	2.751,7	156,1	9.334	4.248,9
	Coronel Fabriciano/MG	2.575,8	1.794,0	384,0	5.199	4.753,9
	Ibirité/MG	737,3	1.784,1	1.250,3	6.558	3.771,7
	Presidente Prudente/SP	1.311,0	1.518,1	1.027,5	8.569	3.856,6
	Sabará/MG	398,1	1.508,4	1.306,7	4.318	3.213,2
População de 500 a 999 mil hab.	Contagem/MG	420,2	1.394,8	940,1	17.874	2.755,1
	Ribeirão Preto/SP	1.289,8	1.231,2	617,4	20.912	3.138,4
	Juiz de Fora/MG	451,7	627,4	99,6	6.545	1.178,7
	Aparecida de Goiânia/GO	361,7	521,9	111,3	5.193	995,0
	Natal/RN	80,6	427,7	194,3	6.112	702,6
População > 1 milhão hab.	Belo Horizonte/MG	485,4	1.547,4	1.153,0	79.728	3.185,9
	Goiânia/GO	483,4	221,8	58,2	10.922	763,4
	São Gonçalo/RJ	203,2	155,2	31,5	4.047	389,9
	Brasília/DF	72,4	145,2	86,1	8.852	303,7
	Campinas/SP	75,0	128,3	181,8	4.483	385,1

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

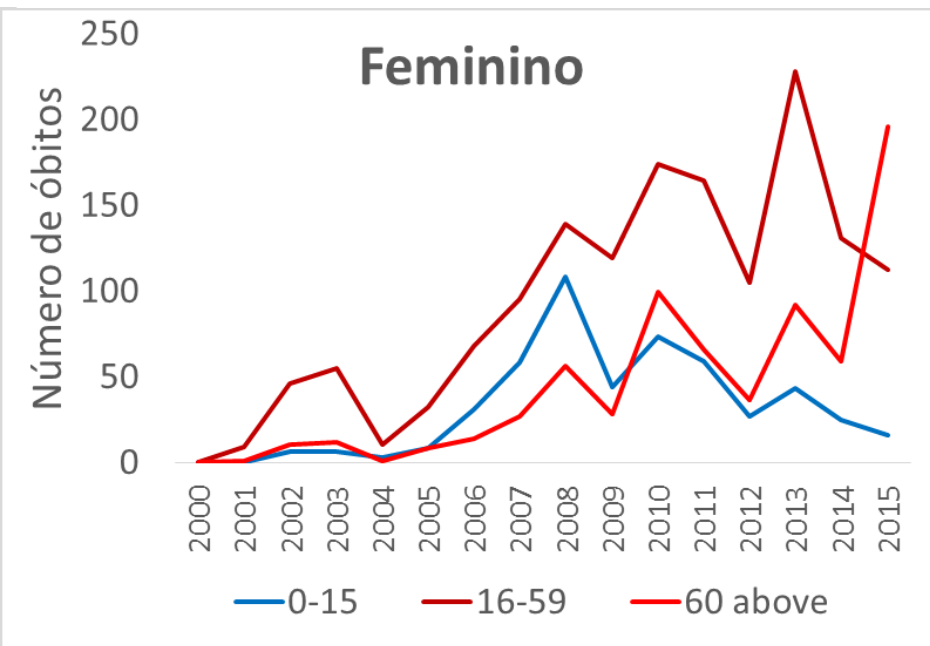
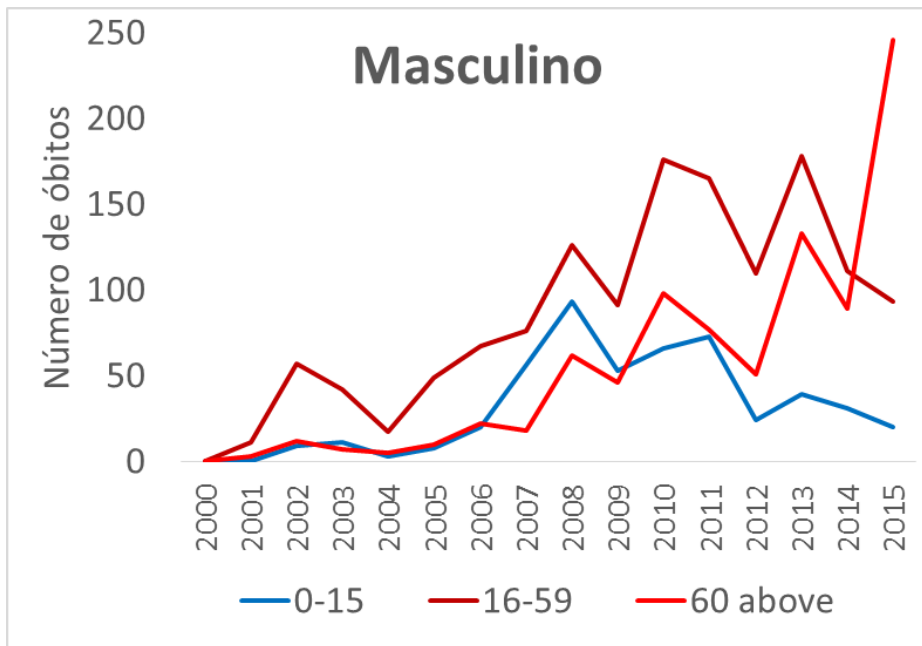
Dados sujeitos a alteração.



Incidência de dengue por faixa etária, Brasil, 2000 – 2015*

Fonte: Sinan/SVS/MS
 *Dados preliminares para 2015

Óbitos por dengue de acordo com a faixa etária e sexo, Brasil, 2000 – 2015*

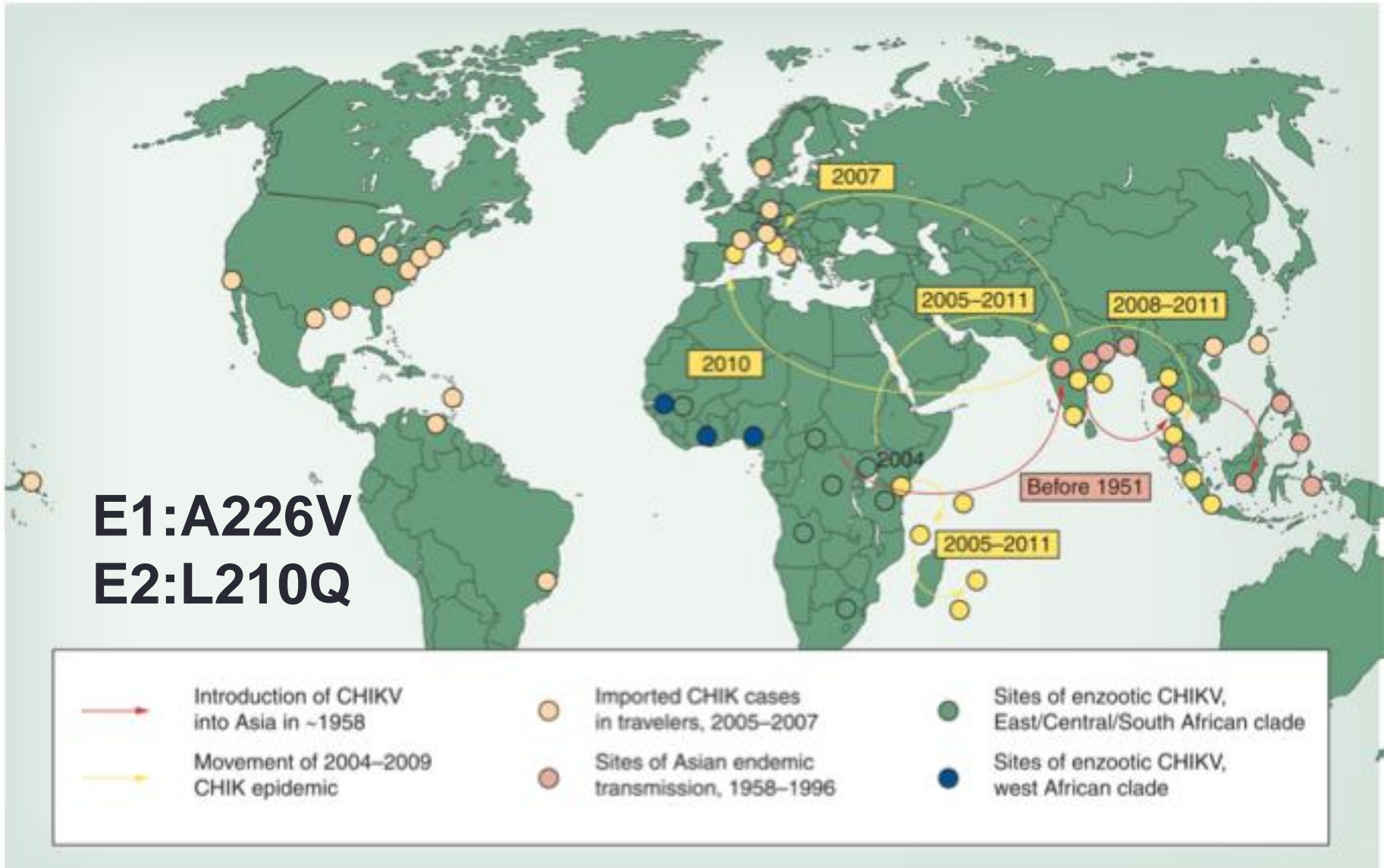


*Dados preliminares, agosto 2015, sujeitos à alteração. Fonte: Sinan/SVS
208 óbitos ainda em investigação em 2015.


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)
- 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
 - Intra-parto a partir de uma mãe virêmica
 - Acidentes ocupacionais percutâneos
 - Exposição laboratorial
 - 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

Transmissão por transplante de córnea

- Epidemia na Ilha Reunion, Oceano Índico 2005-2006
 - $\frac{1}{3}$ da população da ilha acometida (≈ 700.000 habitantes)
- Início de “screening” de doadores de órgãos e tecidos em Maio 2005 a Abril 2006
 - 12 de 69 doadores de córnea assintomáticos estavam virêmicos ou IgM-positivos para CHIKV (idade: 4 – 90 anos)
 - Viremia ou presença de IgM anti-CHIKV não tinha correlação com a *causa mortis* (causa dos óbitos: doença cardiovascular e acidentes automobilísticos)
 - 4 de 12 córneas destes doadores estavam infectadas com CHIKV (qRT-PCR)
 - Inoculação de CHIKV intraocular em modelos animais (camundongos) produziram infecção sistêmica
- Coleta e transplante de córneas suspensas durante a epidemia

Chikungunya

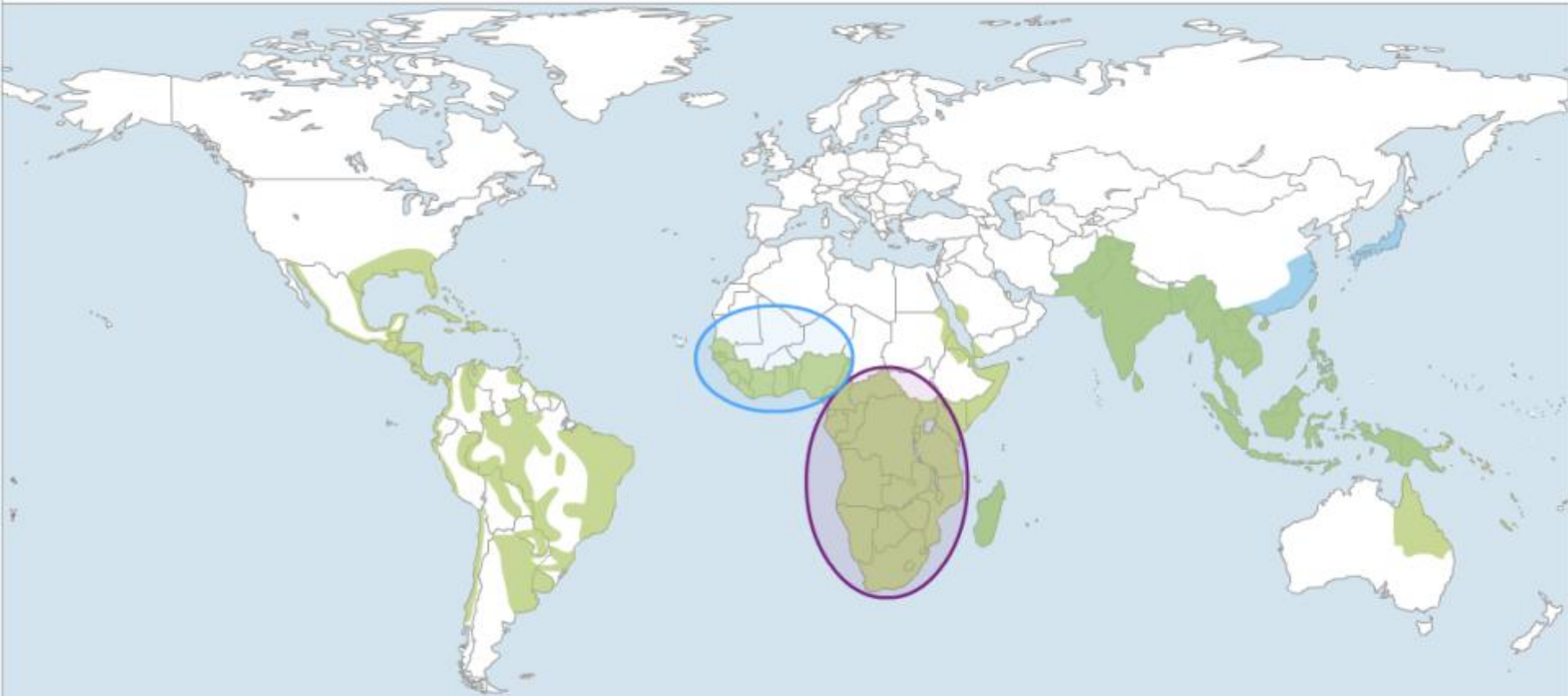
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*



Chikungunya

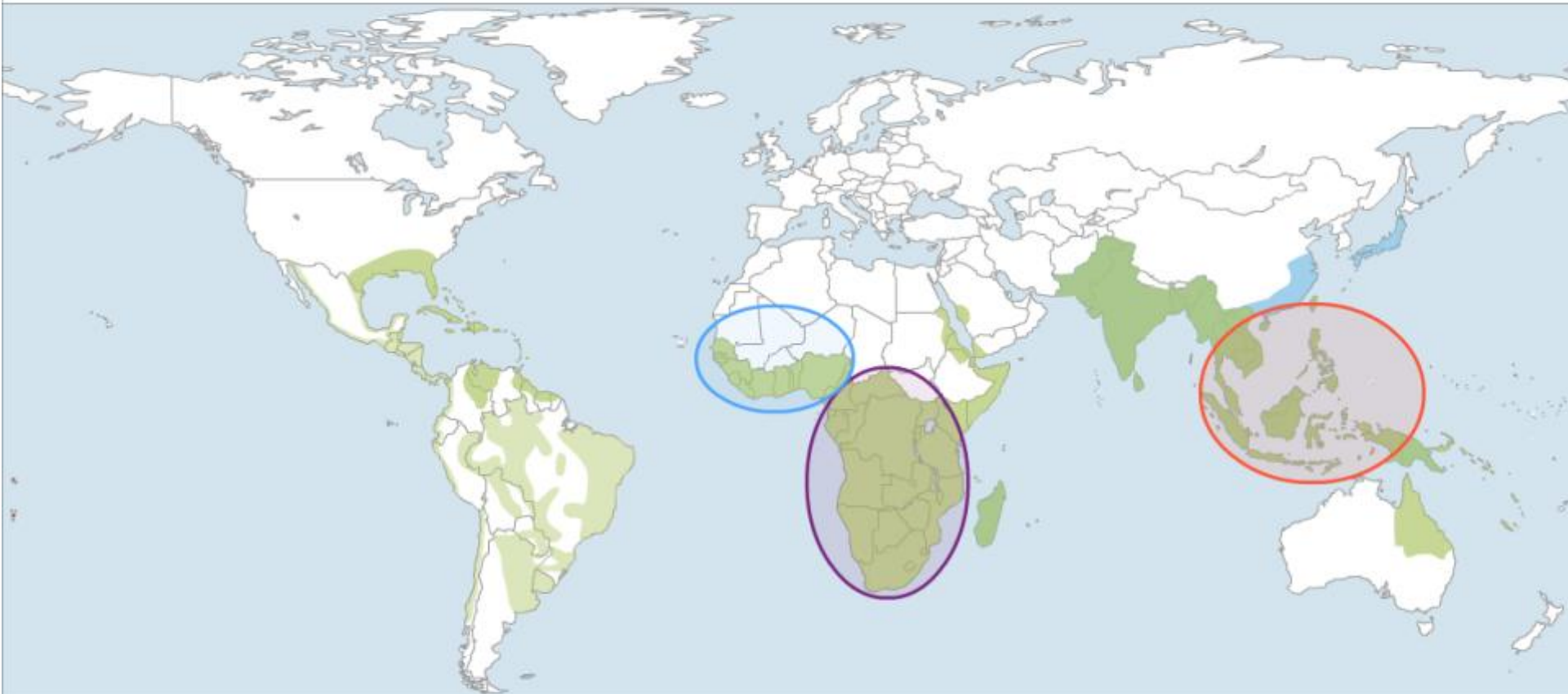
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

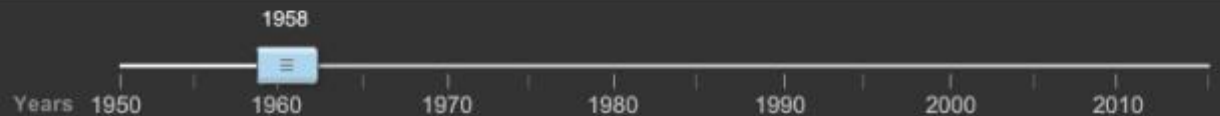
Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*



Chikungunya

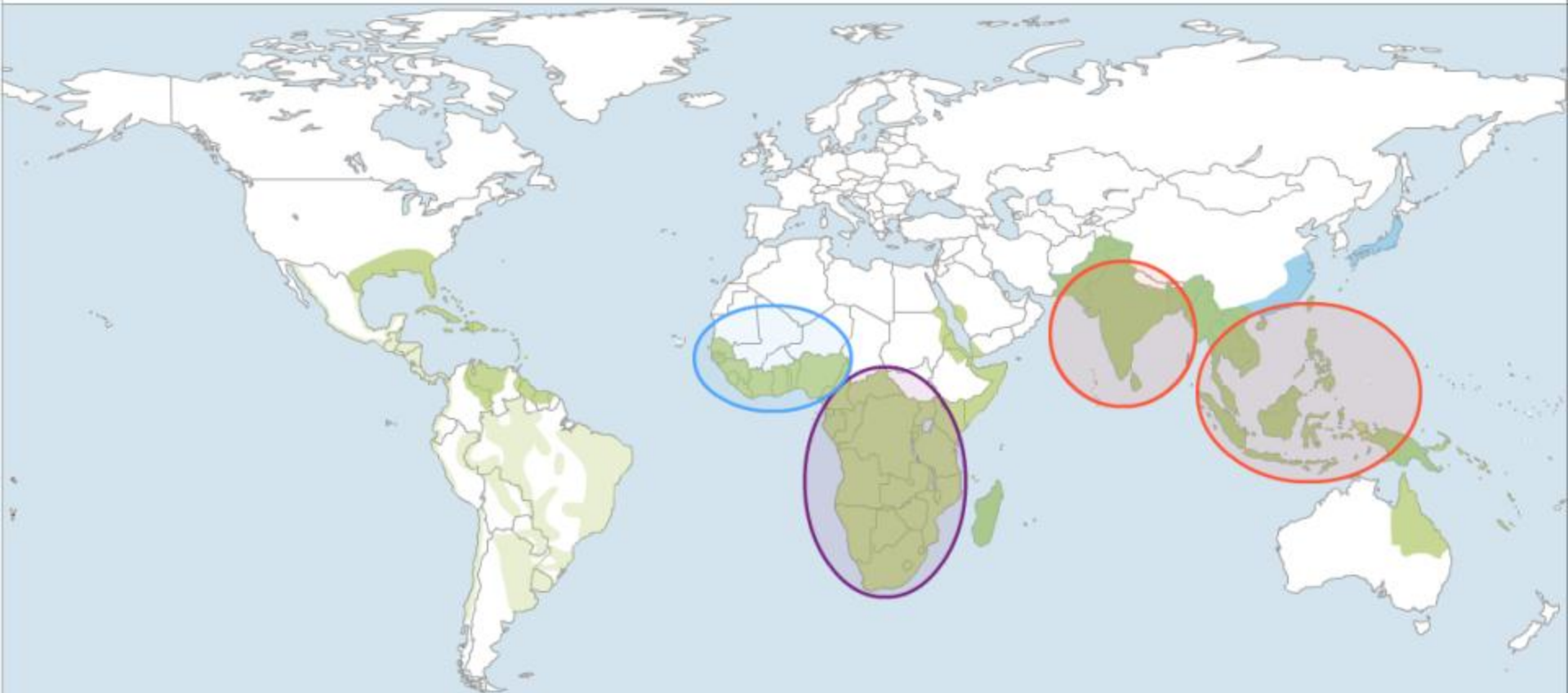
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*



Chikungunya

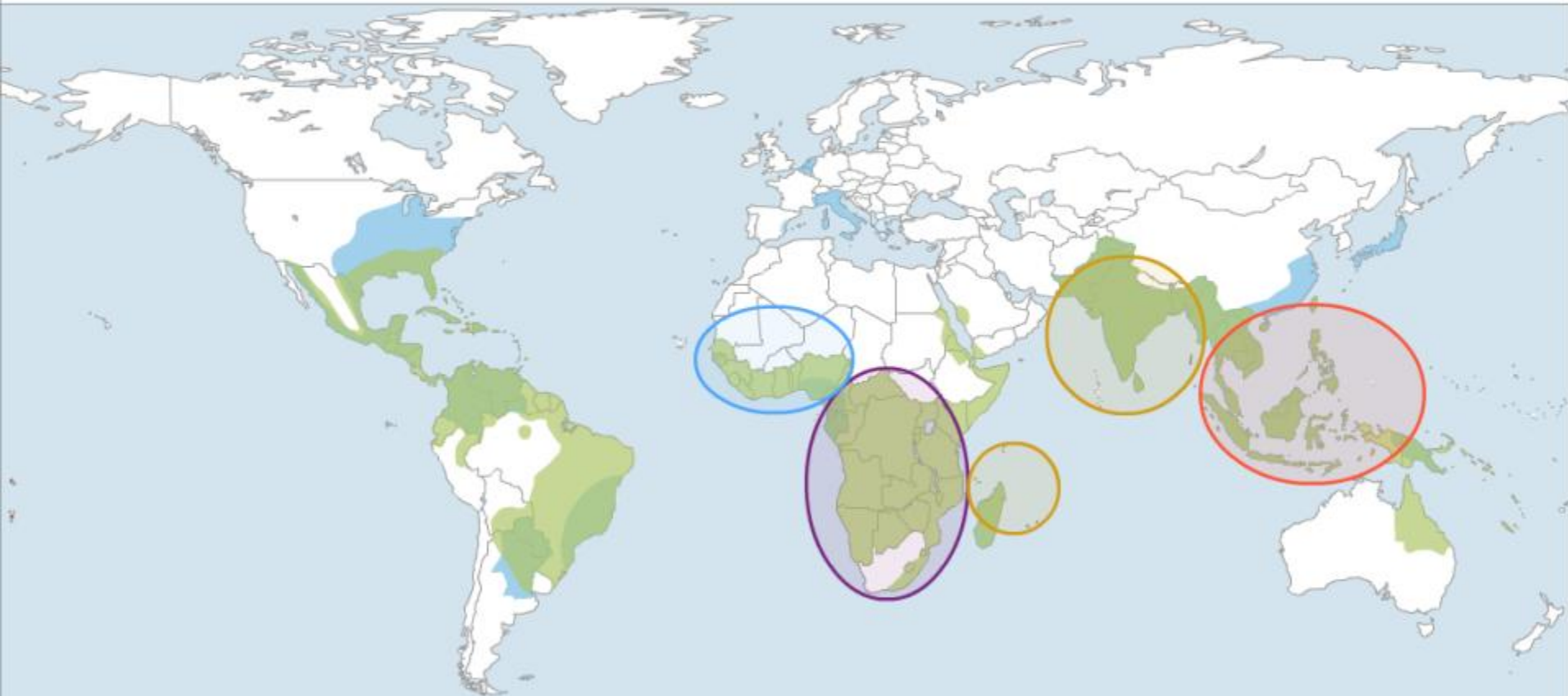
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Years 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

2005

Chikungunya

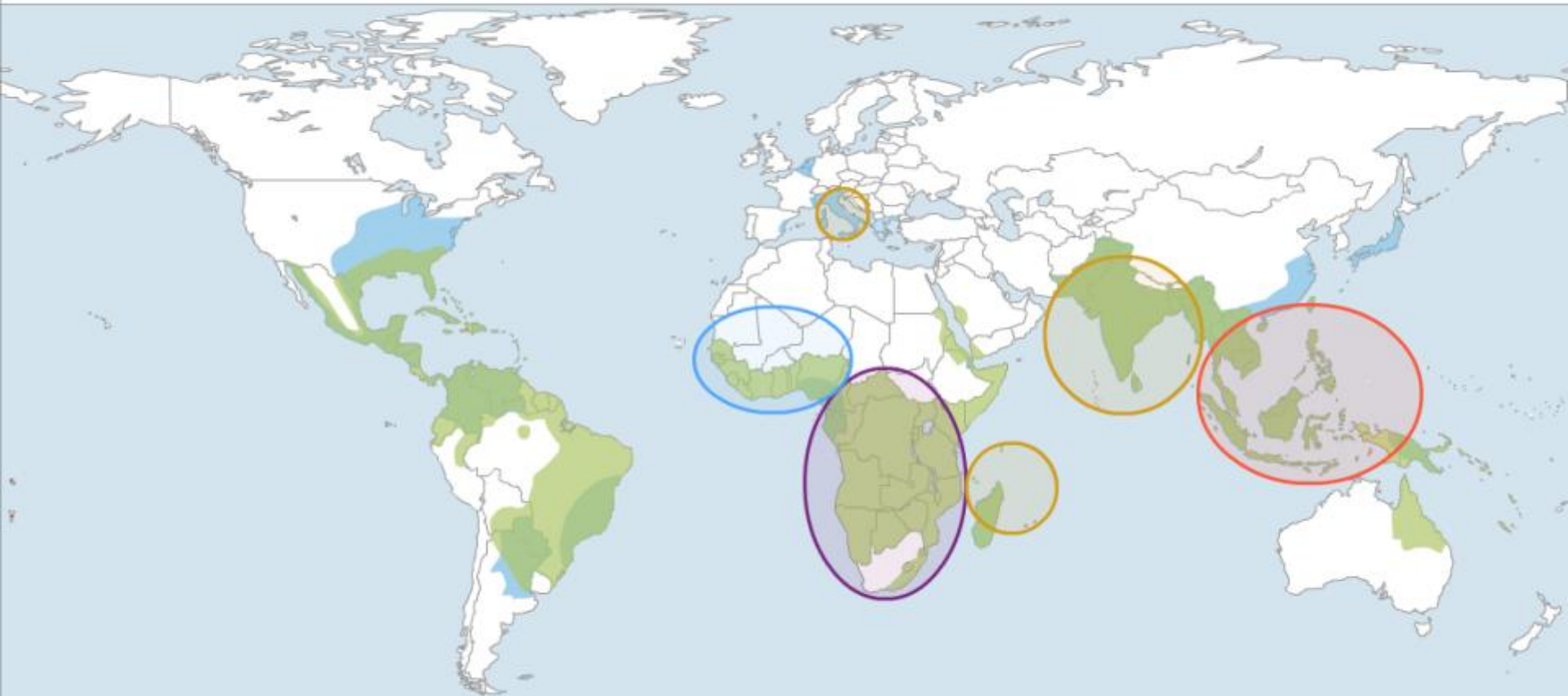
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*



Chikungunya

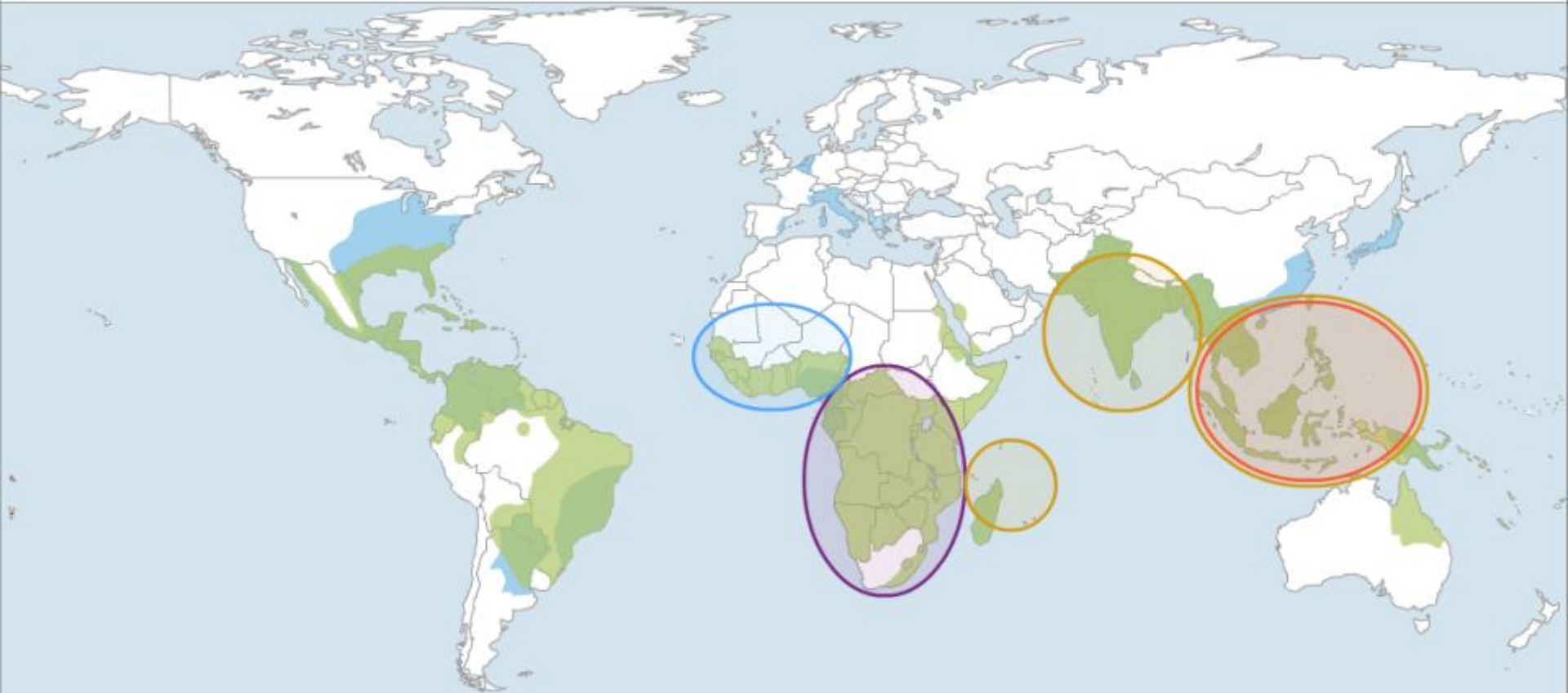
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Years 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

2008

Chikungunya

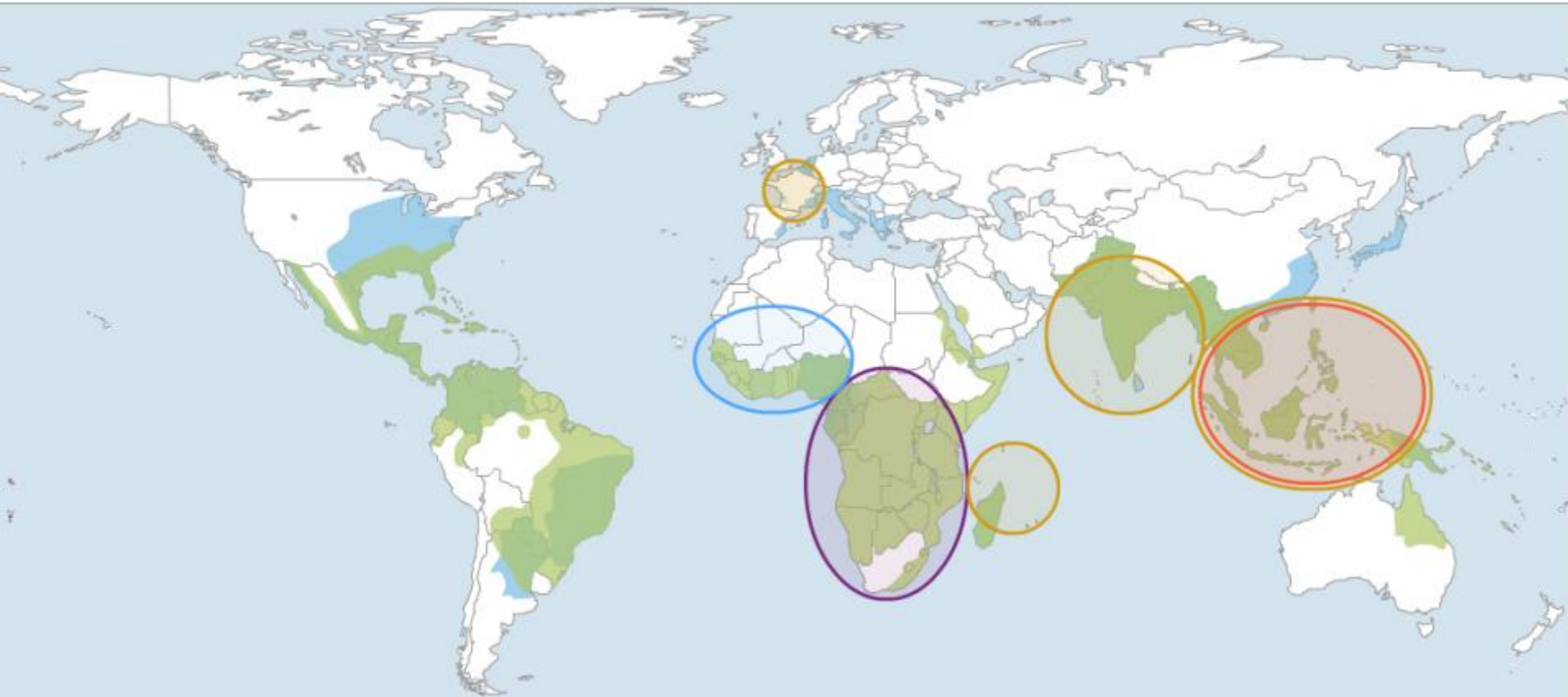
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Years 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

2010



Chikungunya

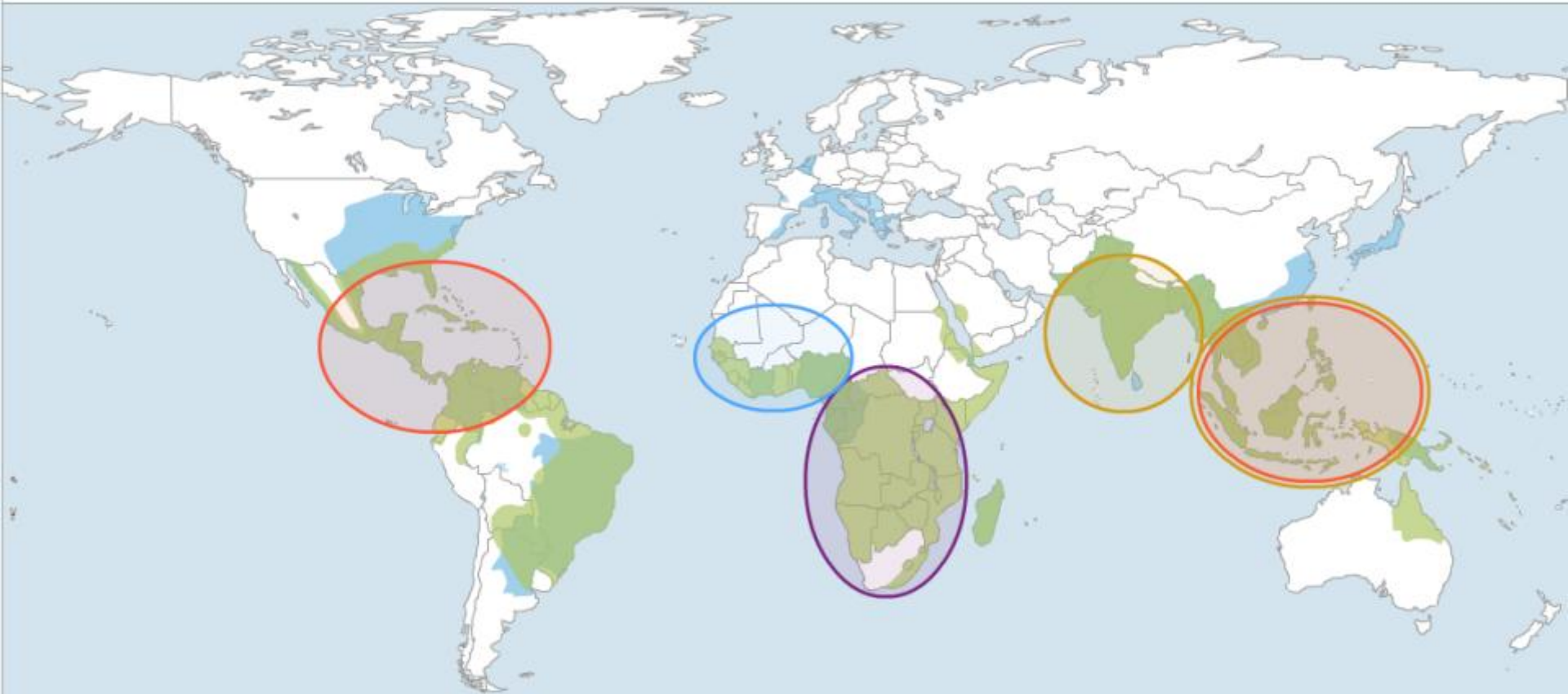
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Years 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

2013



Chikungunya

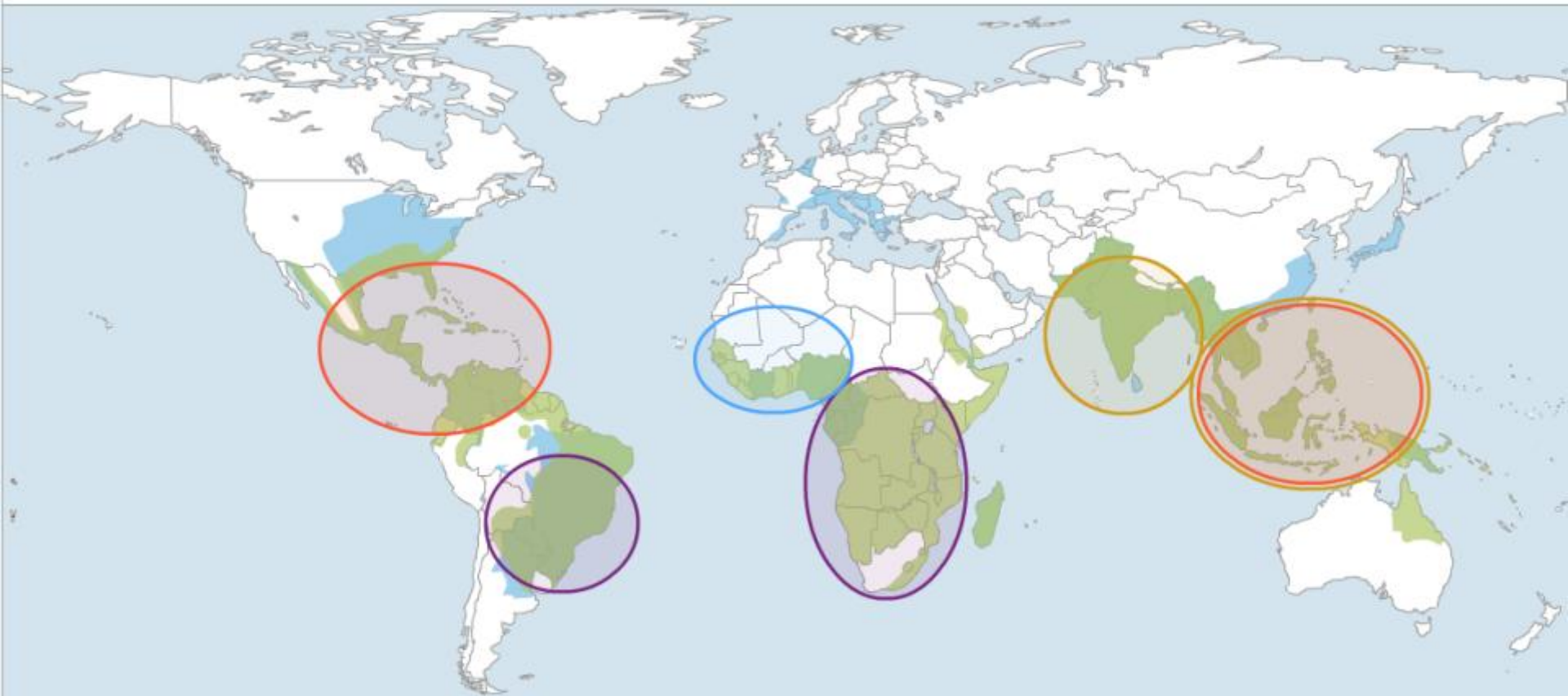
Spread of Vectors and Disease

Vector types

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Chikungunya virus strain lineages and outbreaks

- West African enzootic strain
- Eastern, central, southern African enzootic strain
- Asian urban strain
- Indian Ocean lineage urban strain



Choose a vector

- Areas infested with *Aedes aegypti*
- Areas infested with *Aedes albopictus*

Years 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

2014



Chikungunya nas Américas



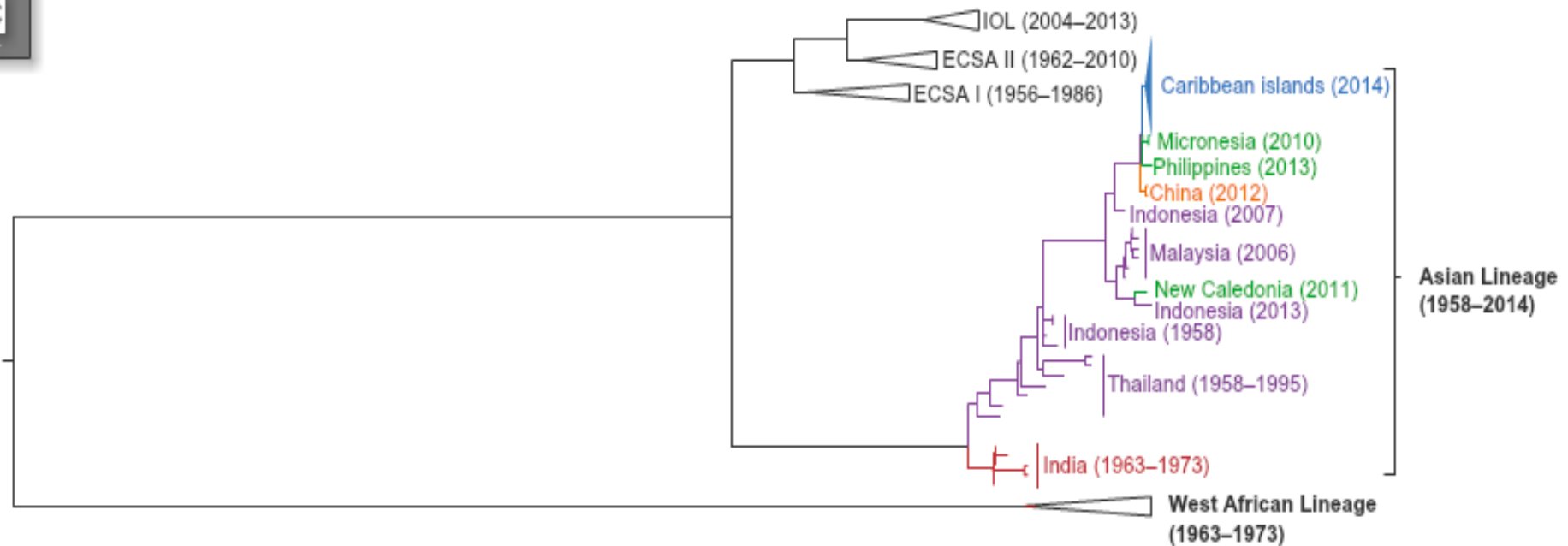
País	Número de casos (2016)
Estados Unidos	325.127
Brasil	203.657
México	125.235
Colômbia	49.529
Canadá	35.871
Venezuela	31.292
Perú	31.161

Chikungunya: epidemiologia

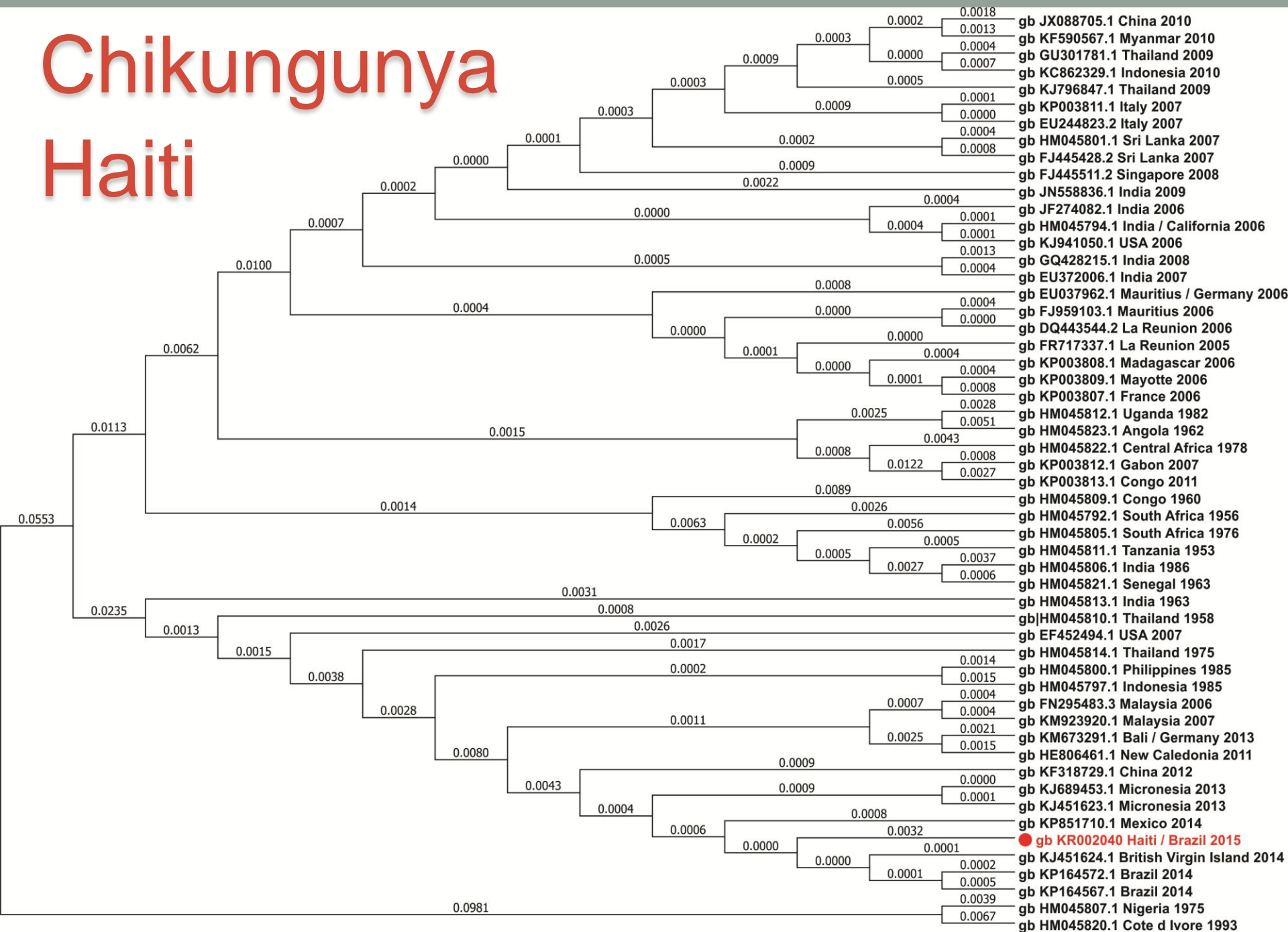


- Southeast Asia
 - India
 - China
 - Caribbean islands
 - Southwestern Pacific islands
- ECSA: eastern, central, southern Africa lineage
IOL: Indian Ocean outbreak lineage

Amount of genetic change
0.03



Chikungunya Haiti



Chikungunya - Brasil

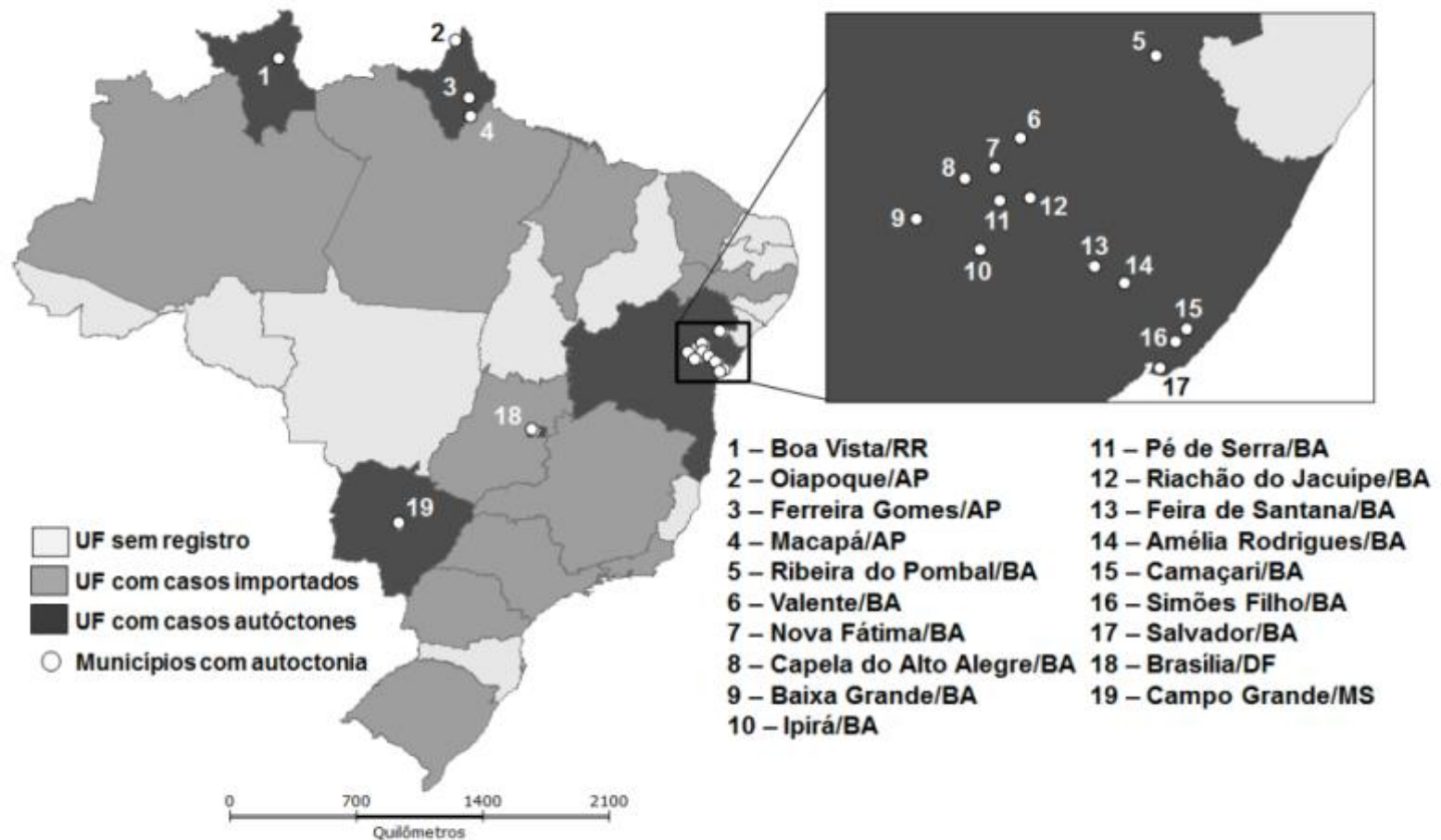
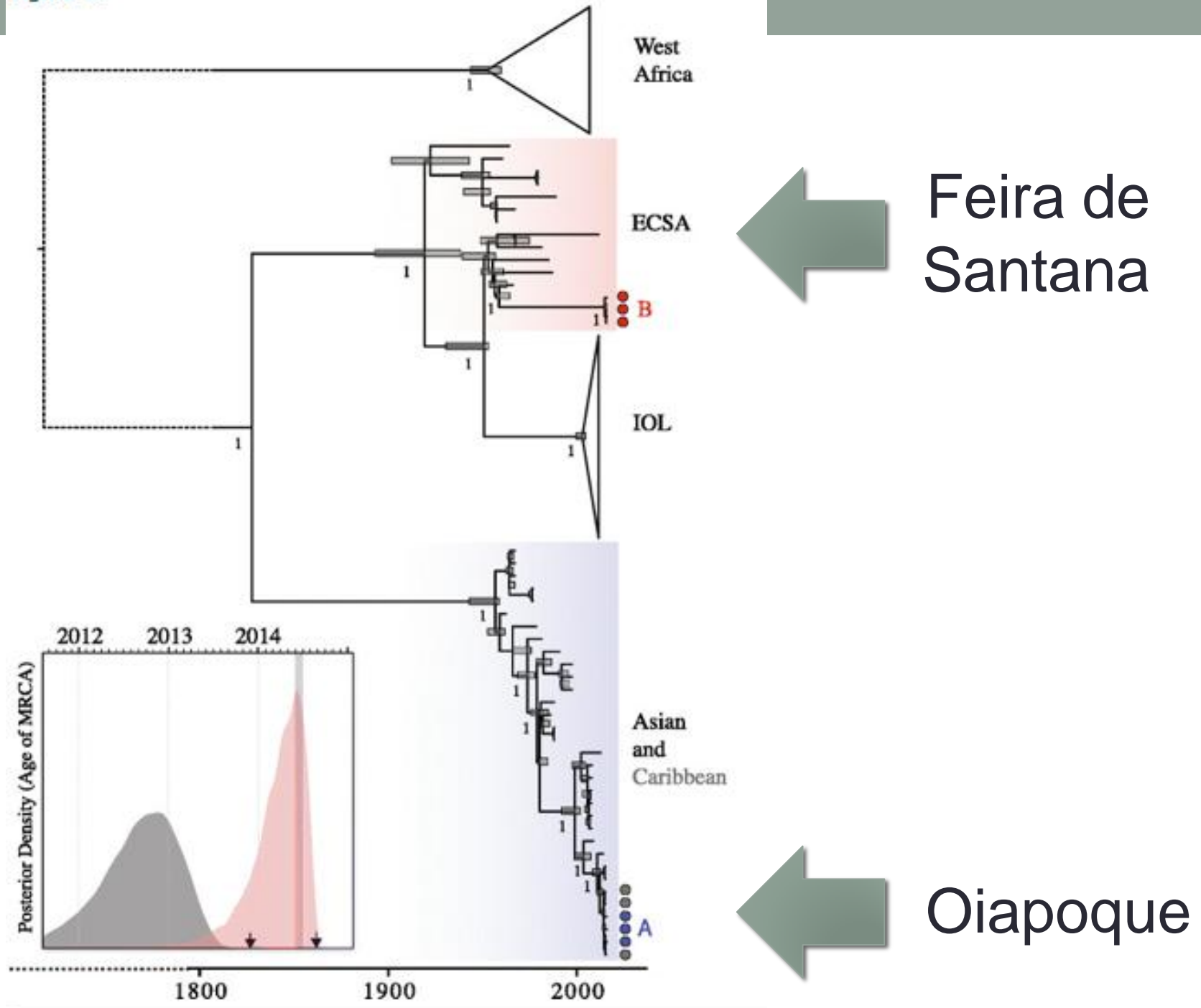
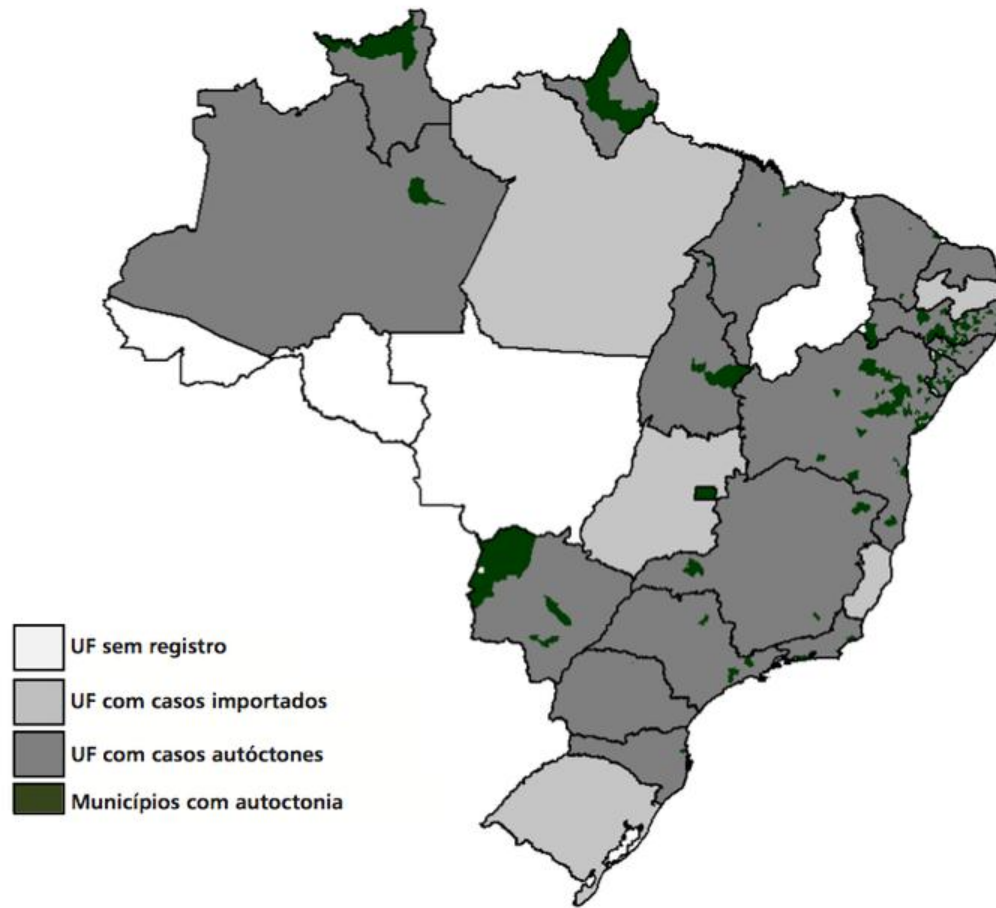


Figura 2 – Distribuição dos casos importados de febre de chikungunya, por Unidade da Federação, e dos casos autóctones, por municípios de residência, Brasil, 2014 e 2015

Figure 2.



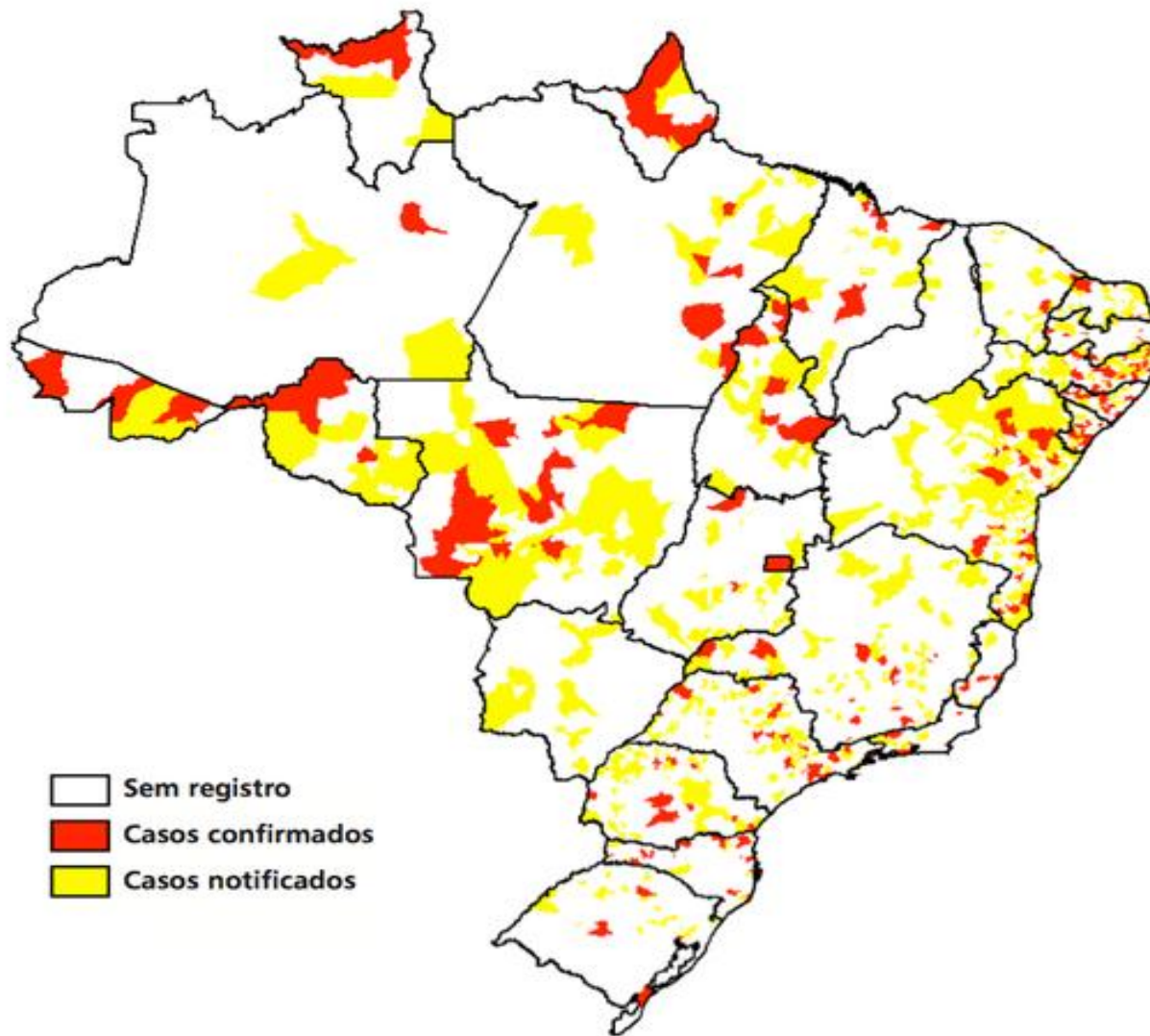
Chikungunya no Brasil, 2014-2015



Fonte: Sinan e Secretarias Estaduais de Saúde (atualizado em 25/02/2016).

Figura 2 – Distribuição dos casos importados e dos casos autóctones de febre de chikungunya, por município e Unidade da Federação de residência, Brasil, 2014 a 2016

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

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*
- Transmissão
 - Vetorial
 - Transfusão sanguínea
 - Perinatal
 - Sexual
- Doença
 - Período de incubação: 2 – 7 dias
 - Assintomática
 - Evidente clinicamente (18%) → Síndrome de Guillain-Barré






Zika - epidemiologia

Global status of Zika virus

MAP DATE 14 April 2016



-  Countries experiencing a first outbreak of Zika virus since 2015, with no previous evidence of circulation, and with ongoing transmission by mosquitos
-  Countries where there is evidence of Zika virus transmission prior to 2015, with or without ongoing transmission; or countries where an outbreak since 2015 is reported to be over

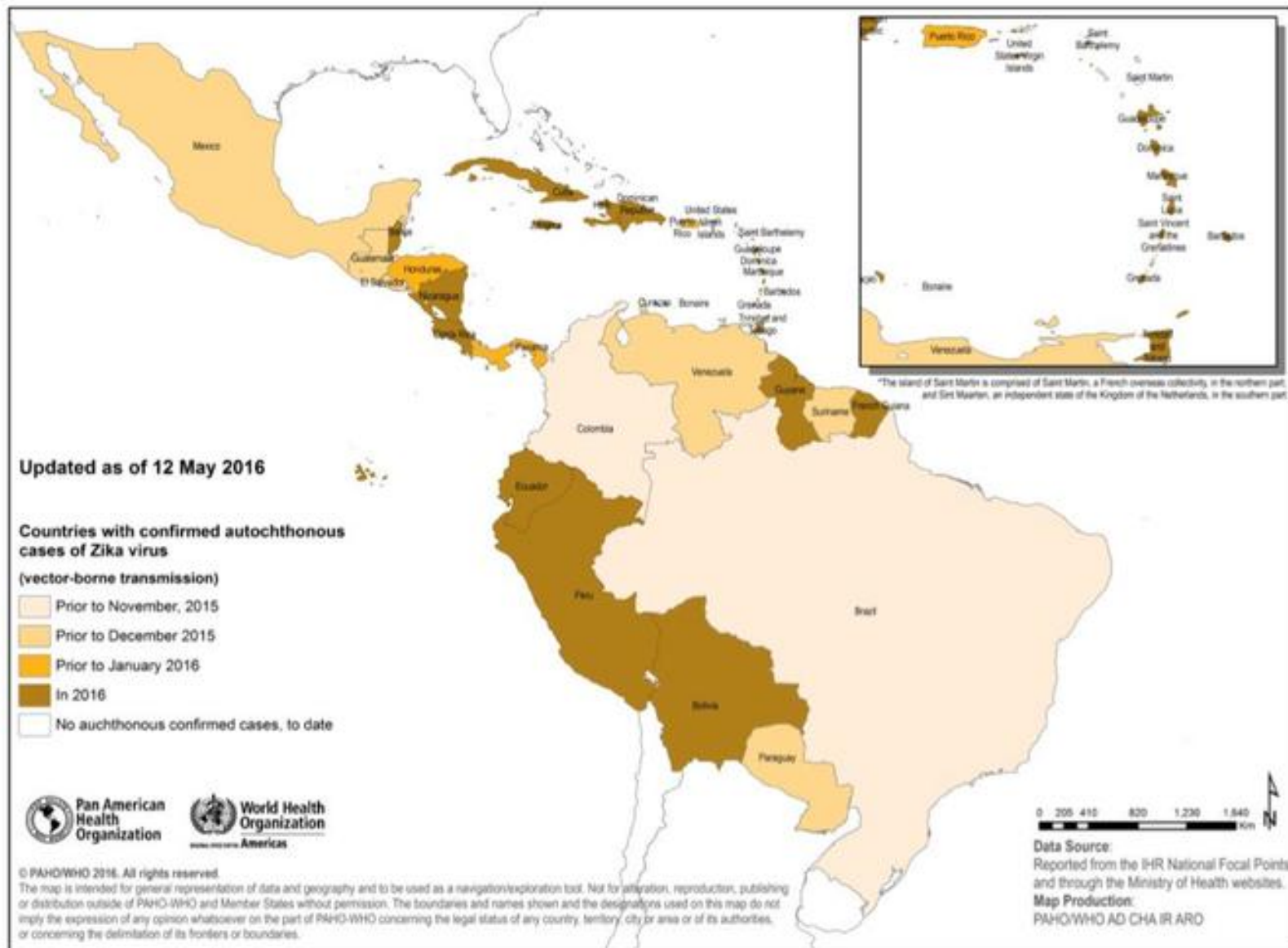
-  Disputed Areas
-  Disputed Borders



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the endorsement of any particular viewpoint or the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on this map represent approximate borders (lines for which there may not yet be full agreement).

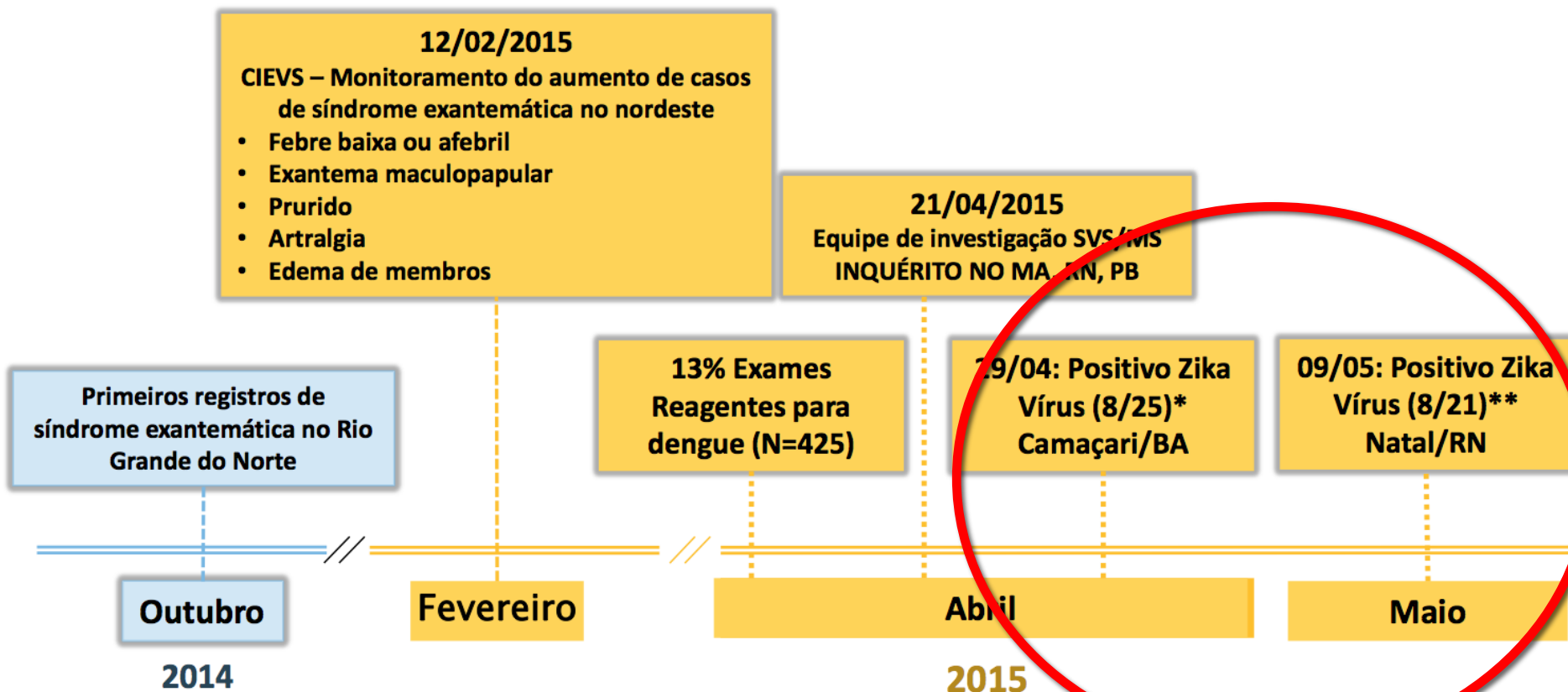
Zika - Americas, 2016

Figure 1. Countries and territories in the Americas with confirmed autochthonous (vector-borne) Zika virus cases, 2015-2016.



Zika - Brasil

ANTECEDENTES



*Universidade Federal da Bahia

** Fiocruz/PR



Ministério da Saúde



ZIKV – SPH2015



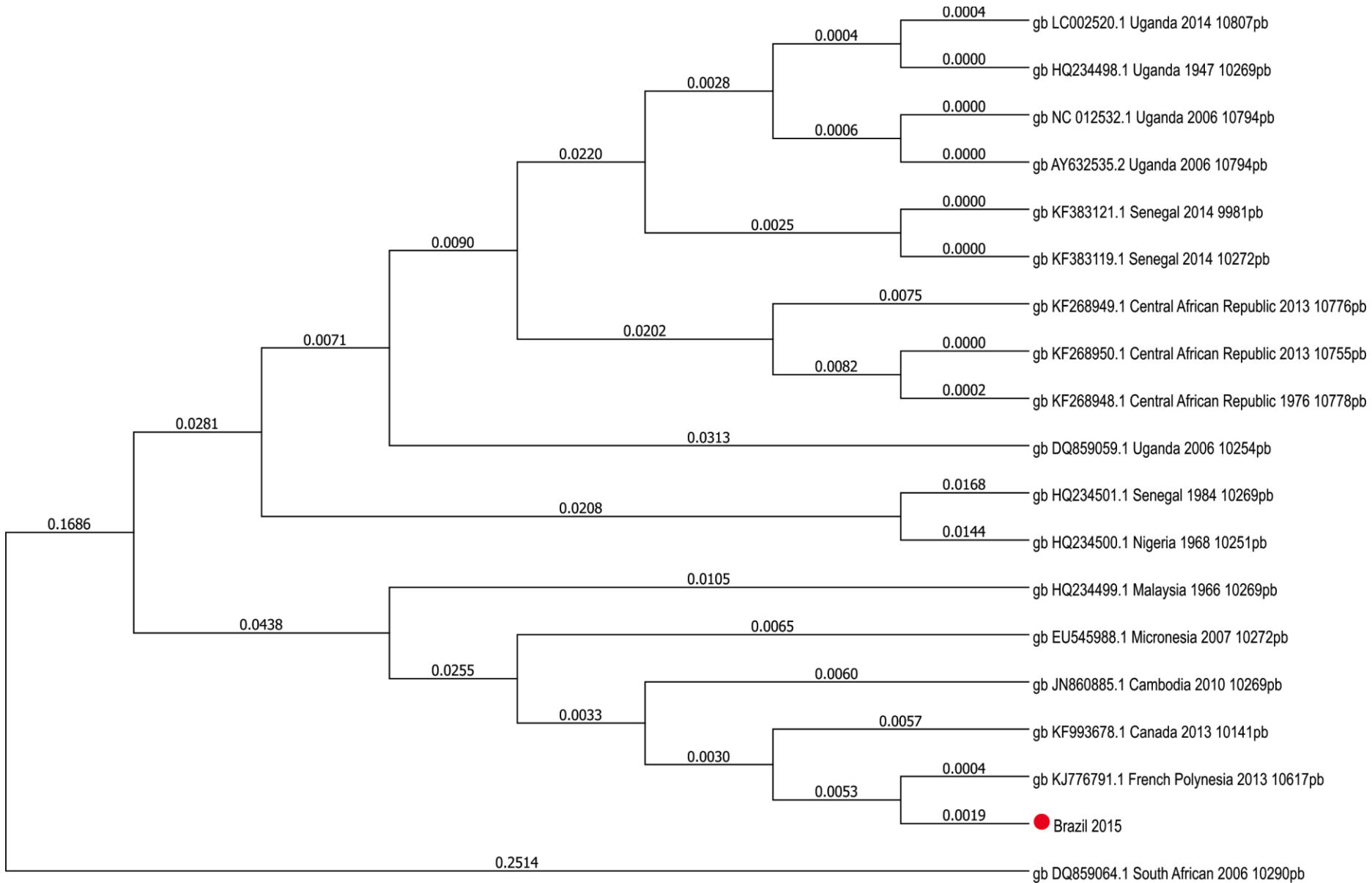
AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

genomeAnnouncements

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

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

ZIKV – SPH2015



Zika vírus no Brasil, 2015



Zika vírus no Brasil, 2016



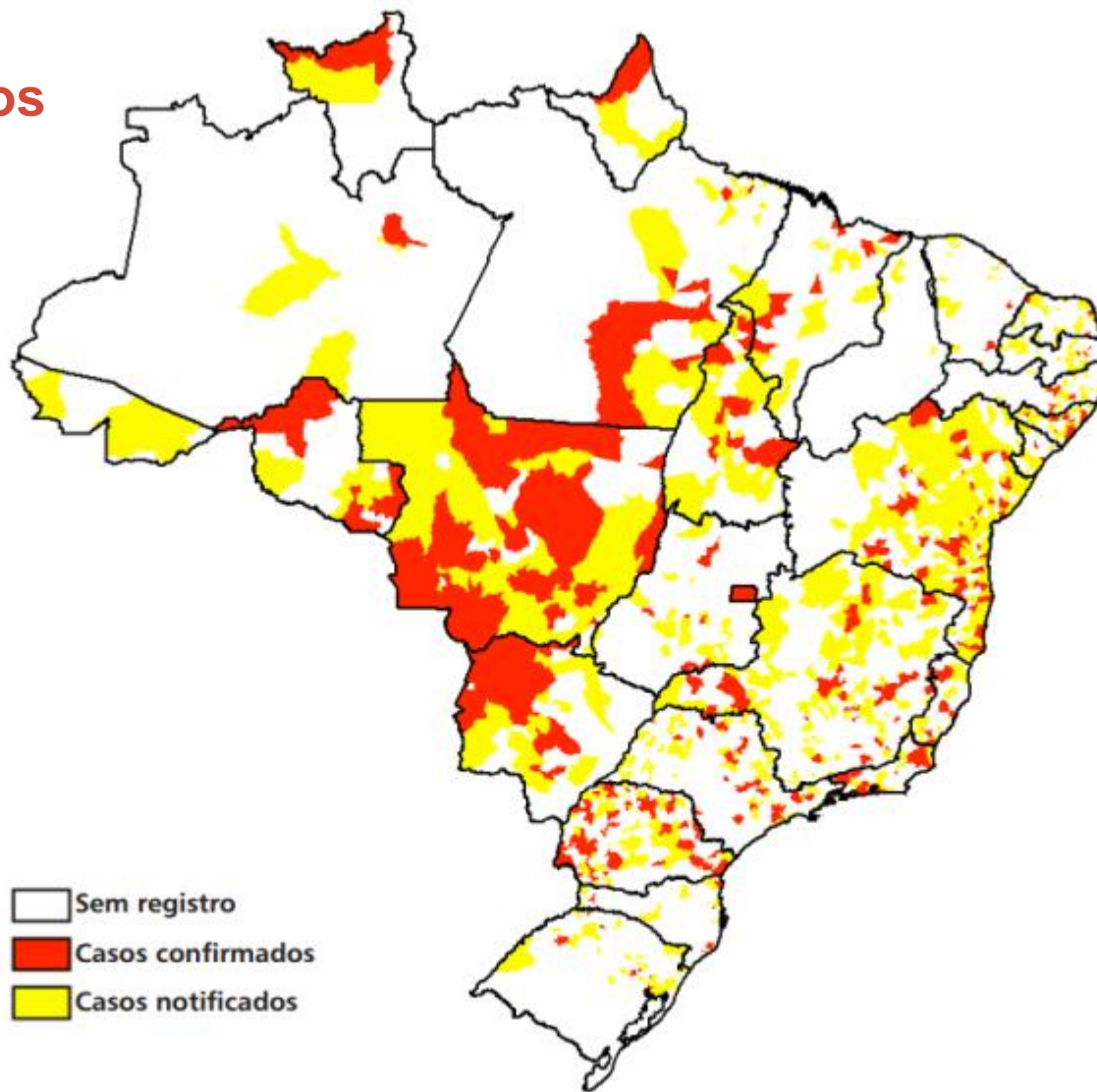
Legenda

■ UF com circulação confirmada de vírus Zika



Zika vírus - Brasil, 2016

Casos notificados

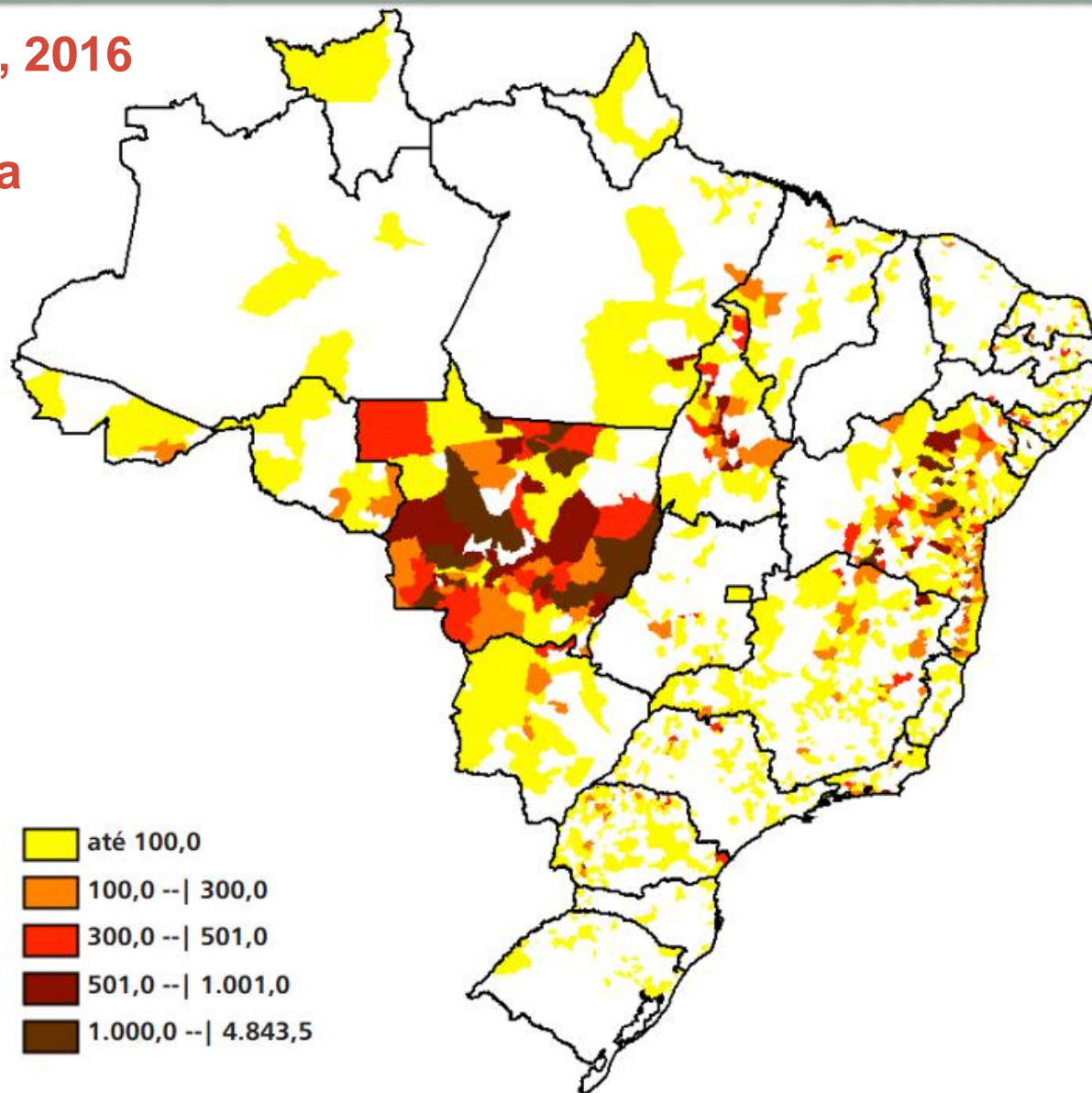


Fonte: Sinan-NET (atualizado em 07/04/2016).

Figura 5 – Distribuição dos casos suspeitos e confirmados de febre pelo vírus Zika por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 13, Brasil, 2016

Zika vírus - Brasil, 2016

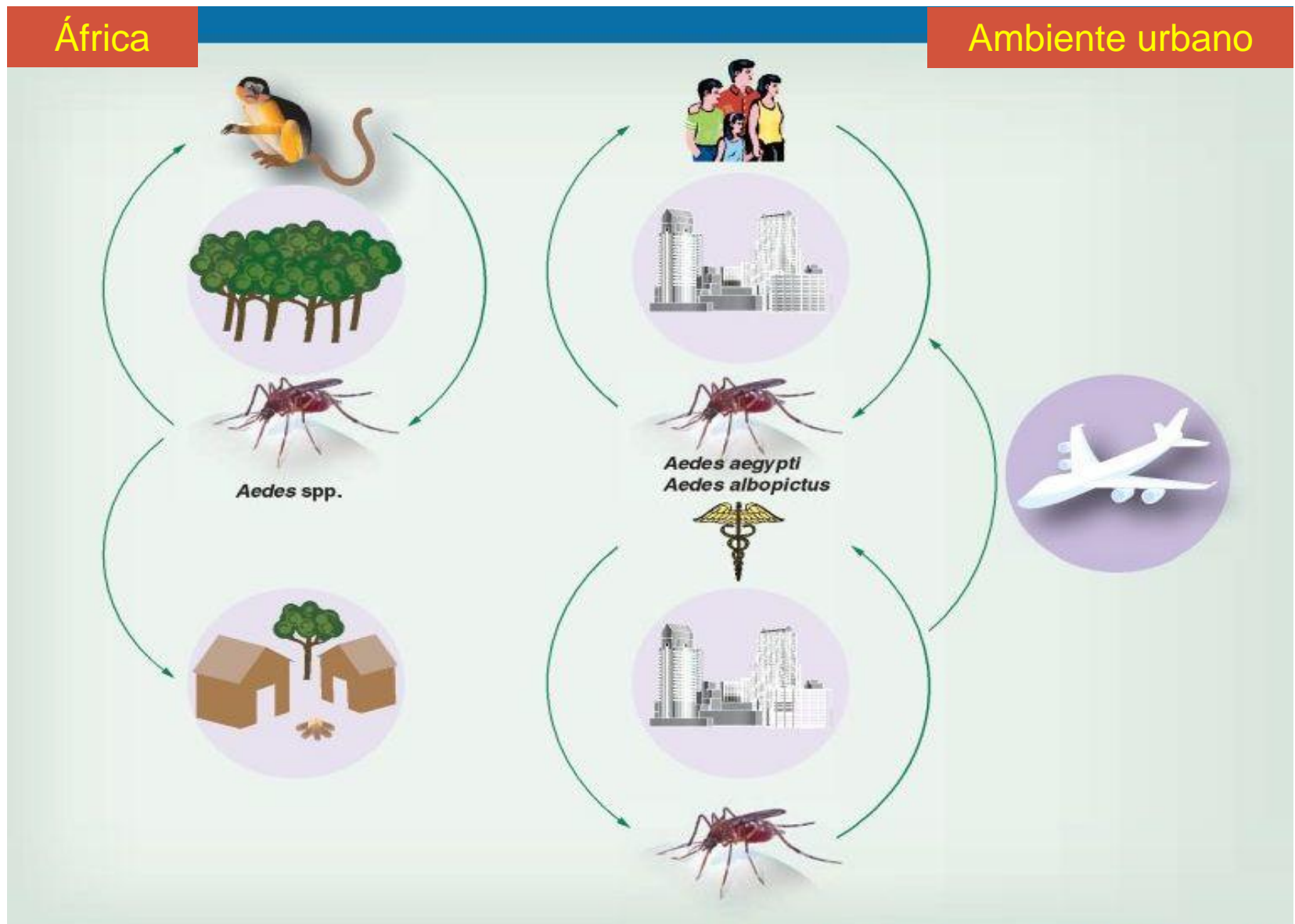
Taxa de incidência



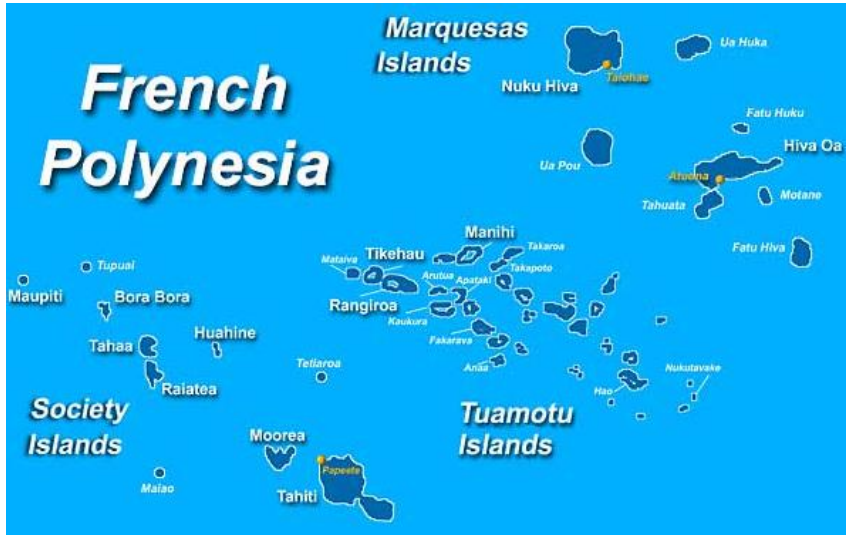
Fonte: Sinan-NET (atualizado em 07/04/2016).

Figura 4 – Taxa de incidência (/100 mil hab.) de febre pelo vírus Zika por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 13, Brasil, 2016

Ciclo de transmissão



Zika - epidemiologia



• Transmissão

- Vetorial
- Transfusão sanguínea
- Perinatal
- Sexual

• Polinésia Francesa

- 533 mini-pools de sangue de doadores saudáveis
 - 61 pools ZIKA-positivos por RT-PCR
 - 1.505 testados individualmente:
 - 42 positivos (2,8%)

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)

Transmissão sexual

- Tahiti – Dezembro de 2013
- Paciente masculino, 44 anos → sintomas de Zika
 - Astenia
 - Temperatura baixa (37,5°C – 38°C)
 - Duração dos sintomas: 3 dias
- 8 semanas depois
 - Segundo episódio de sintomas compatíveis com Zika
 - Cefaléia e baixa temperatura: dias 1-3
 - Artralgia em punho: dias 5-7
- Recuperação total dos dois episódios
- Duas semanas depois
 - **Hematospermia** → constatada visualmente e microscopicamente
 - Ausência de ITU, prostatite, uretrite ou cistite
 - Ausência de contato físico com pessoas com Zika, na fase aguda da doença
 - **rRT-PCR: positiva no sêmen e negativa no sangue**
 - 3 dias depois: novas amostras, negativas para sangue → rRT-PCR positiva na urina e sêmen, mas negativa no sangue
 - Sêmen: $2,9 \times 10^7$ (1ª) e $1,1 \times 10^7$ (2ª) cópias RNA/mL e urina: $3,8 \times 10^3$ cópias de RNA/mL

Transmissão sexual

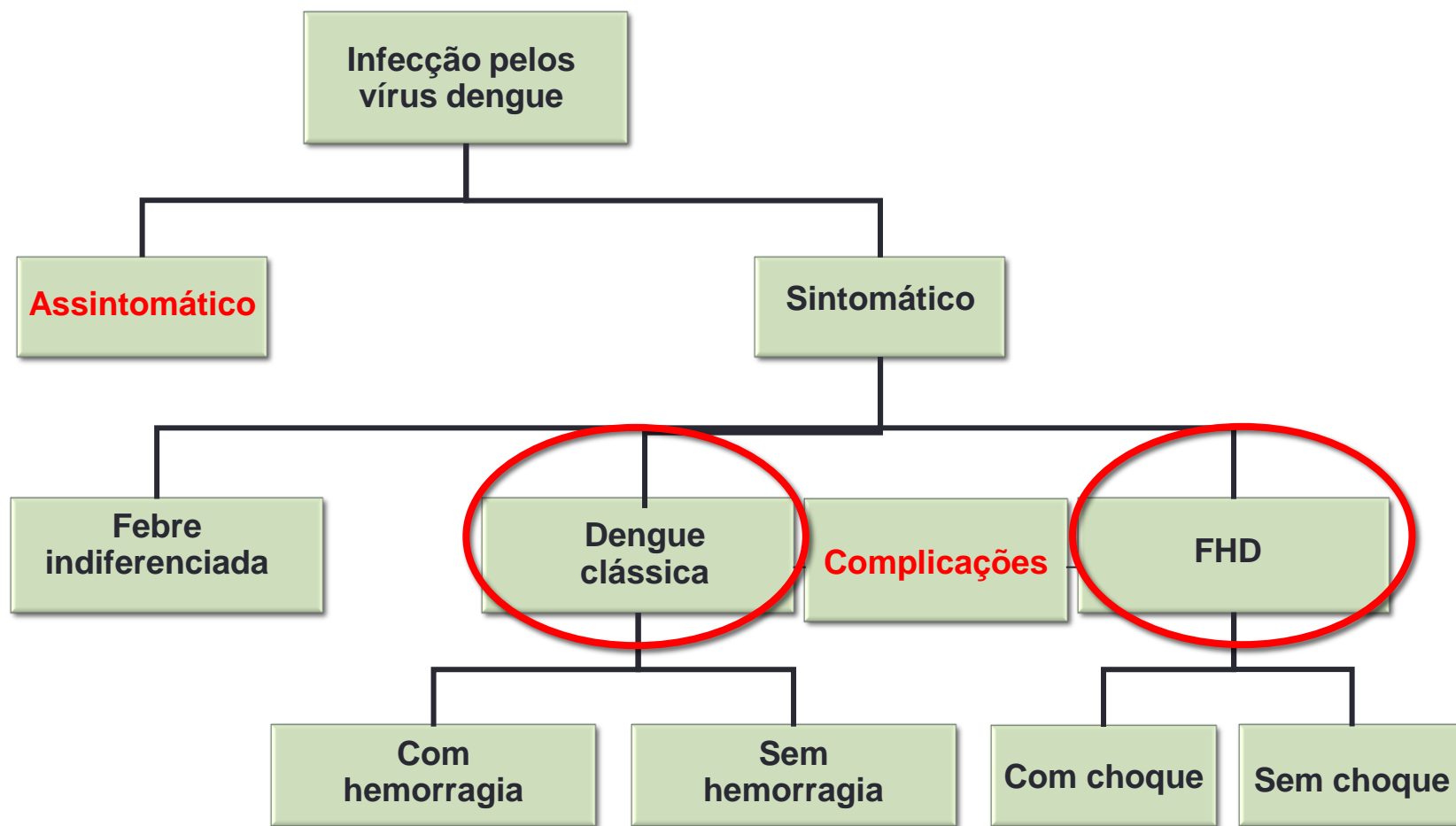
- Inglaterra – 2014
- Paciente masculino, 68 anos
- 1 semana após retorno de viagem para Cook Island
 - Febre
 - Letargia acentuada
 - Exantema
- Terceiro dia de doença
 - Amostras negativas para DENV e CHIKV (rRT-PCR)
 - Amostras negativas para IgM contra DENV e CHIKV (ELISA)
 - rRT-PCR positiva para ZIKV (após 35 ciclos)
- Amostras da convalescença (rRT-PCR)
 - Soro e urina → negativos
 - **Sêmen: positivo nos dias 27 e 62 após o início da doença (ciclos 29 e 33, respec.)**
 - Anticorpos neutralizantes positivos
- Excreção prolongada no sêmen → infecção?

Transmissão sexual

- CDC (Fevereiro 2016)
 - Único fator de risco → relação sexual com parceiro sintomático (Zika)
 - Nenhum relato de hematoespermia ou prostatite
- 14 suspeitas de transmissão sexual
 - 2 casos confirmados e 4 prováveis
 - Média de idade: 22,5 anos (19-55 anos)
 - Início dos sintomas: 10 a 14 dias após a primeira relação sexual
 - **Recomendação: homens com Zika cuja companheira está grávida devem se abster de relações sexuais ou usar preservativos (adequadamente) durante toda a gravidez**
- 9 grávidas com Zika (confirmado) / 10 prováveis
 - Viagens a países com epidemia de Zika
 - 2 abortos espontâneos
 - 2 abortamentos eletivos
 - 3 nascimentos (2 RN aparentemente normais e 1 microcefalia)
 - 2 gestações em andamento
 - Infecção segundo e terceiro trimestre → RN normais

ACHADOS CLÍNICOS

Manifestações clínicas



Nova classificação clínica

DENGUE SEM E COM SINAIS DE ALERTA



DENGUE GRAVE

- Extravasamento plasmático grave
- Hemorragia grave
- Comprometimento grave de órgãos

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 \geq 1000
- SNC: alteração da consciência
- Coração e outros órgãos

Dengue com complicações

Formas da dengue grave

- Pancreatite
- Hepatopatia grave
- Encefalite
- Miocardite
- Outros
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Depressão

Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection

Carlos Henrique Miranda,¹ Marcos de Carvalho Borges,¹ Alessandra Kimie Matsuno,² Fernando Crivelenti Vilar,¹ Luís Gustavo Gali,¹ Gustavo Jardim Volpe,¹ André Schmidt,¹ Antônio Pazin-Filho,¹ Fernanda Miquelitto Figueira da Silva,¹ Luiza Antunes de Castro-Jorge,¹ Mayra Fernanda de Oliveira,¹ Fabiano Saggioro,³ Rosecelis Brasil Martines,⁴ and Benedito Antônio Lopes da Fonseca¹

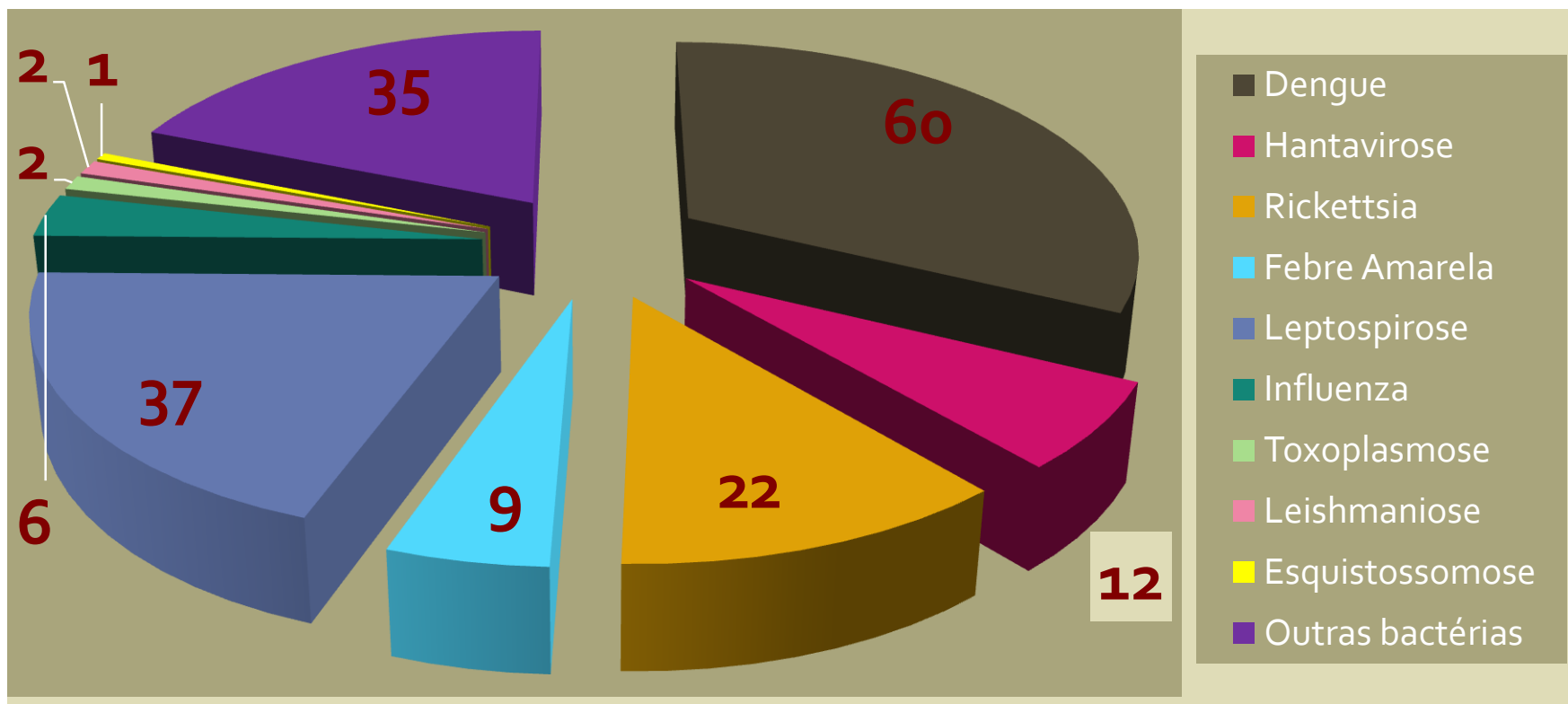
Table 3. Characteristics of Patients With Elevated Level of Biomarkers (Troponin and/or NT-proBNP)

Demographic		Clinical				Laboratory				Echocardiography				Cardiac Magnetic Resonance							
Patient Number	Age (y)	Sex (M/F)	Symptom Duration (days)	Classification	Cardiac Manifestation	Death (Y/N)	Troponin I	NT-proBNP	NS1	IgG/ELISA	IgM/ELISA	Hematocrit (%)	Platelet Counts	LVEF (%)	Abnormal		Abnormal		Early		Late gadolinium enhancement
															Wall Motion (Y/N)	Pericardium Effusion (Y/N)	Wall Motion (Y/N)	Hyperintense Signal in T2 (Y/N)	Gadolinium Enhancement (Y/N)		
1	29	F	3	DF	Shock/HF	Y	1.28	1022	Y	Y	Y	41	47 000	(...)
2	26	M	3	DF	Shock	Y	0.69	1212	Y	N	N	30	308 000	(...)
3	26	M	16	DF	HF	N	3.54	533	N	Y	Y	45	447 000	54	Y	N	50	Y	Y	Y	Y
4	29	F	7	DF	HF	N	2.52	11 298	Y	Y	Y	48	156 000	34	Y	N	49	Y	Y	N	N
5	39	M	30	DF	CP	N	0.21	54	N	N	Y	51	349 000	57	Y	N	40	y	Y	N	Y
6	47	M	5	DF	Shock/HF	N	<0.01	1097	N	Y	Y	42	271 000	50	N	Y	58	N	N	N	Y ^a
7	42	F	3	DF	CP/HF	N	<0.01	543	Y	Y	Y	37	60 000	54	N	N	(...)
8	86	F	6	DF	N	N	<0.01	4135	N	Y	Y	39	41 000	55	N	N	(...)
9	3	M	5	DF	N	N	<0.01	872	Y	Y	Y	33	121 000	56	N	N	(...)
10	4	F	3	DHF	N	N	<0.01	910	Y	N	N	34	362 000	52	N	N	(...)
11	75	M	2	DHF	N	N	0.03	752	Y	Y	Y	56	50 000	67	N	N	(...)
12	36	F	5	DHF	CP/HF	N	<0.01	578	Y	N	Y	31	46 000	75	N	N	(...)

Abbreviations: CP, chest pain; DHF, dengue hemorrhagic fever; DF, dengue fever; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HF, heart failure; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; LVEF, left ventricular ejection fraction; NS1, nonstructural dengue viral protein 1; NT-proBNP, N terminal fragment of B-type natriuretic peptide.

^a Only localized in the pericardium.

Óbitos suspeitos de Dengue Hemorrágica de diferentes regiões do Brasil, recebidos para análise histopatológica e imuno-histoquímica entre os anos de 2009 e 2011



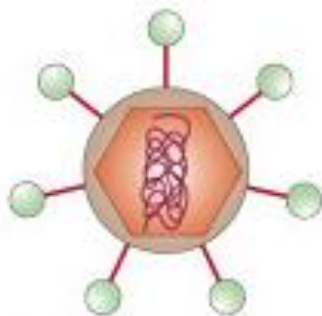
Testes diagnósticos - dengue

Fase aguda

Convalescença

Direct methods

Indirect methods



Virus isolation



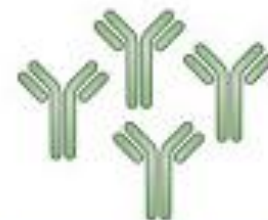
Genome detection



Antigen detection



Serology IgM

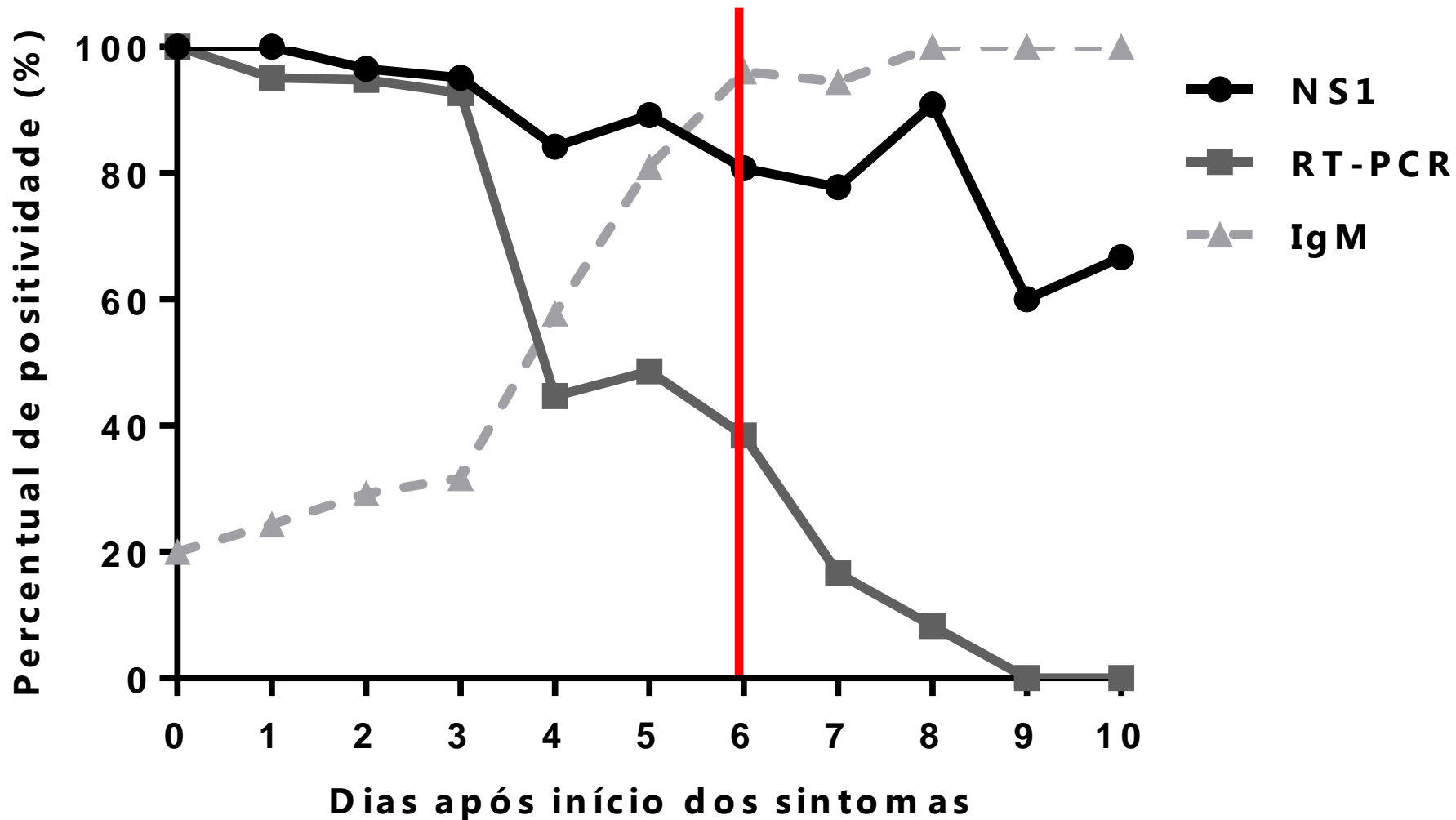


Serology IgG

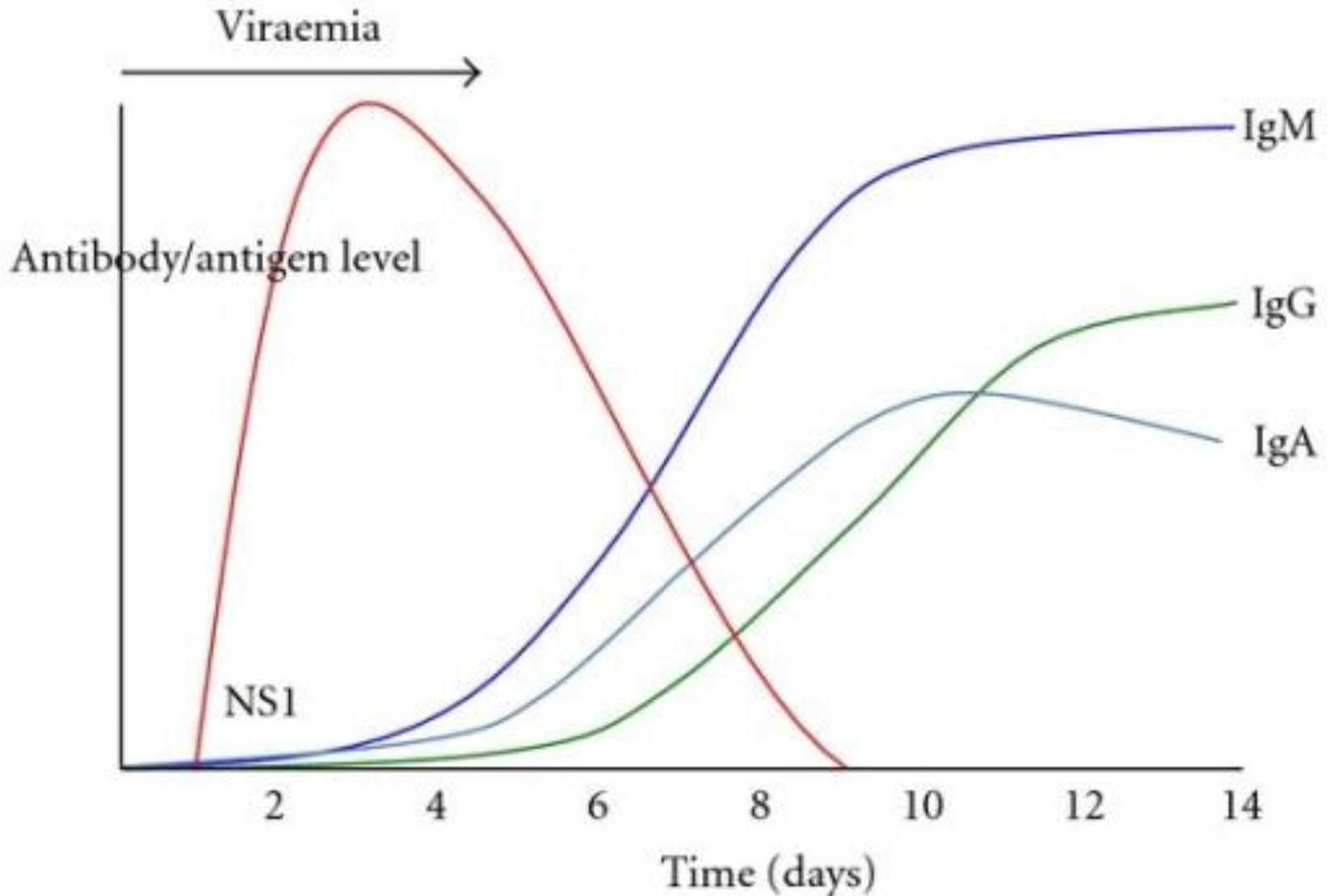
Specificity

Opportunity

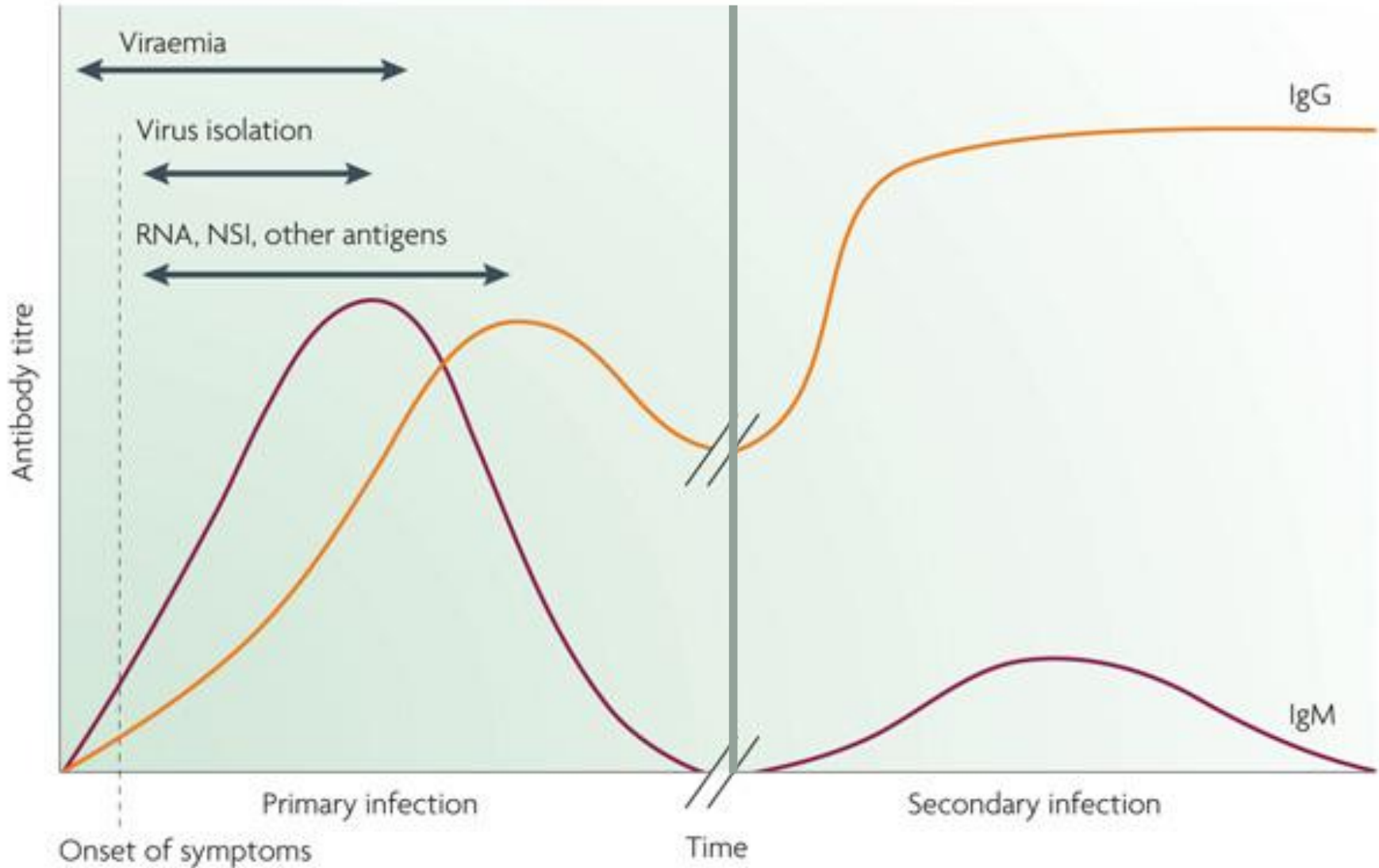
Testes diagnósticos



Cinética dos marcadores de infecção pelos vírus dengue



Testes diagnósticos - ELISA



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 nas mãos e nos pés
 - Grandes articulações e coluna vertebral também acometidas



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

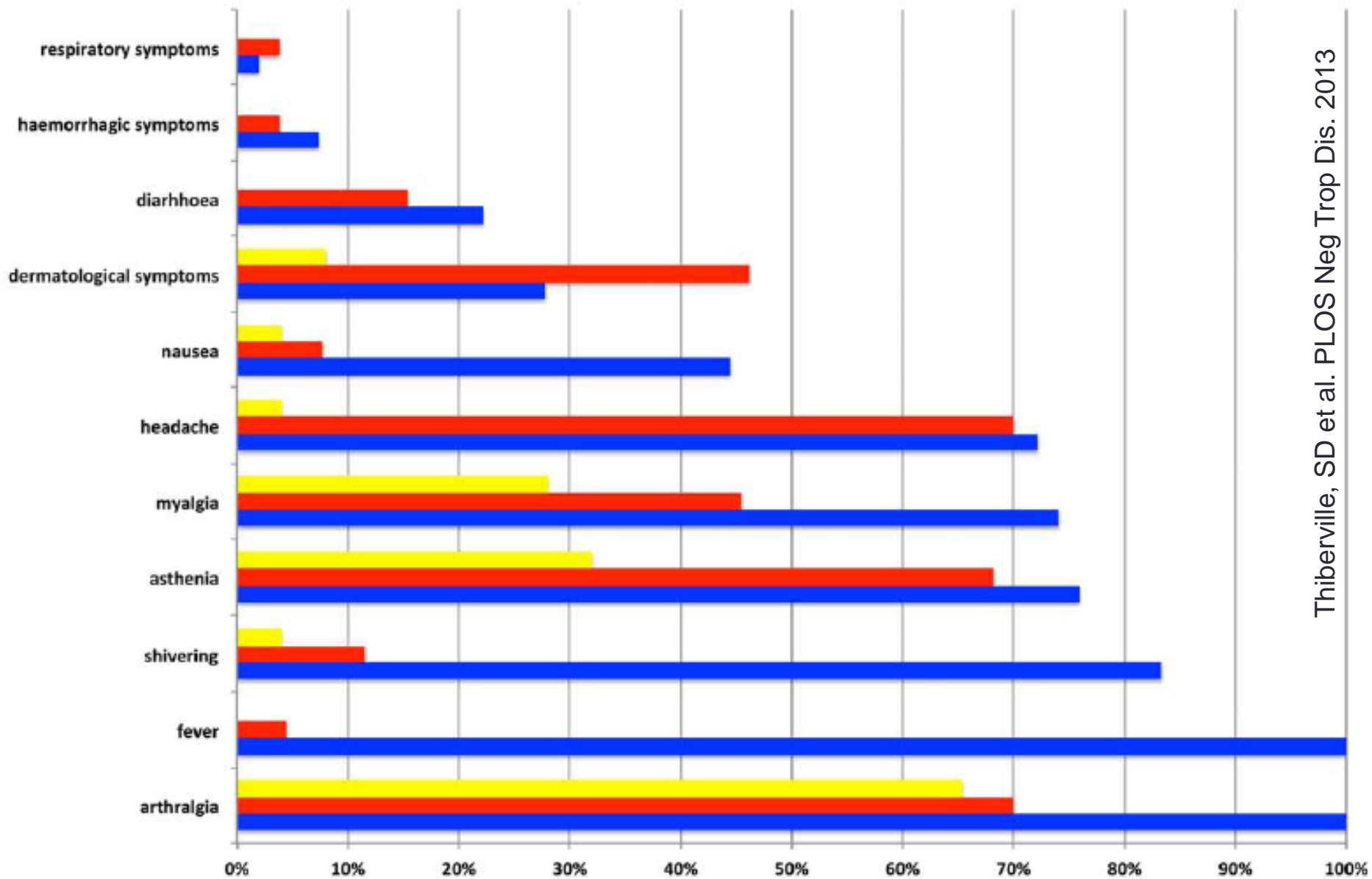
- Índia: abortamento fetal (infecção <22 semanas)

- Mortalidade é rara; predominantemente em idosos

Chikungunya – doença articular



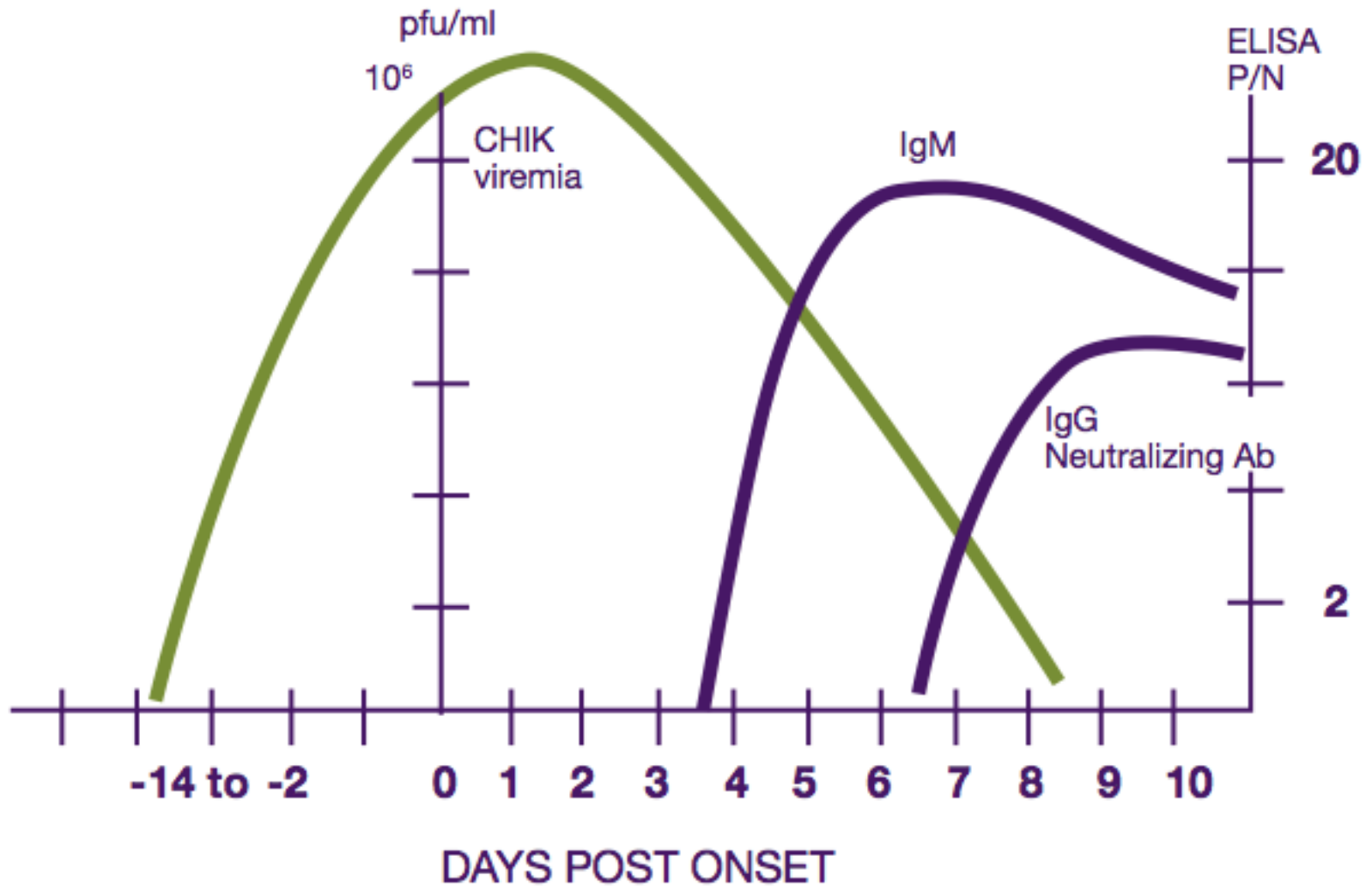
Achados clínicos: Dias 1, 7 e 25



Chikungunya

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

Chikungunya — diagnóstico laboratorial



Chikungunya - diagnóstico

- Testes diagnósticos disponíveis e o momento correto de pedir os testes diagnósticos

Teste diagnóstico	Dias após o início da doença
Cultura viral	≤ 3 dias
RT-PCR	≤ 8 dias
Detecção de IgM	≥ 4 dias
Detecção de IgG	≥ 8 dias

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.

Sign or Symptom	No. of Patients (%)
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



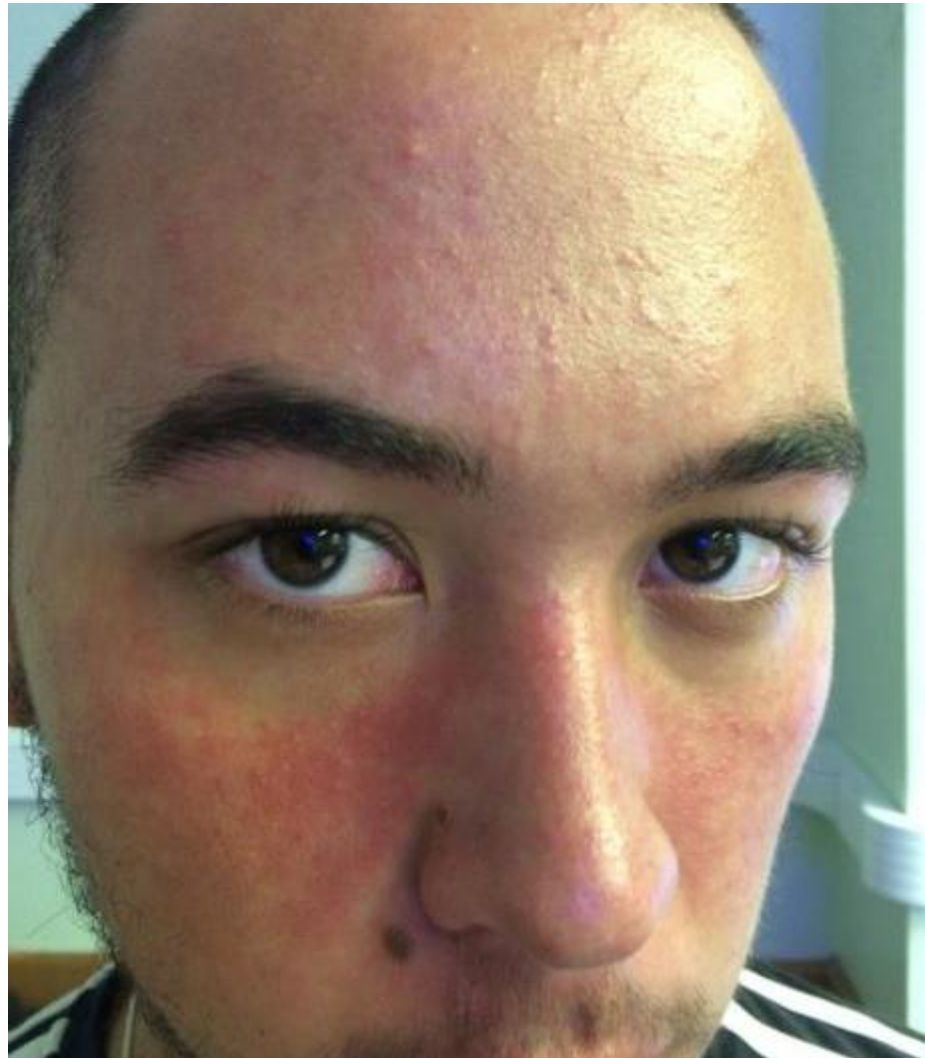
Rash



Rash



Rash malar



Conjunctivite



Zika: quadro clínico

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

Number of
suspected cases

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

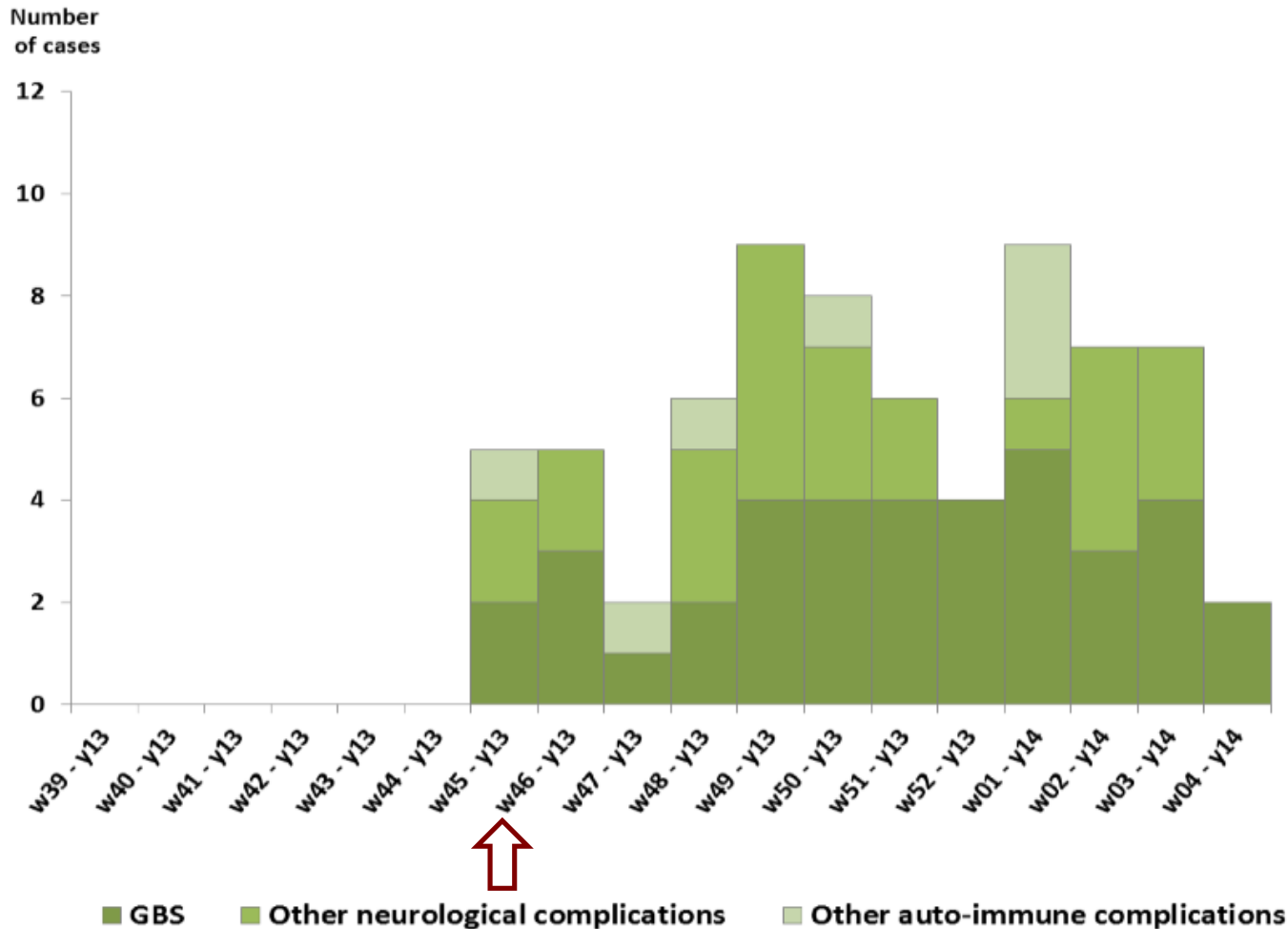


Figure 1. Distribution of suspected Zika infection cases notified by sentinel network by week of reporting, as of week 04/2014

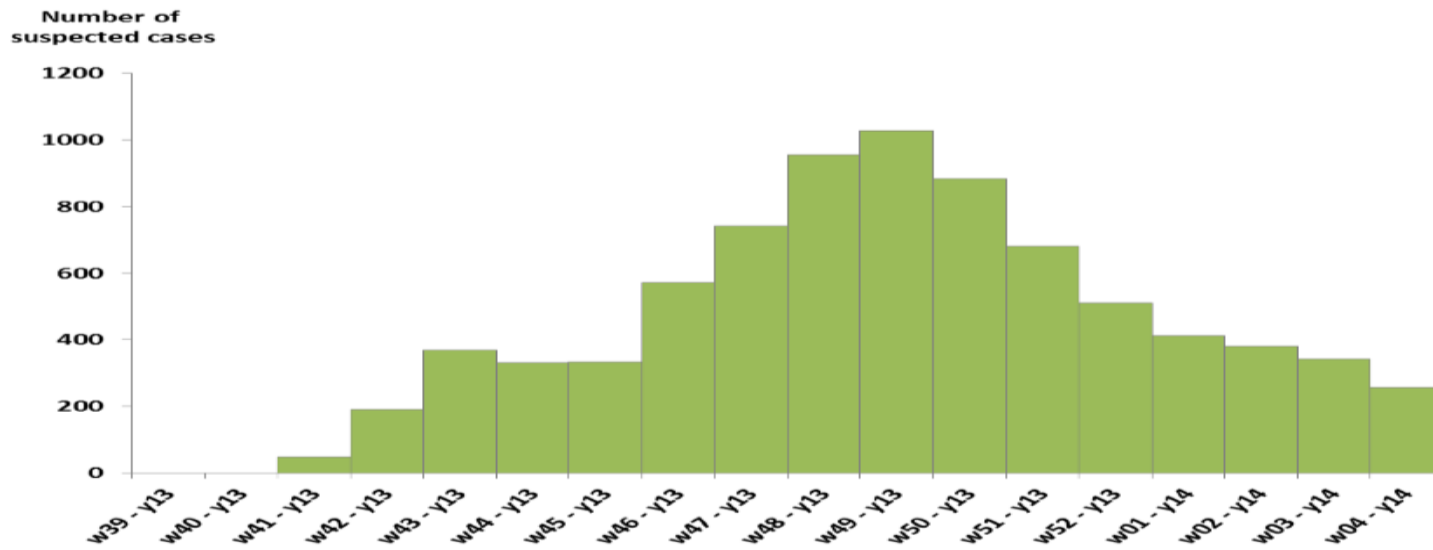
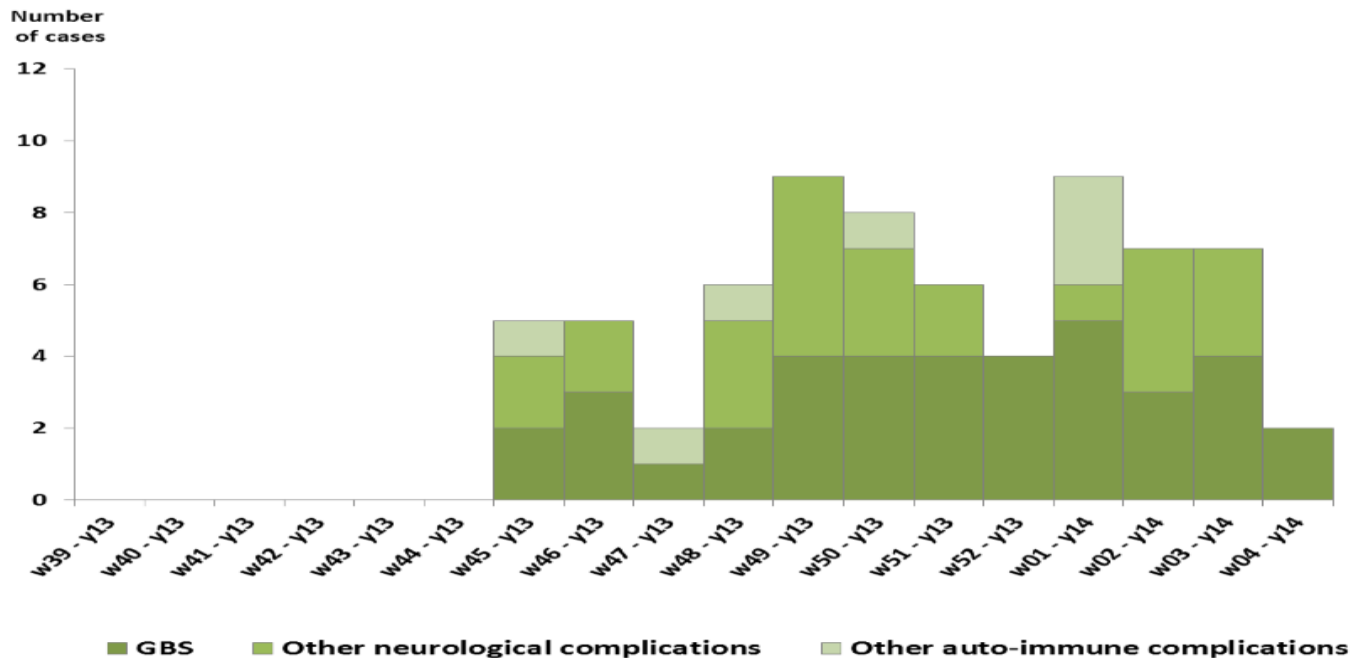
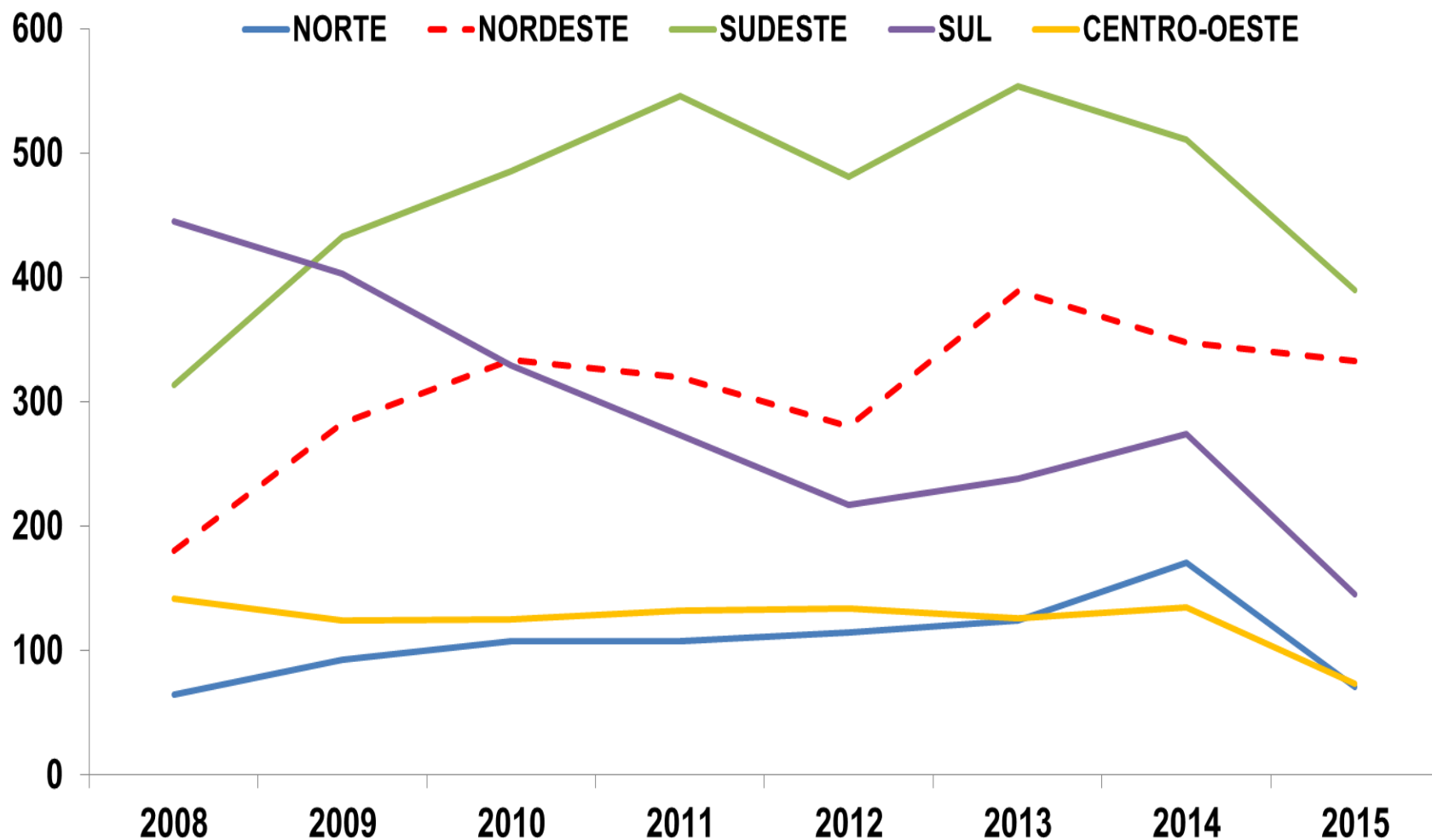


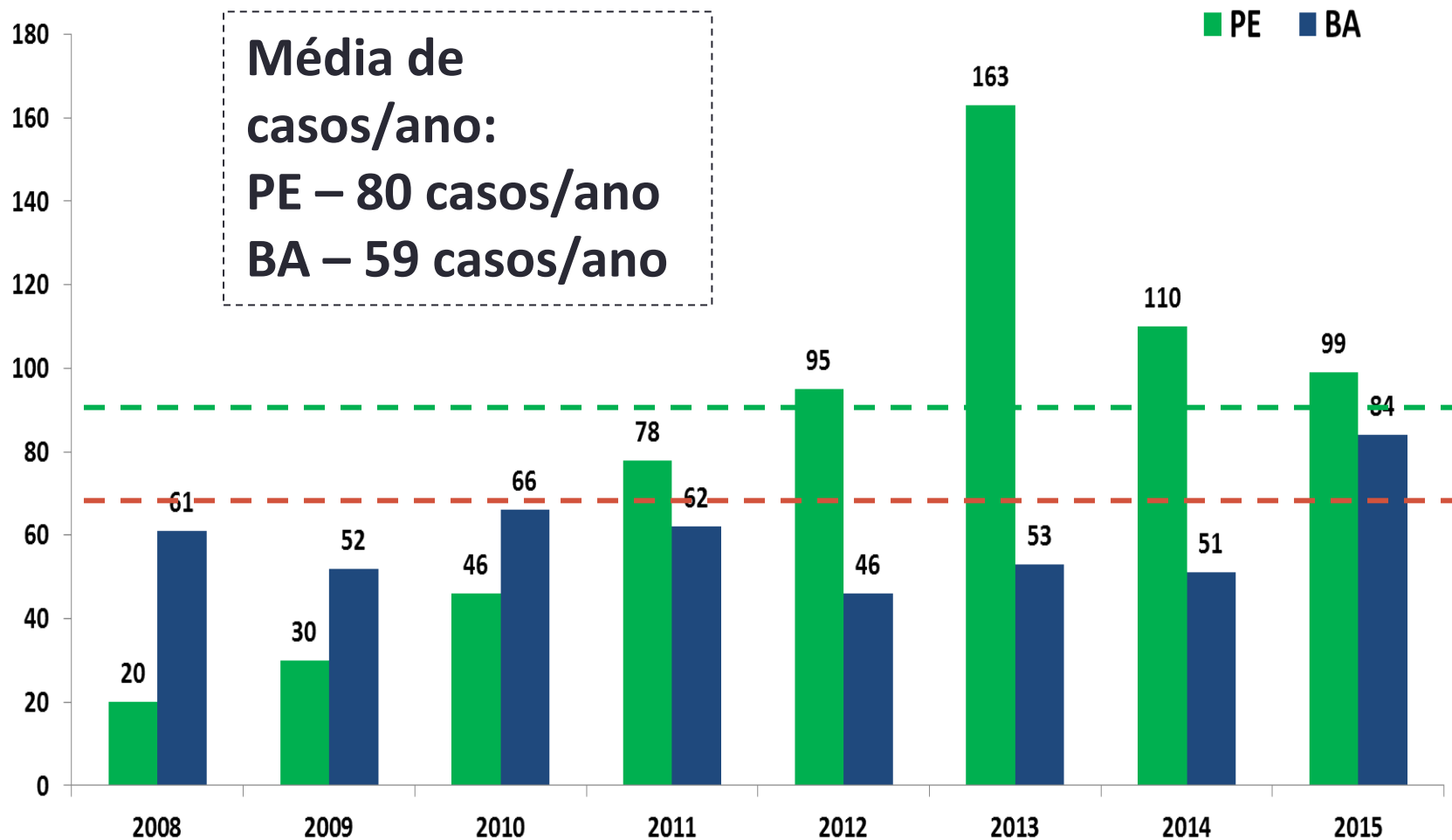
Figure 2. Distribution of suspected Zika infection cases presenting with neurological and auto-immunes complications notified by sentinel network by week of reporting and, as of week 04/2014



Internações por Síndrome de Guillain-Barré por anos de internação (2008 a 2015) e regiões.



Internações Síndrome de Guillain-Barré por ano de internação. Pernambuco e Bahia 2008 a 2015



ZIKA

Associação com microcefalia

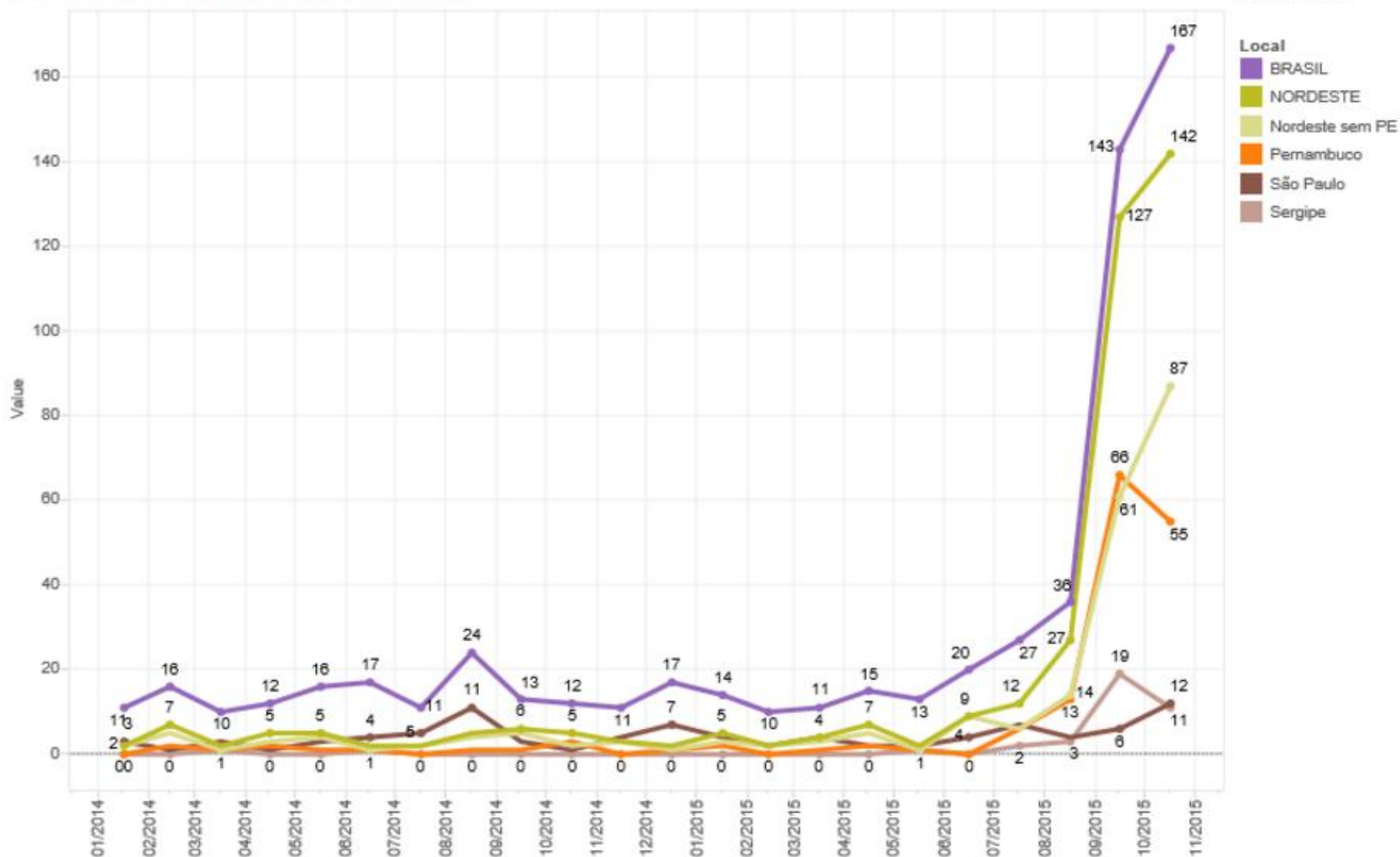
Microcefalia no Brasil - 2000 a 2015

Data
January 2014 to November ...

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

Nascimentos (com microcefalia)

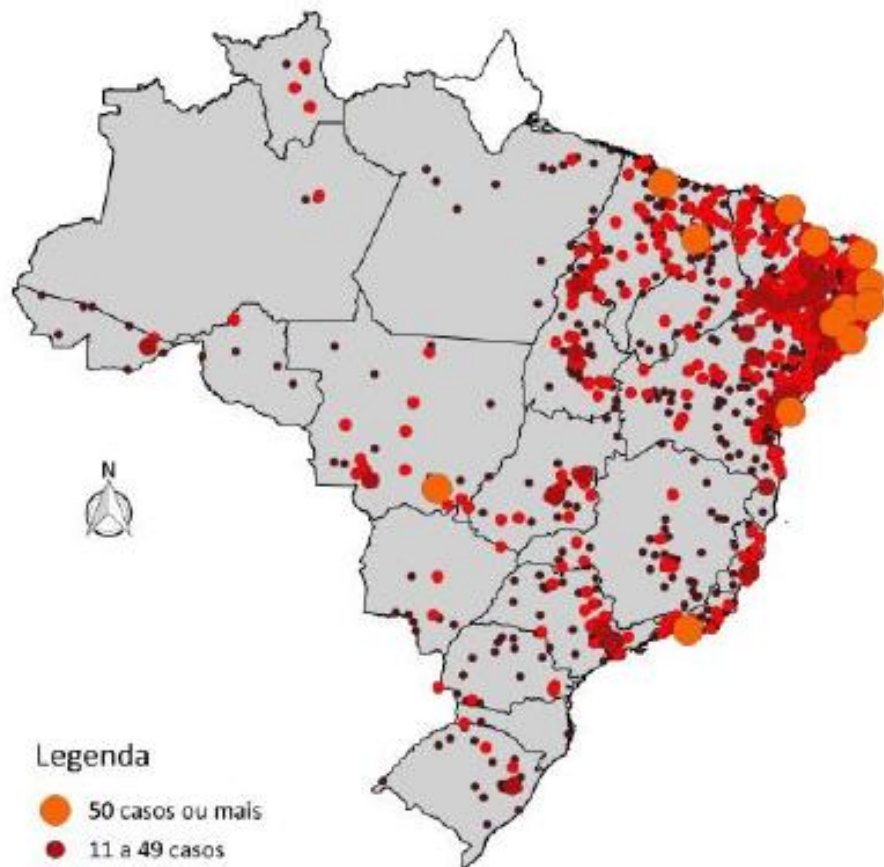
Local
Multiple Values



Medida
Nascimentos (com microcefalia)

Zika – microcefalia - 2016

CASOS NOTIFICADOS (n = 1.238 municípios)

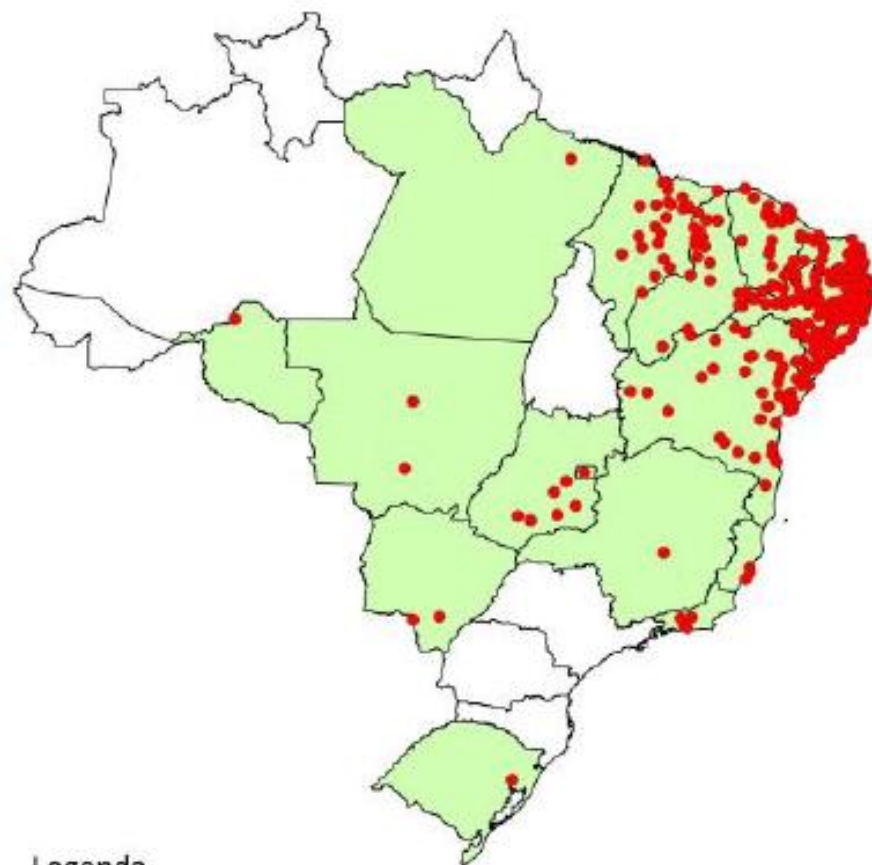


Legenda

- 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

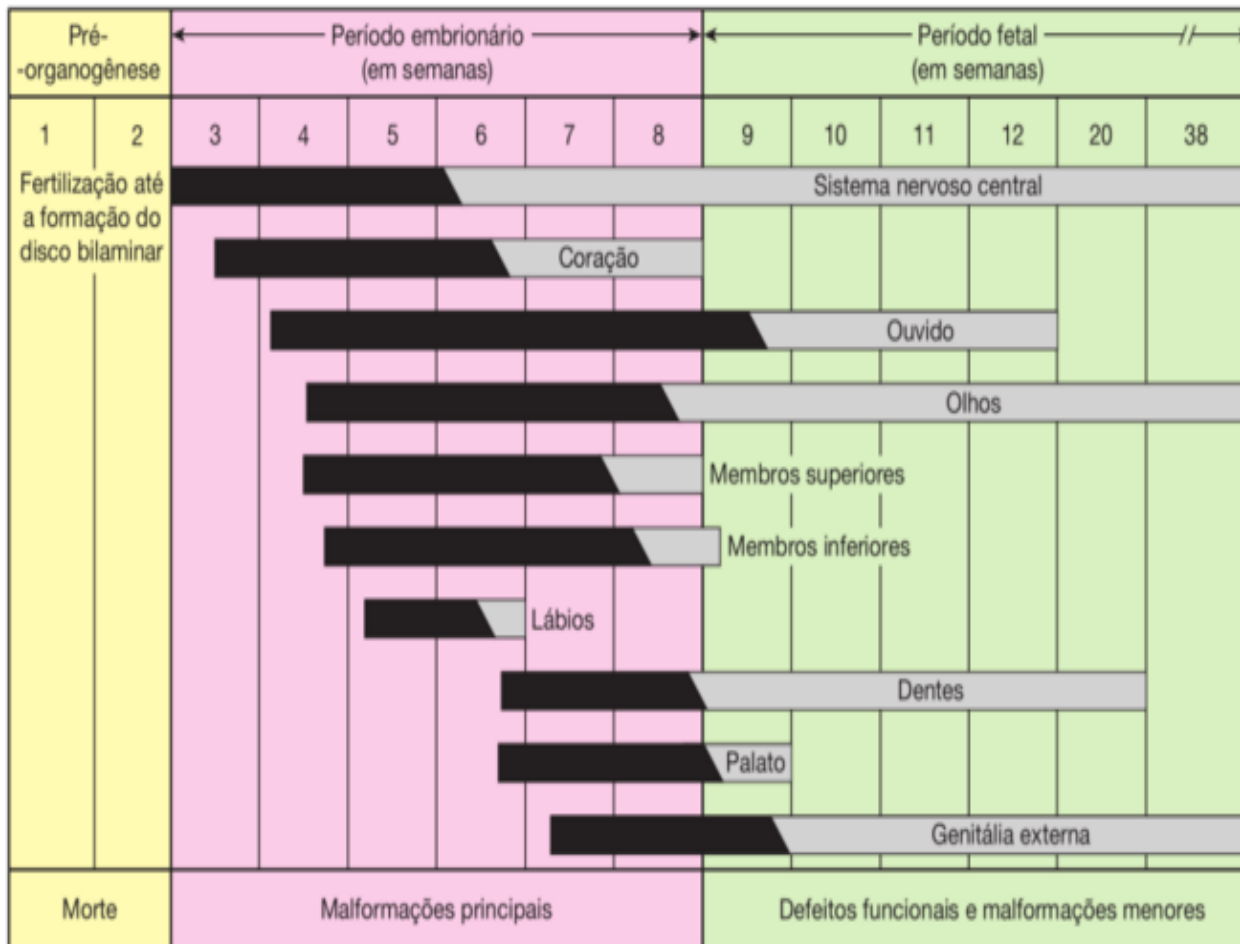
CASOS CONFIRMADOS (n = 327 municípios)



Legenda

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

Período da organogênese durante o período embrionário



■ Causas de malformações:

- Substâncias químicas (ex.: drogas, intoxicações por materiais pesados, etc);
- Biológicos (ex.: bactérias, vírus, fungos, etc.);
- Agentes físicos (ex.: radiação, etc);

■ Fatores relacionados:

- Estágio de desenvolvimento fetal
- Relação entre dose e defeito ontogenético
- Mecanismo patogênico específico de cada agente.

Maior dano ocorre no primeiro trimestre, mas o cérebro fica suscetível a complicações durante toda a gestação

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

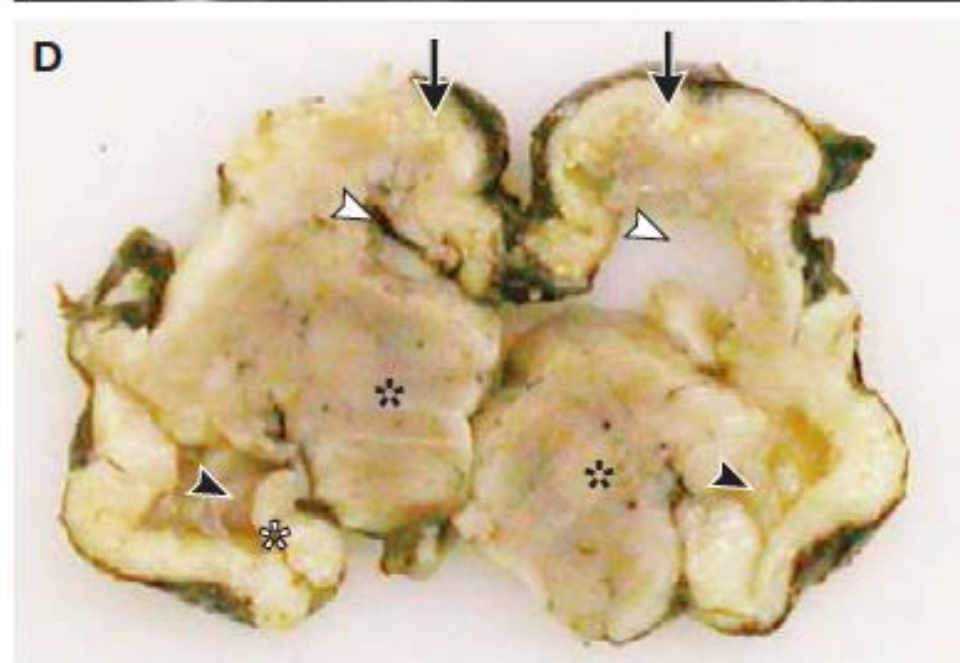
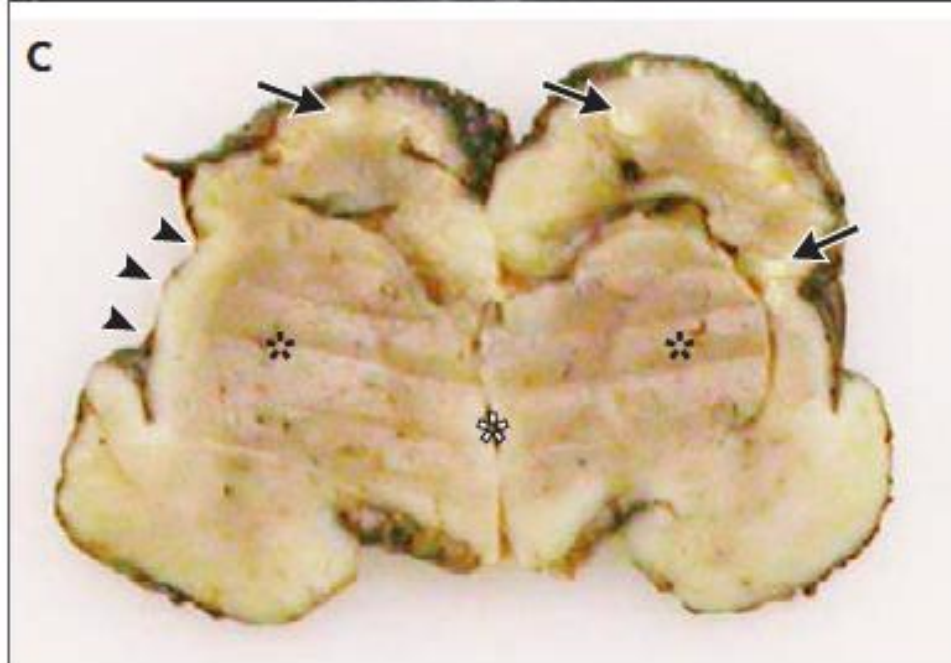
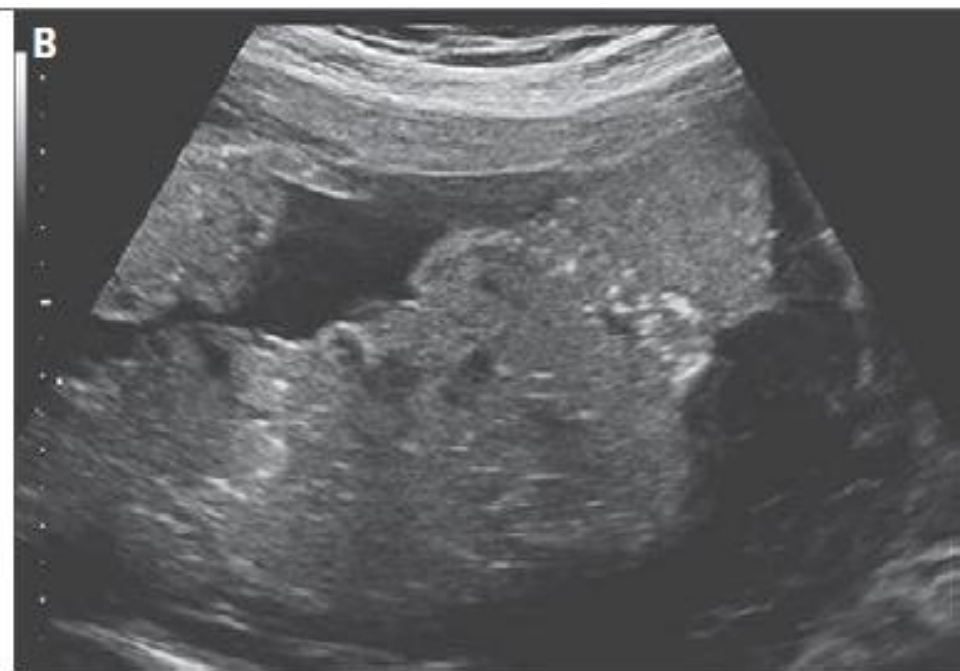
Guilherme Calvet, Renato S Aguiar*, Adriana S O Melo, Simone A Sampaio, Ivano de Filippis, Allison Fabri, Eliane S M Araujo, Patricia C de Sequeira, Marcos C L de Mendonça, Louisi de Oliveira, Diogo A Tschoeke, Carlos G Schrago, Fabiano L Thompson, Patricia Brasil, Flavia B dos Santos, Rita M R Nogueira,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

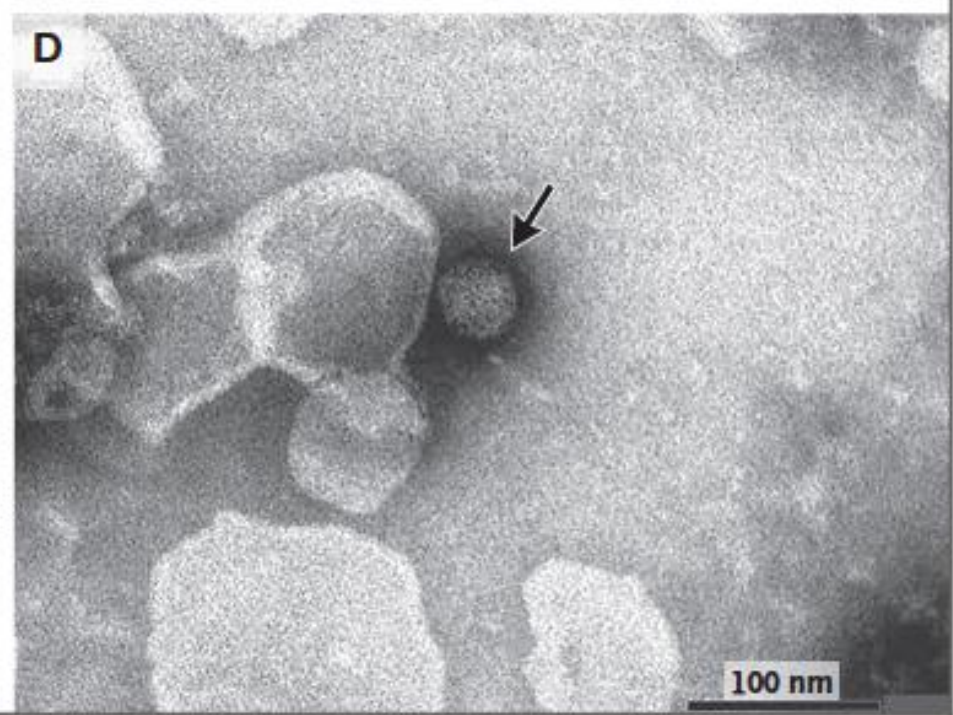
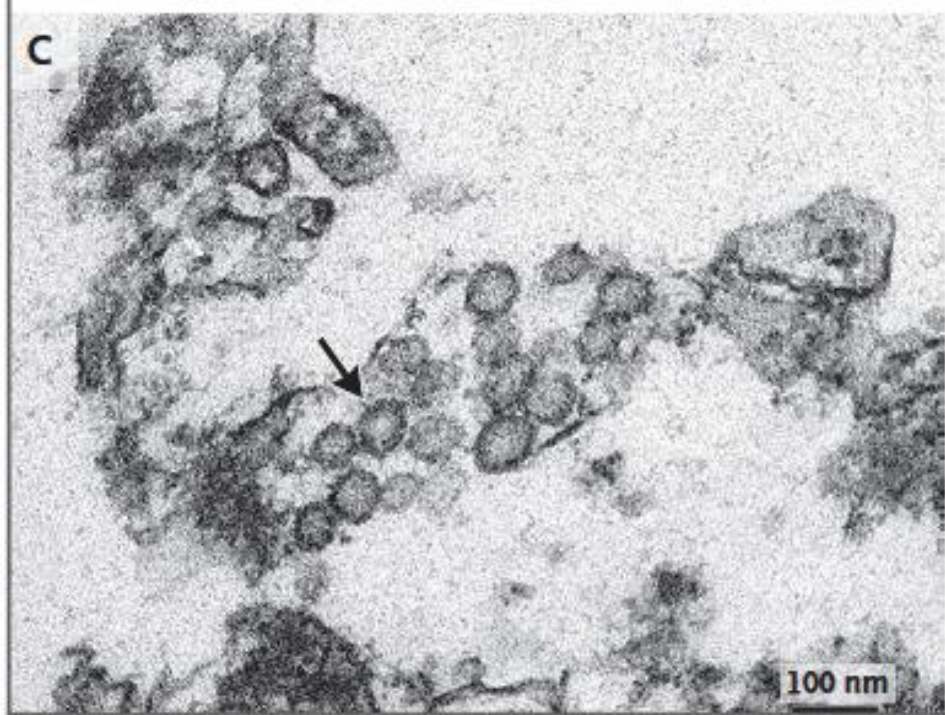
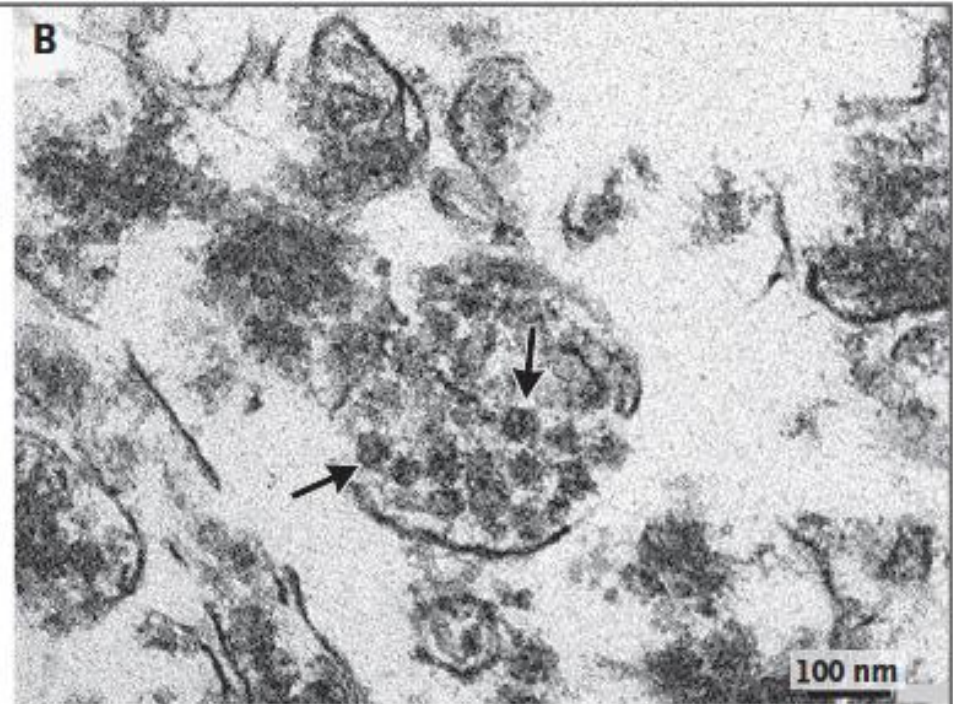
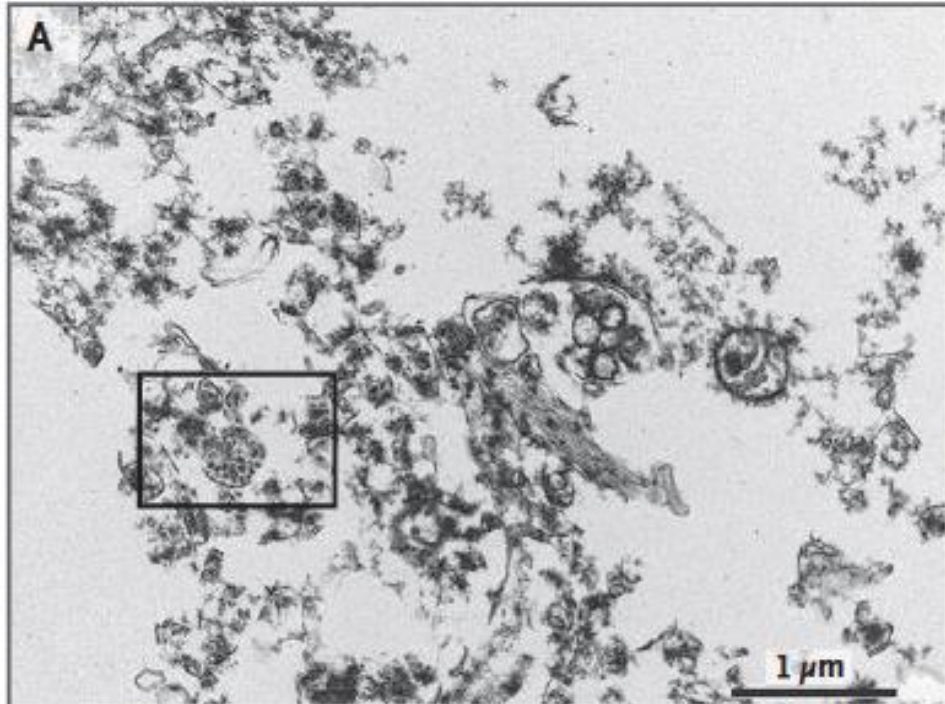
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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.

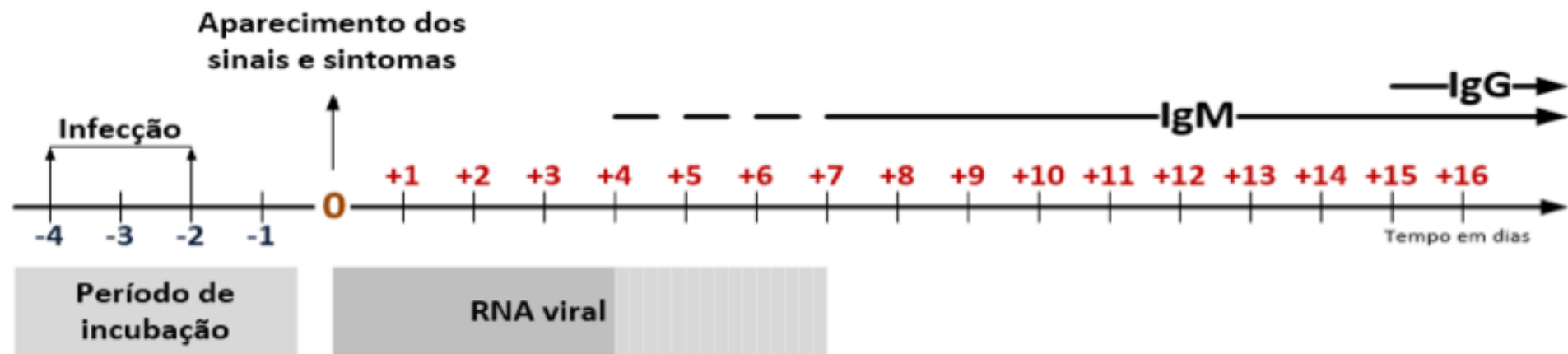




Zika: diagnóstico laboratorial

- Pouca informação
 - Proteína C reativa levemente elevada
 - Leucócitos normais
 - Neutropenia relativa
 - Plaquetas normais
 - LDH levemente elevada
 - γ GT levemente elevada
 - Ferritina levemente elevada

Euro Surveill 2014: 19(4)



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

Fonte: adaptado de Sullivan Nicolaides Pathology 2014

Zika: diagnóstico laboratorial

- Casos de um casal italiano com quadro de febre baixa, exantema maculopapular, astenia, artralgia de punhos e tornozelos desenvolvidos após viagem de férias na Polinésia Francesa. Exames laboratoriais da paciente mostravam GB: 4.300 céls/mm³ com 15% monócitos e plaquetopenia de 139.000 plaq/mm³.

Serological and virological data of two Italian travelers with acute Zika virus infection.

Case 1 (female)	08/01/2014 (day 3 ^a)		12/02/2014 (day 35 ^a)		11/03/2014 (day 62 ^a)	
Test used	IIFA ^b	ELISA	IIFA ^b	ELISA	IIFA ^b	ELISA
Anti-DENV-IgG	<1:20	3.93 ^c	1:20	11.8^c	1:40	11.9^c
Anti-DENV-IgM	<1:20	1.77 ^c	1:80	19.7^c	<1:20	49^c
DENV-NS1 Ag	NA	Negative	NA	ND	NA	ND
Anti-ZIKV-IgG	<1:20	NA	1:1280	NA	1:640	NA
Anti-ZIKV-IgM	<1:20	NA	1:160	NA	1:160	NA
ZIKV-RT-PCR	Positive					
Case 2 (male)	08/01/2014 (day 3 ^a)		10/02/2014 (day 33 ^a)		11/03/2014 (day 62 ^a)	
Test used	IIFA ^b	ELISA	IIFA ^b	ELISA	IIFA ^b	ELISA
Anti-DENV-IgG	<1:20	4.54 ^c	<1:20	18.5^c	<1:20	11.8^c
Anti-DENV-IgM	<1:20	3.1 ^c	<1:20	3.12 ^c	<1:20	8.74 ^c
DENV-NS1 Ag	NA	Negative	NA	ND	NA	ND
Anti-ZIKV-IgG	<1:20	NA	1:640	NA	1:640	NA
Anti-ZIKV-IgM	<1:20	NA	1:160	NA	1:160	NA
ZIKV-RT-PCR	Negative					

DENV: dengue virus; NS1 Ag: nonstructural-1 antigen; ZIKV: Zika virus; RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction; ND: not done; NA: not applicable.

^a Days after the onset of symptoms (05/01/2014).

^b Indirect immunofluorescence assay. Reference values (titre): <1:20 = negative; ≥1:20 = positive. Positive results are highlighted in **bold**.

^c Commercial ELISA (VIRCELL Granada-Spain). Reference values (index): >11 = positive; 9–11 in doubt; <9 = negative. Positive results are highlighted in **bold**.

**IF YOU THINK YOU'RE TOO
SMALL TO MAKE A DIFFERENCE,
YOU HAVEN'T SPENT A NIGHT
WITH A MOSQUITO.**

- AFRICAN PROVERB

Obrigado

