

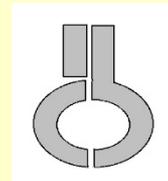
Febre amarela, dengue e outras arboviruses

Integrado de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP)

para Farmácia – 0420136

Prof. Armando Ventura

As figuras desta apresentação que têm direitos autorais, são aqui utilizadas para ensino sem fins lucrativos.



Arbovírus: ARthropod-BOrne virus

Vetores:

Mosquitos, carrapatos, moscas e outros artrópodes que se alimentam de sangue.

Sintomas gerais das doenças:

Febre

Dor de cabeça

Mal estar

Encefalite

Febre hemorrágica

Transmissão:

Ciclos vetor x reservatórios/hospedeiros

Raramente humano-humano (sangue, vertical, amamentação)

Foram identificados cerca de 500 arbovírus.

Famílias:

Flaviviridae (**febre amarela***, **dengue***, **zika***, febre do oeste do Nilo, encefalite japonesa);

Togaviridae (**chikungunya***, **mayaro**);

Bunyaviridae (febres de Crimean-Congo e Rift Valley);

Reoviridae (febre do carrapato do Colorado).

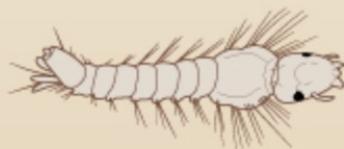
Vetor principal: *Aedes aegypti

CICLO DE VIDA

Quantos dias dura cada estágio



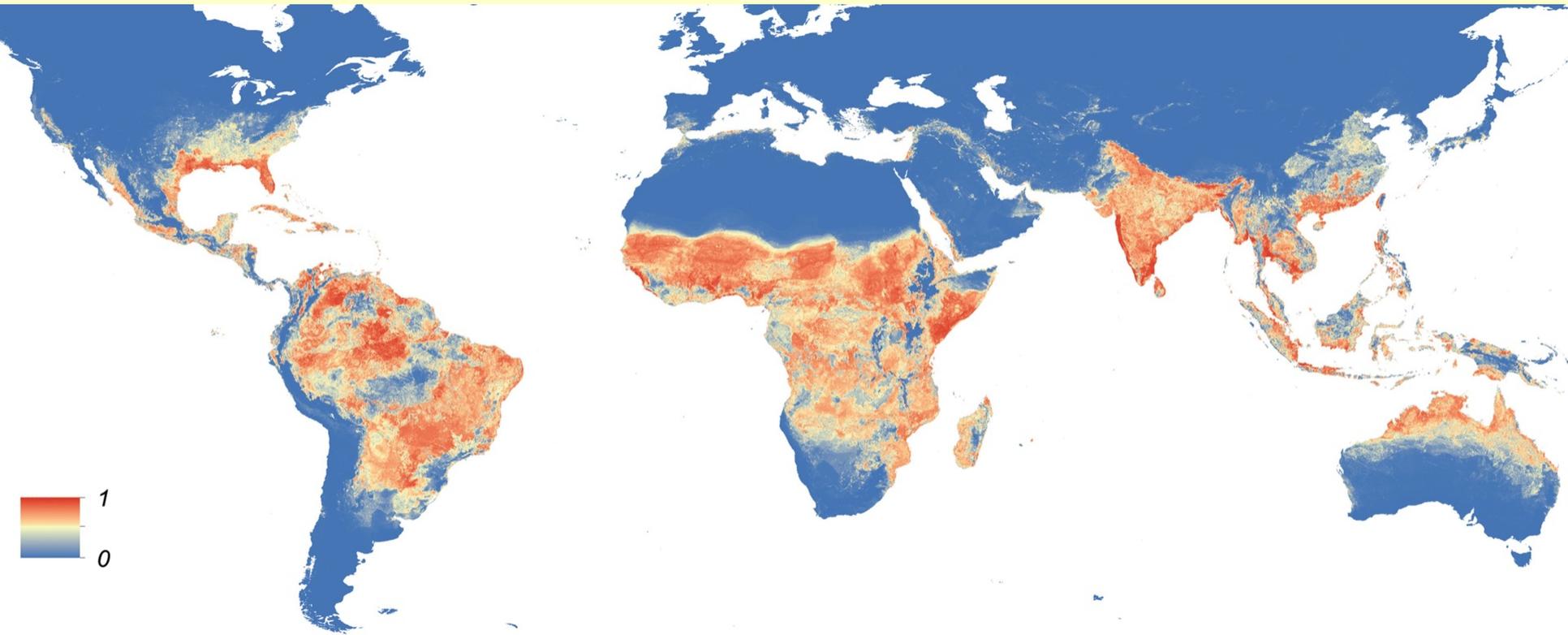
Os **ovos** tem 1 mm de comprimento e são pretos. O desenvolvimento do embrião demora cerca de 2 dias



As **larvas** eclodem 30 minutos após os ovos tocarem a água e passam por 4 estágios de crescimento, onde trocam de pele. Vivem aproximadamente 5 dias



A forma de **pupa** dura dois ou três dias, e não precisa se alimentar. Sua respiração se dá pela trompa que fica na superfície. É dela que eclode a forma alada do mosquito



Distribuição mundial do *Aedes aegypti*

Combate ao vetor

-Eliminação de criadouros onde mosquito deposita ovos.

Eliminação de locais de água parada; armadilhas adesivas de ovoposição, que atraem os mosquitos adultos graças a sua forma, cor e, em alguns casos, pela presença de feromônios, para induzir as fêmeas a depositarem seus ovos em uma substância larvicida.

-Uso de inseticidas

Mais comuns são compostos, como os piretroides, os organofosforados e os carbamatos. Problemas: toxicidade e surgimento de resistência.

-Controle biológico

Uso de predadores algumas espécies de peixes e microcrustáceos que se alimentam das larvas; bactérias do gênero *Wolbachia* e o *Bacillus thuringensis*.

- Controle genético

Mosquitos transgênicos estéreis para competir com selvagens.

Os OX513A, foram desenvolvidos pela empresa Oxitec, em uso no Brasil.

Familia Flaviviridae

Infectam humanos, mamíferos e aves.

3 gêneros.

Flavivirus

Provocam febre, dor de cabeça, febre hemorrágica.

Ex.: **Febre Amarela, Dengue, Zika (arboviroses).**

Pestivirus (Bovinos)

Hepatitis C Like – Hepatite C

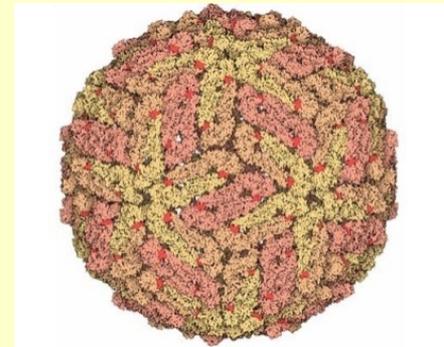
- *Família Flaviviridae*



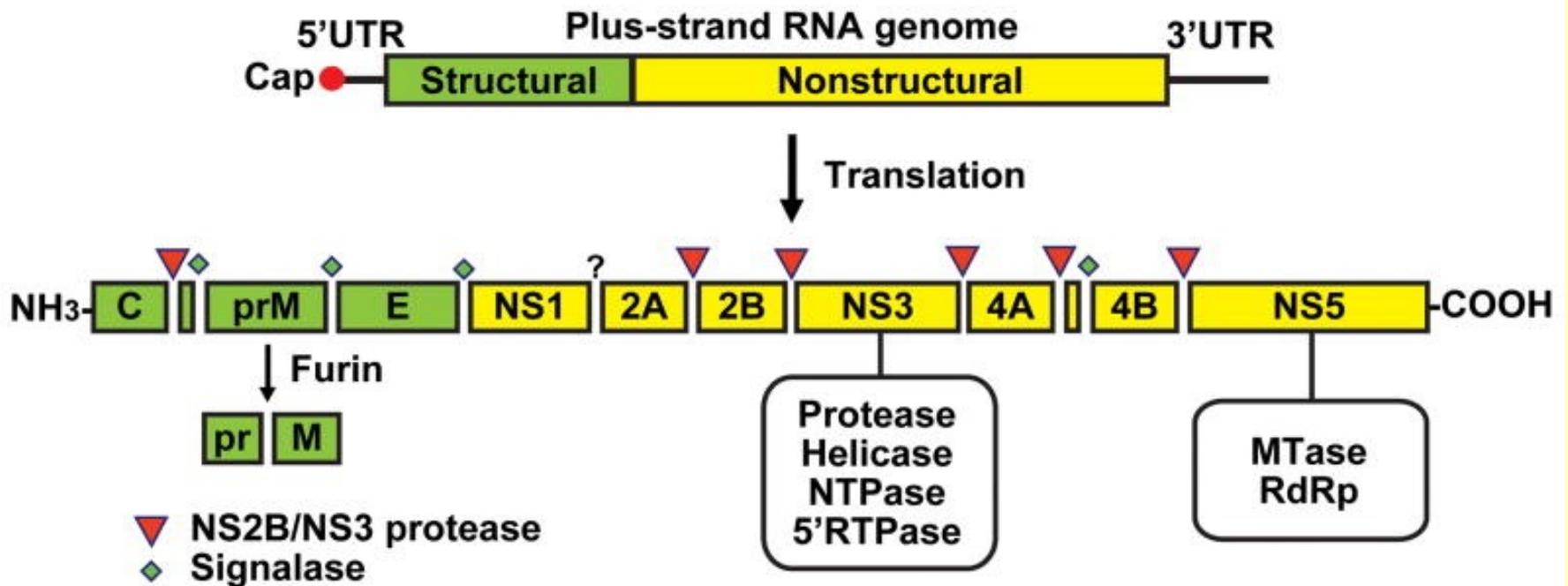
Vírus de RNA (+) de fita simples

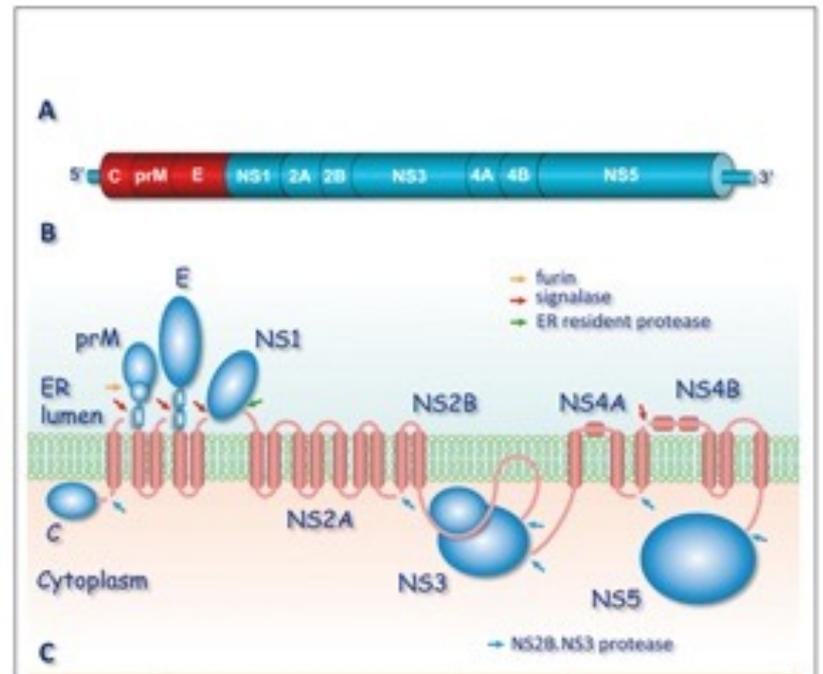
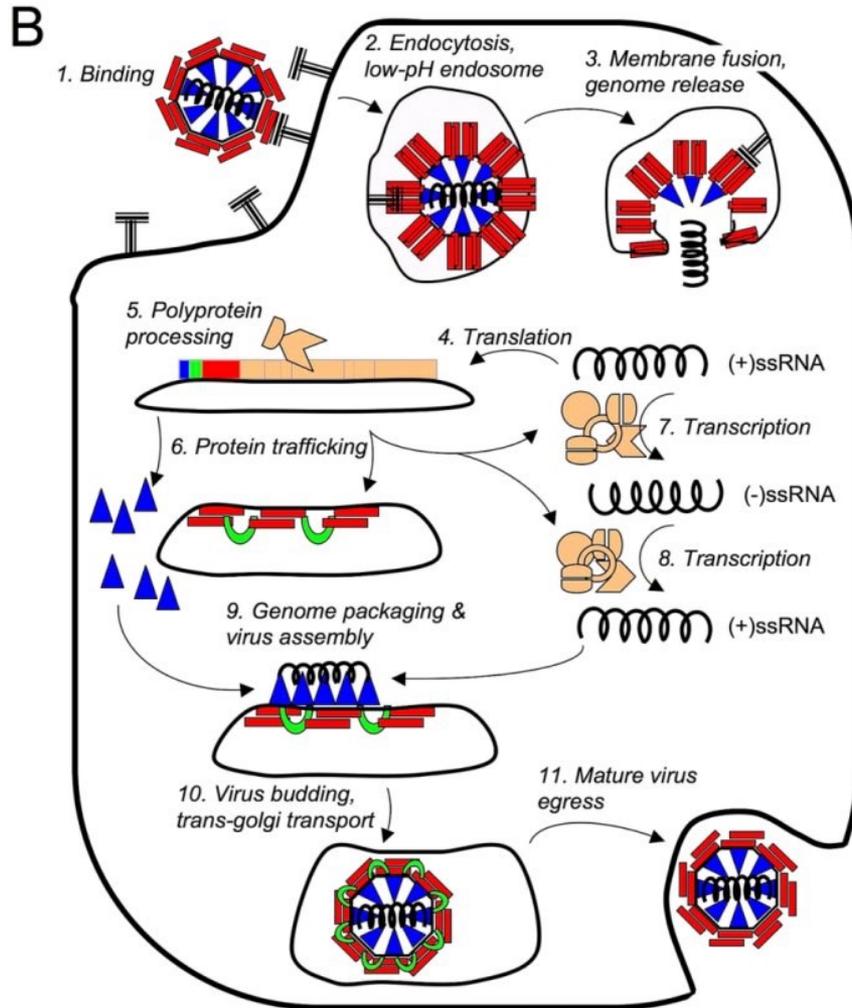
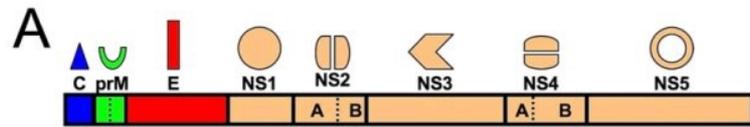
Icosaédricos

Envelopados

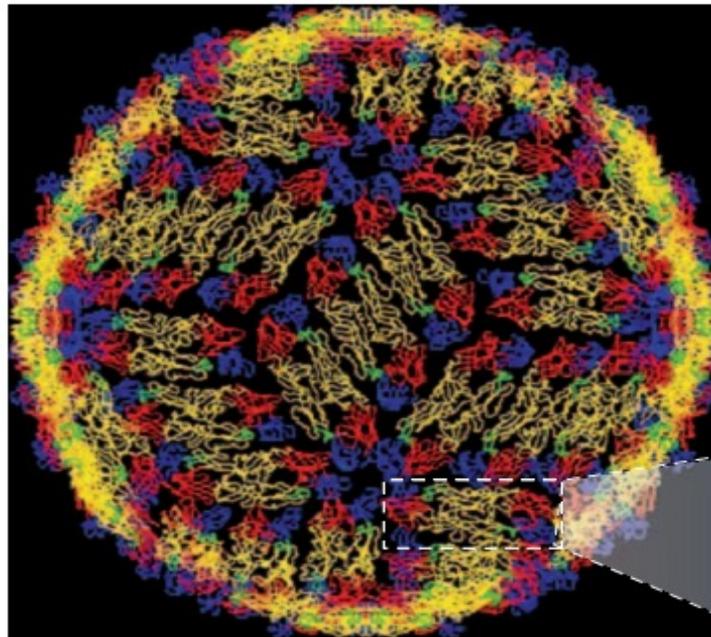
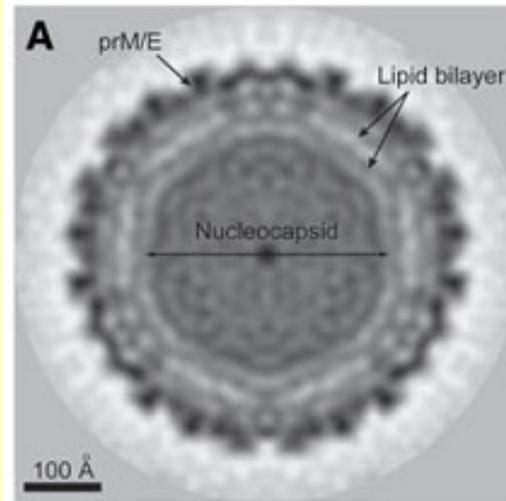


Flavivirus RNA genome and polyprotein



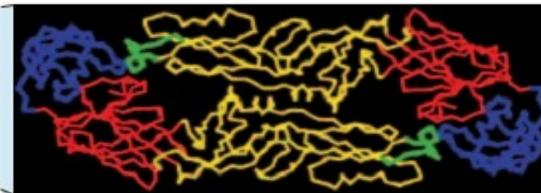


Estrutura dos Flavivirus



Envelope glycoprotein

- Domain I — central structure
- Domain II — dimerization
- Domain III — receptor binding
- Fusion peptide



Febre Amarela

Surto epidêmico fora da África

1647 – Barbados

1648 – Yucatán, México

1668 – Nova Iorque, EUA

1685 – Recife, Brasil

1793 – Filadélfia então capital dos EUA teve que ser evacuada, entre 150 e 200 mil mortes.

Mosquito e pessoas infectadas chegaram em navios.

Febre Amarela – fatos importantes

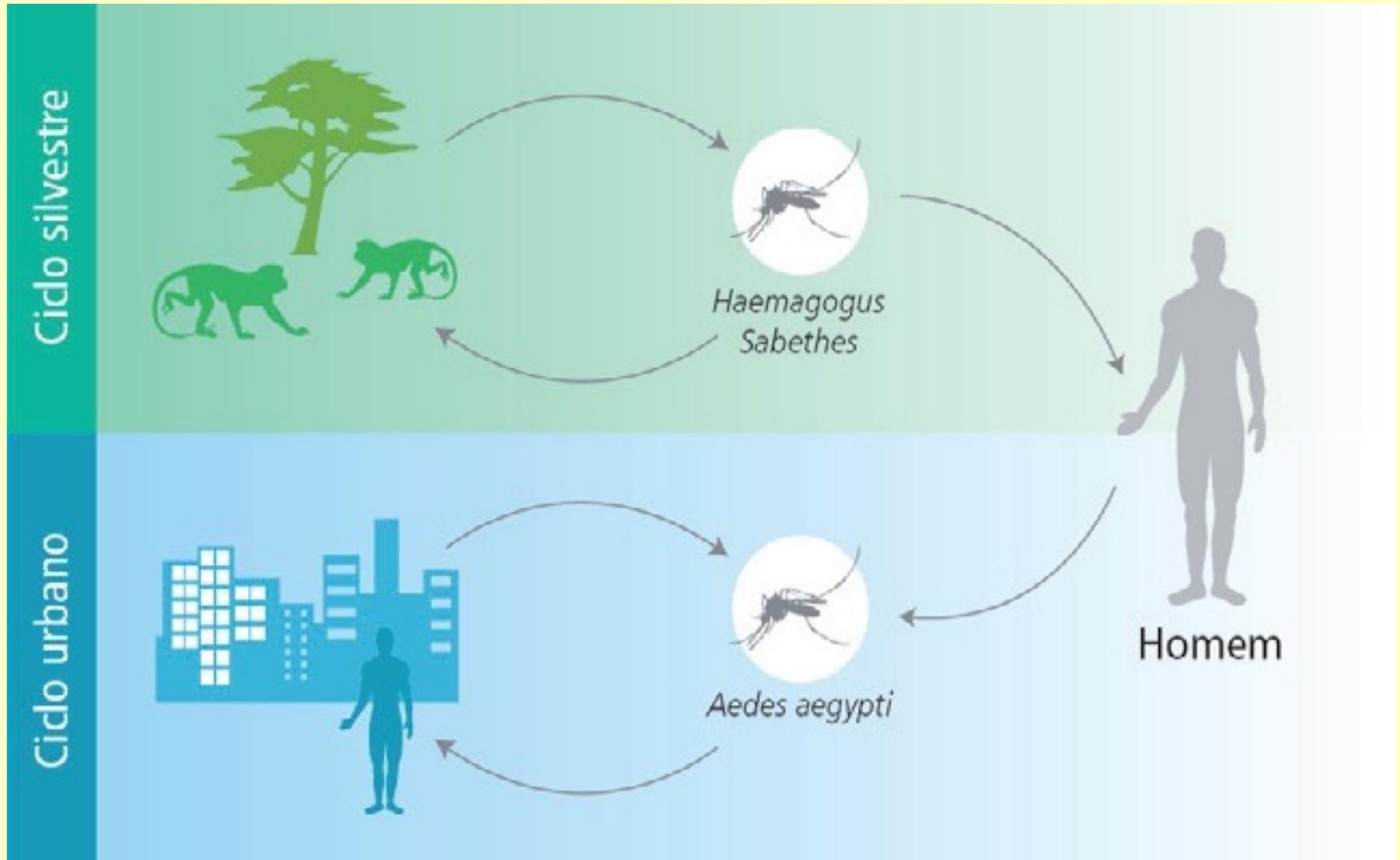
1881 – Carlos Finlay, médico cubano propõe que a transmissão é feita por mosquitos.

1890s – Guerra hispano-americana, muitos casos em soldados
A equipe médica do exército americano liderada por Walter Reed, demonstra que a transmissão era por mosquitos.
Combate ao mosquito mostrou-se eficiente.

1927 – Agente isolado na África.

1930s – Desenvolvimento da vacina na Fundação Rockefeller em Nova Iorque, por Max Theiller. Atenuação em ovos embrionados.
Testes em 1937.

Ciclos da febre amarela



Incubação de 3 a 6 dias.

Sintomas: febre, dor de cabeça, calafrios, dores nas costas, fadiga, perda de apetite, dor muscular, náusea, e vomito. Na maioria dos casos há recuperação (3 a 4 dias).

Pode haver uma segunda fase (tóxica) em 15% com dano hepático, dor abdominal, insuficiência renal, icterícia, sangramento, vomito negro.

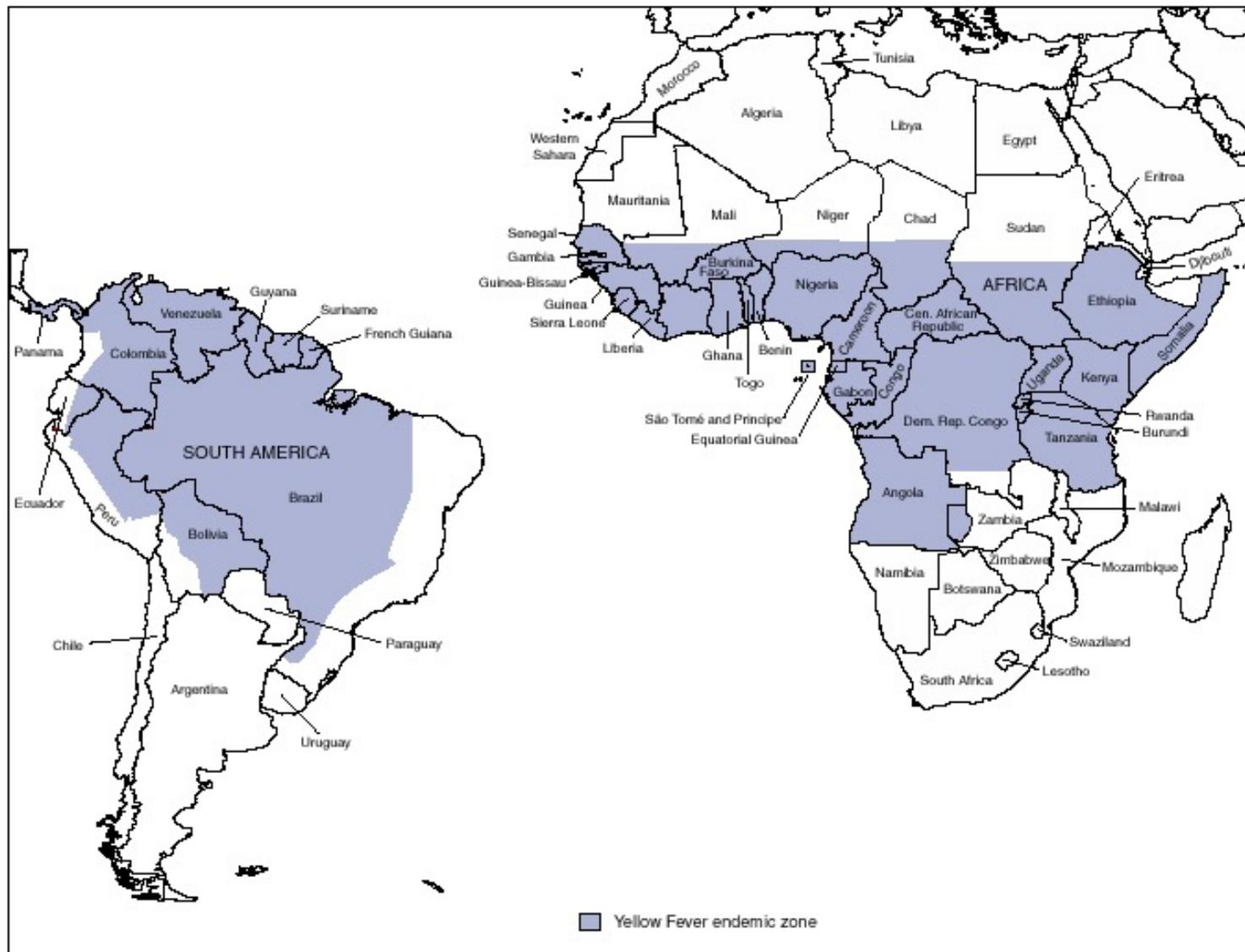
Letalidade de 3 a 7,5% (pode ser mais alta).

Atualmente causa 200 mil casos por ano e 30 mil mortes, 90% na África.



Febre amarela – áreas endêmicas hoje

FIGURE 1. Yellow Fever endemic zones



Vacina

- Vírus atenuado (cepa 17D), validade 10 anos.
- Vacinação compulsória para viagens em áreas de risco.



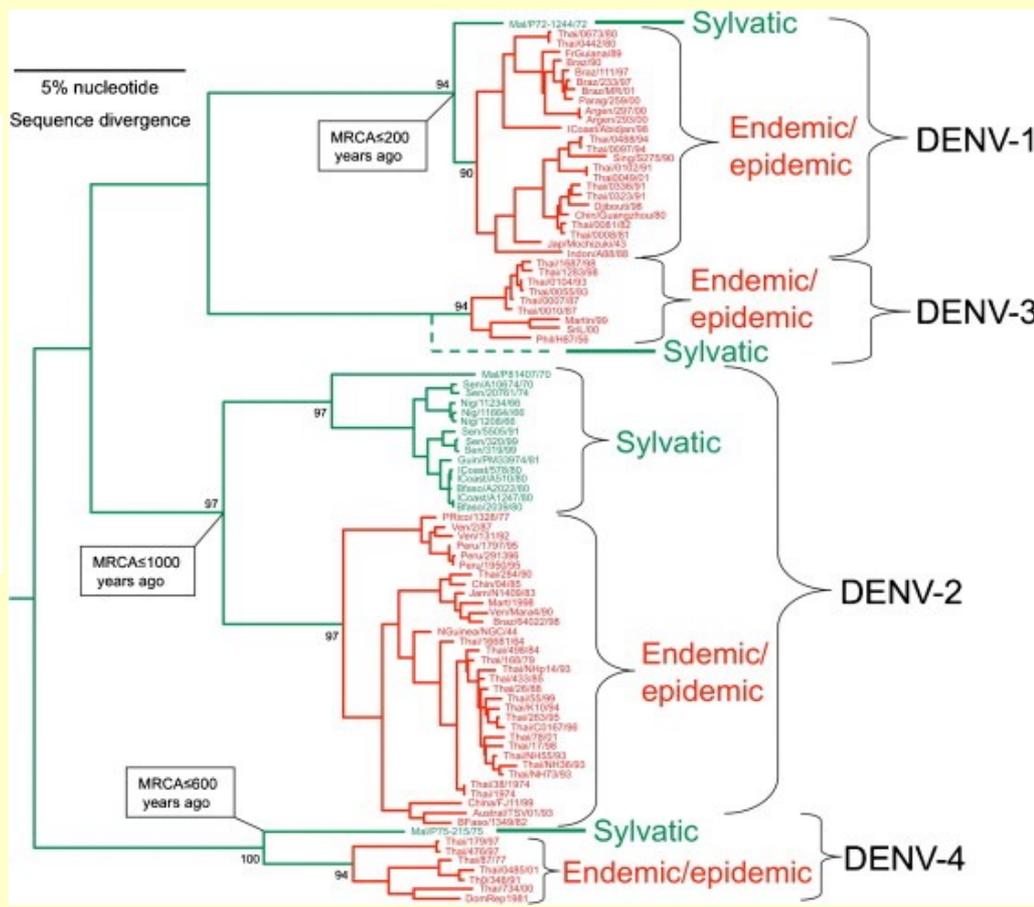
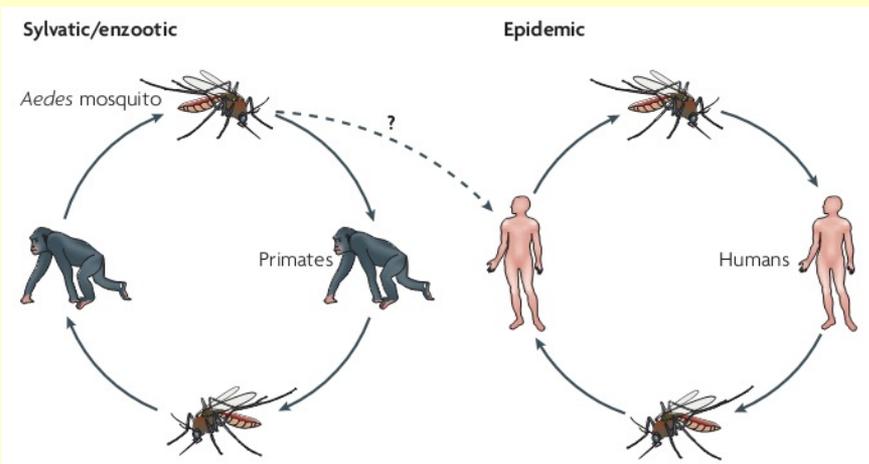
Recentemente tivemos uma grande elevação no número de casos no país.

No período de 1º de julho/2017 a 6 de fevereiro de 2018, foram confirmados 353 casos de febre amarela, sendo que 98 pacientes vieram a óbito (28% de letalidade!).

A campanha de vacinação emergencial aparentemente levou ao controle da epidemia.

Dengue

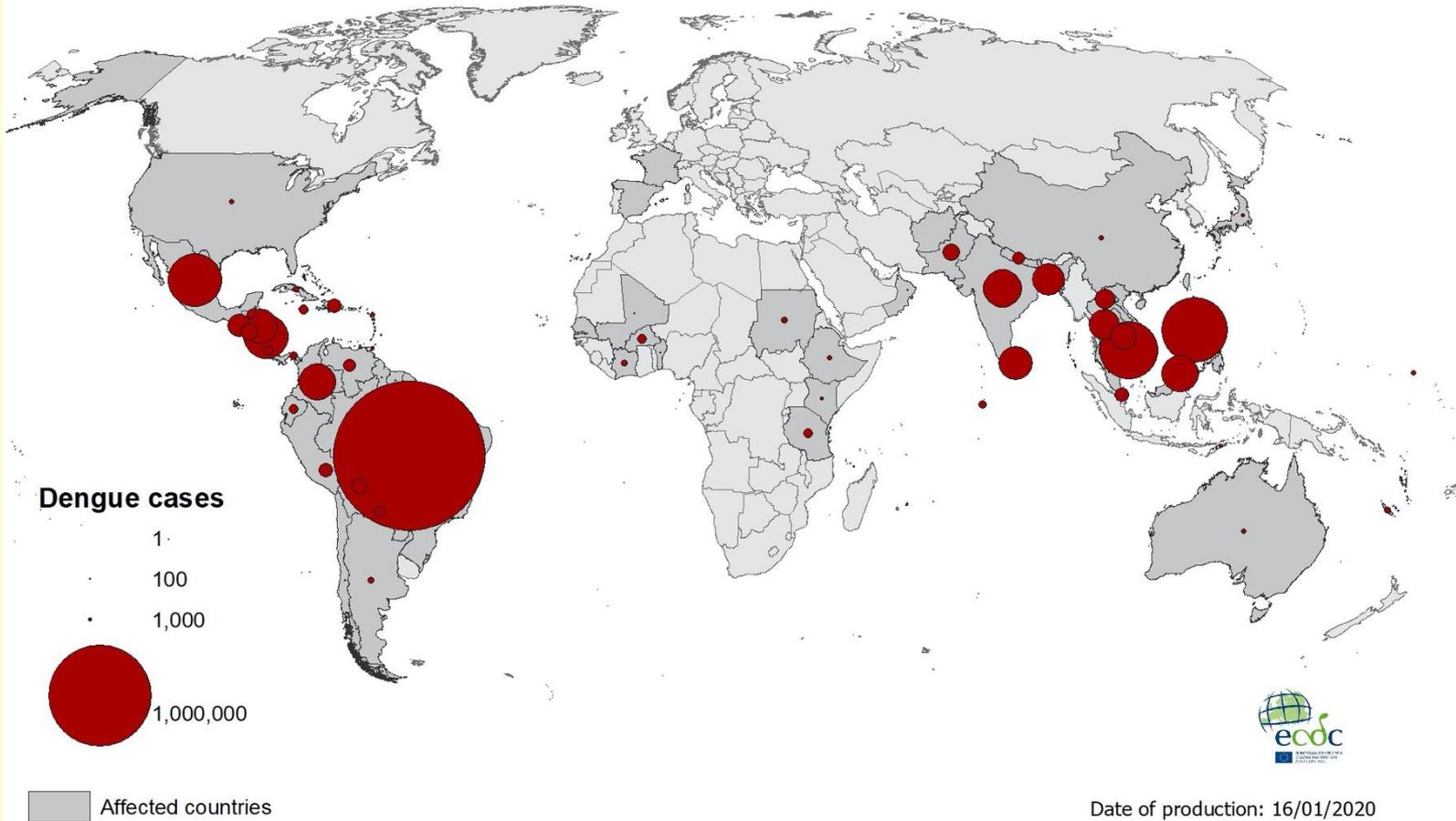
- Dengue: doença infecciosa febril aguda, de gravidade variável, causada pelo vírus dengue.
- Segunda doença que foi demonstrada ser transmitida por mosquitos (1907)



Origem na Malásia

Meios de transporte espalharam

■ África e Ásia

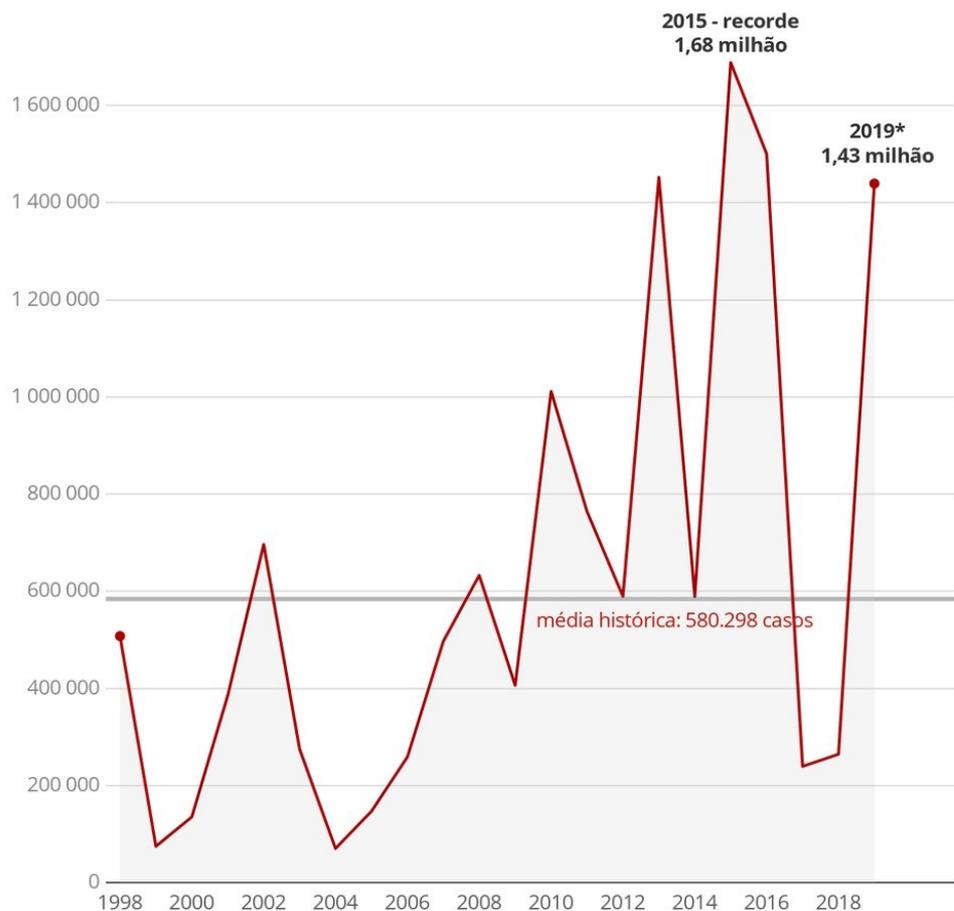


A dengue no Brasil

- São Paulo, 1851 e Rio de Janeiro, 1923
- Campanha de erradicação da febre amarela levou à eliminação da dengue
- Reintrodução em 1967
- Novas notificações na década de 1980
- Atualmente circulam os 4 sorotipos

Dengue: evolução a cada ano

Número total de casos registrados no Brasil desde 1998.

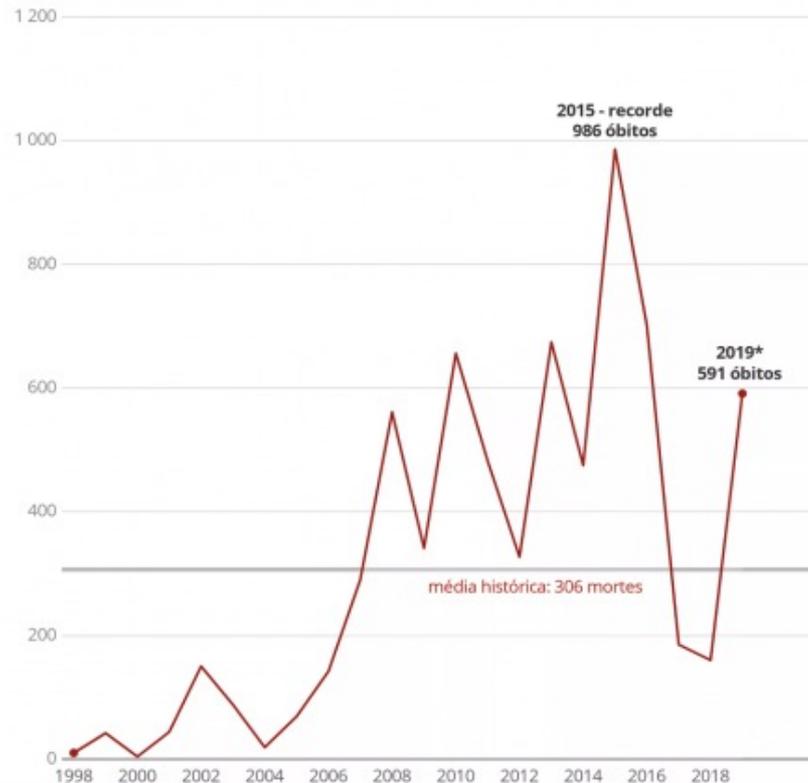


*dados referentes até 24/8/2019

Fonte: Ministério da Saúde

Óbitos por dengue no Brasil

Número total de mortes registradas por dengue no Brasil desde 1998.



*dados referentes até 24/8/2019

Fonte: Ministério da Saúde

Óbitos por dengue no Brasil — Foto: Arte G1

1.544.987 casos de dengue em 2019, um aumento de 488% em relação a 2018, segundo dados do Ministério da Saúde. Desse total, 782 pessoas morreram em todo o país.

778 mil casos até 23 de maio de 2020, e 342 óbitos.

Impacto epidemiológico global

- Presente em mais de 110 países
- ~50 milhões de casos no mundo por ano
- Entre 500 mil e um milhão de casos de formas graves
- ~30 mil mortes por ano
- Milhões de dólares gastos com hospitalizações, absentismo no trabalho e prejuízos ao turismo

Geralmente os **sintomas** se manifestam a partir do 3º dia depois da picada do mosquito.

Dengue Clássica

- Febre alta (> 38.5°C) com início súbito.
- Forte dor de cabeça.
- Dor atrás dos olhos, que piora com o movimento dos mesmos.
- Perda do paladar e apetite.
- Manchas e erupções na pele semelhantes ao sarampo, principalmente no tórax e membros superiores.
- Náuseas e vômitos
- Tonturas.
- Extremo cansaço.
- Moleza e dor no corpo.
- Muitas dores nos ossos e articulações.

•Prova do laço positiva



PODE SER DENGUE!

 FEBRE ACIMA DE 38°	+	 DESÂNIMO	+
 DOR DE CABEÇA	+	 DOR NOS OLHOS	+
 DOR NO CORPO	-	 RESFRIADO	=

PROCURE UM MÉDICO OU POSTO DE SAÚDE

Apóio:  Realização: 

Dengue hemorrágica

Os sintomas da dengue hemorrágica são os mesmos da dengue comum. A diferença ocorre quando acaba a febre e começam a surgir os sinais de alerta:

- Dores abdominais fortes e contínuas.
 - Vômitos persistentes.
 - Pele pálida, fria e úmida.
 - Sangramento pelo nariz, boca e gengivas.
 - Manchas vermelhas na pele.
 - Sonolência, agitação e confusão mental.
 - Sede excessiva e boca seca.
 - Pulso rápido e fraco.
 - Dificuldade respiratória.
 - Perda de consciência.
-
- O choque é decorrente do aumento da permeabilidade vascular seguido de hemoconcentração e falência circulatória.
 - É de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas.
 - Cerca de 5% das pessoas com dengue hemorrágica morrem.

Tratamento

Dengue clássica:

Não há tratamento específico, a medicação é apenas sintomática, com analgésicos e antitérmicos (paracetamol e dipirona).

Devem ser evitados os salicilatos e os antiinflamatórios não hormonais, já que seu uso pode favorecer o aparecimento de manifestações hemorrágicas e acidose.

O paciente deve ser orientado a permanecer em repouso e iniciar hidratação oral.

Febre Hemorrágica da Dengue - FHD:

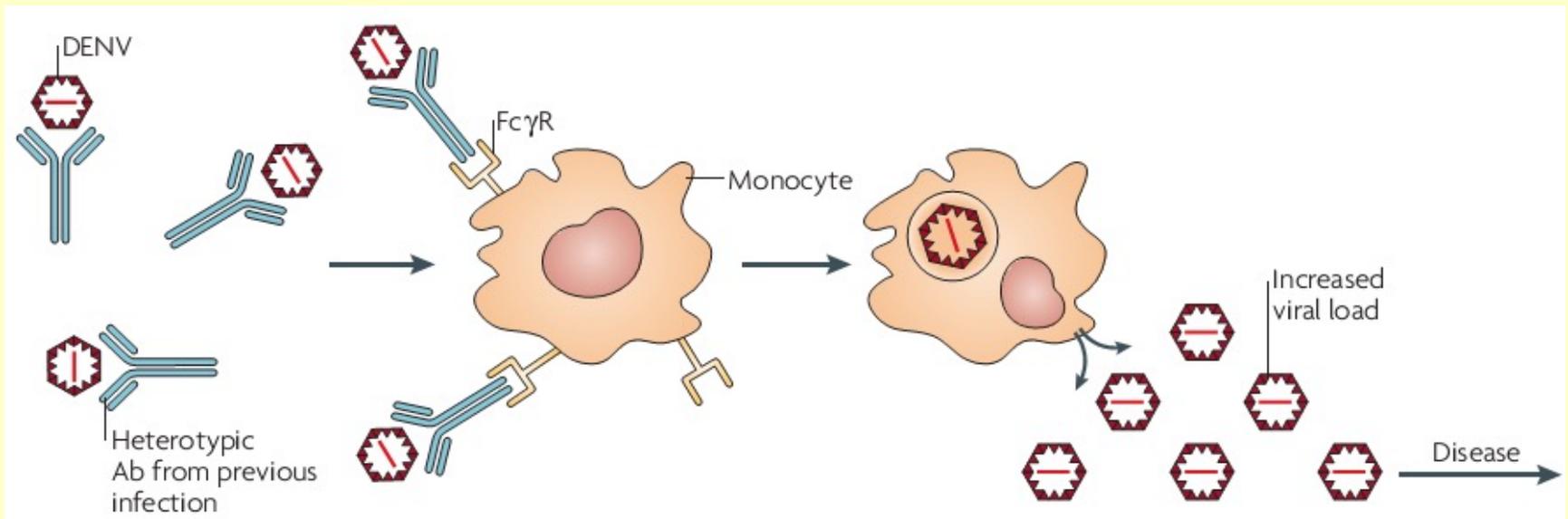
Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para identificação dos primeiros sinais de choque.

O período crítico será durante a transição da fase febril para a afebril, que geralmente ocorre após o terceiro dia da doença.

Em casos menos graves, quando os vômitos ameaçarem causar desidratação ou acidose, ou houver sinais de hemoconcentração, a reidratação pode ser feita em nível ambulatorial.

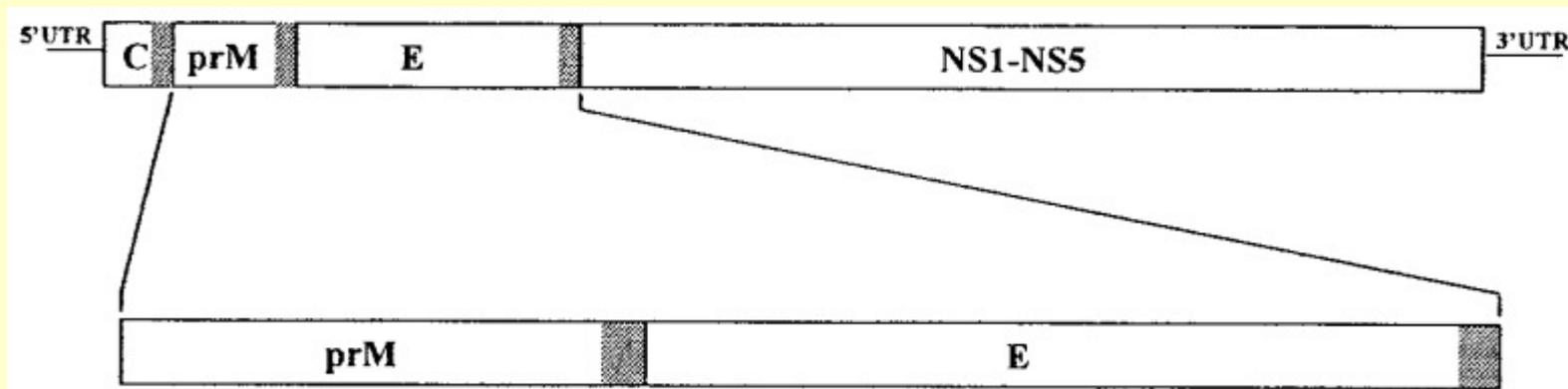
Maior incidência de casos graves relacionadas a **surtos sequenciais de tipos diferentes**.

- Maior virulência da cepa circulante
- Imunidade tipo-específica X Antibody dependent enhancement (ADE)



Vacinas

- DENG VAXIA (Sanofi Pasteur), recombinante tetra valente x virus vacinal da febre amarela 17D. Em uso no Brasil.



Vacinas

- **TetraVax-DV** (NIH), Instituto Butantã entrou no estudo com produção e formulações, tetra valente, mistura de cepas. Em fase final de produção.
- DENVax (Inviragen/Takeda) tetra valente x Den2
- TDENV PIV (GlaxoSmithKline) tetra valente, mistura de cepas inativadas
- V180 (Merck) de subunidade, antígenos expressos em células de insetos

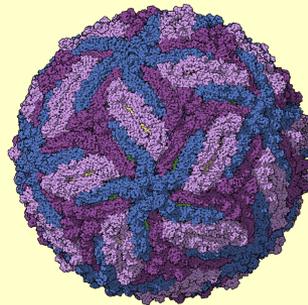
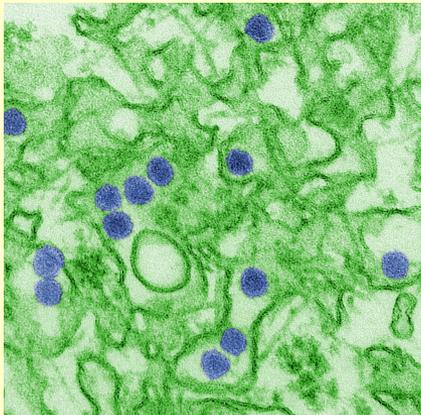
Zika vírus

Floresta Zika em Uganda.
Flavivírus isolado em 1947.

Ciclo macaco-mosquito-macaco, contaminação ocasional de humanos

Casos em humanos confirmados consistentemente em 1952, em Uganda e Nigéria.

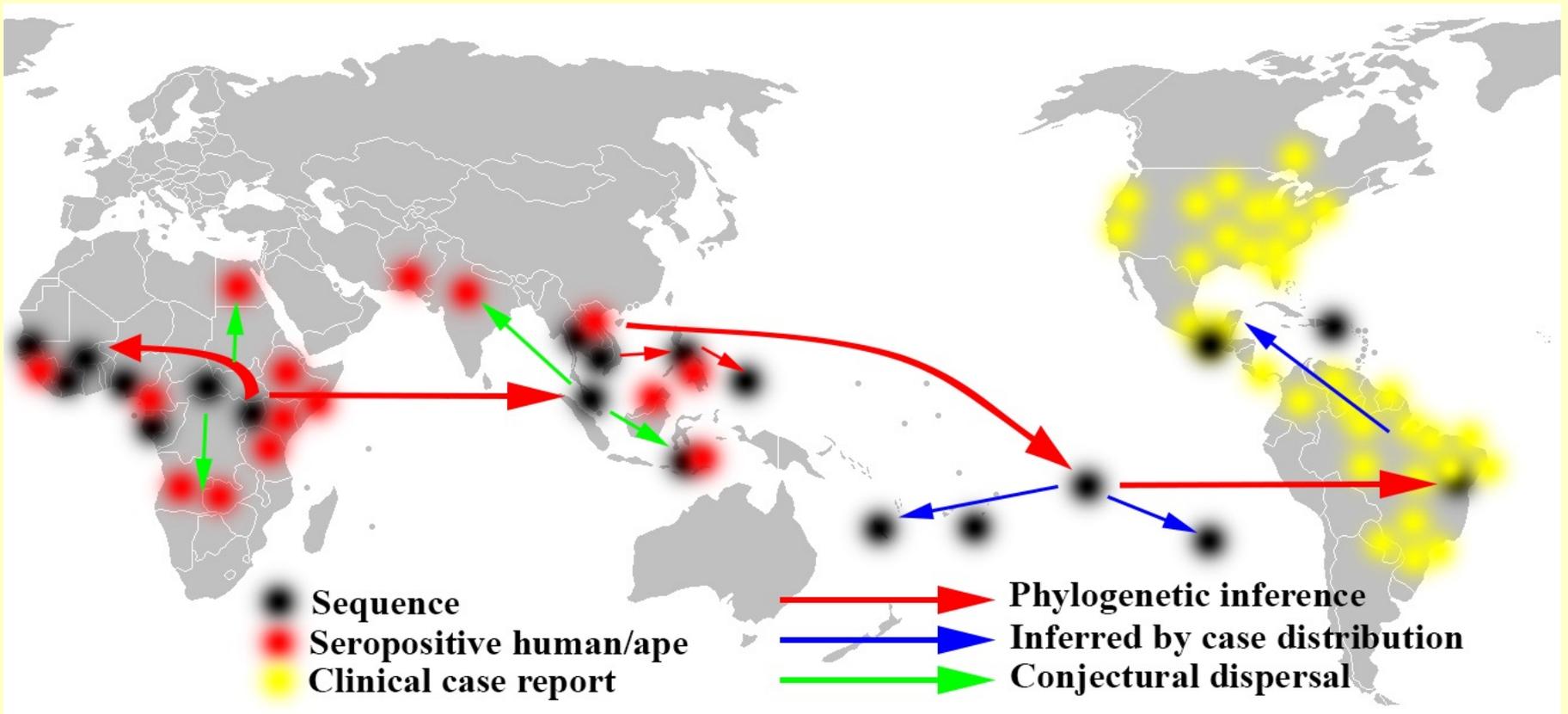
Sintomatologia similar a da dengue, porém mais suave.



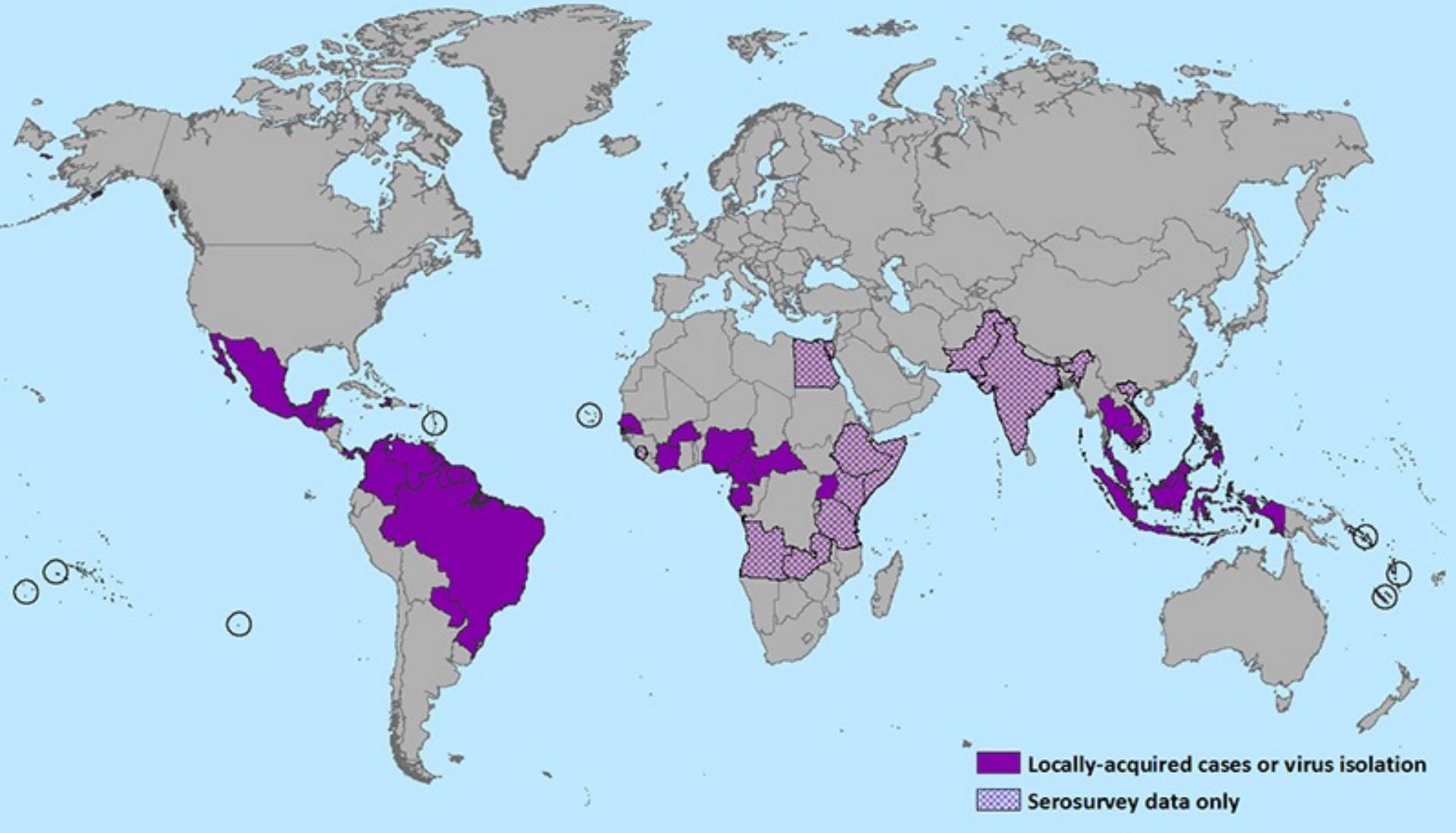
1951 – 1982, migração para Ásia (Indonésia, Malásia, Índia, Filipinas...)

2007, Micronésia. 2013 – 2014, Polinésia francesa.

2015 – América do Sul, depois América do Norte.



Países onde houve transmissão de Zika (CDC, 2016)



Transmissão:

-Mosquitos *Aedes aegypti*, e...

A. africanus, *A. apicoargenteus*, *A. furcifer*, *A. hensilli*,

A. luteocephalus and *A. vittatus*

Encontrado também no mosquito comum, *Culex*

-Sexual

-Durante a gravidez e parto.

-Transfusão de sangue

Complicações:

- Provoca Síndrome de Guillain–Barré (distúrbio autoimune, ataca parte do sistema nervoso levando a fraqueza muscular e perda de reflexos).

- Afeta desenvolvimento do feto e provoca microcefalia.

- Doença neurológica pode ocorrer como sequela.

No Brasil o zika vírus provocou 37.011 casos em 2015, 215.327 em 2016, 17.452 em 2017, 6.685 em 2018.

Nova linhagem passou a circular em 2019.

Em 2020 já foram notificados 3.692 casos.

Em 2015 1.161, e em 2016 857 casos de **microcefalia** foram confirmados, um aumento significativo em comparação com 147 casos em 2014.

A correlação da microcefalia com a infecção das mães por zika na maioria desses casos foi confirmada, sendo que a região Nordeste foi a mais atingida

Vacinas

Há um intenso trabalho para desenvolvimento.

- Vírus purificado inativado, promissora em testes com humanos, desenvolvida no Walter Reed Army Institute of Research- EUA.
- Recombinantes (vetor adenoviral)
- DNA (GLS-5700), Inovio Pharmaceuticals entrou em testes clínicos em humanos nos EUA. Genes E e PrM.
- RNA, genes E e PrM.

Não há **tratamento** específico.

Adota-se tratamento para os sintomas, similar ao da dengue.

Familia Togaviridae

Infectam humanos, mamíferos e aves.

32 espécies

2 gêneros.

Alphavirus (mosquitos são os vetores).

Provocam artrites, encefalites, febre. Ex.:

Chikungunia, Mayaro.

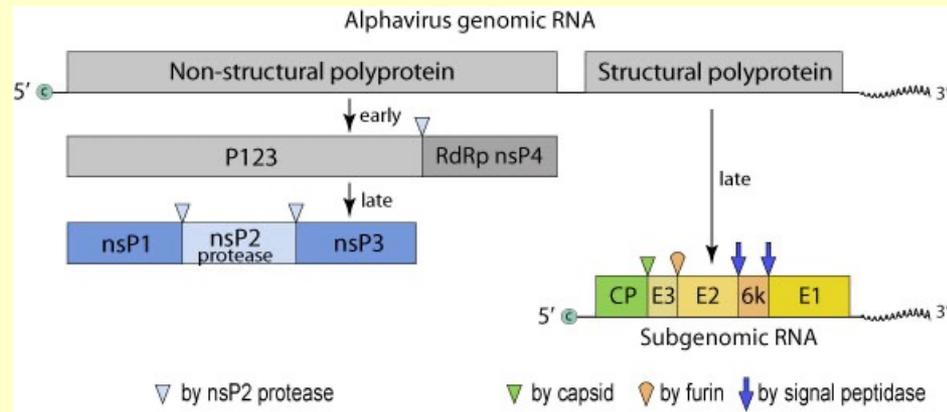
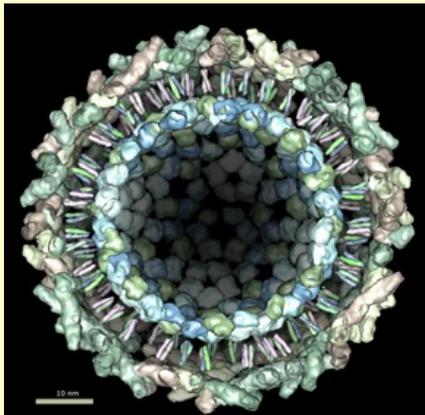
Rubivirus (respiratórios, saliva): rubéola

Familia Togaviridae

Genero Alphavirus

Virus de RNA (+) de fita simples

Simetria icosaédrica / Envelopados



Chikungunya

Significa postura curvada, termo da língua Makonde.
Essa etnia vive fronteira Moçambique – Tanzânia.

Primeiro surto em 1779.



Os principais **sintomas** da chikungunya são:

- Febre.
- Dores intensas nas juntas, em geral bilaterais (joelho esquerdo e direito, pulso direito e esquerdo, etc).
- Pele e olhos avermelhados.
- Dores pelo corpo.
- Dor de cabeça.
- Náuseas e vômitos.

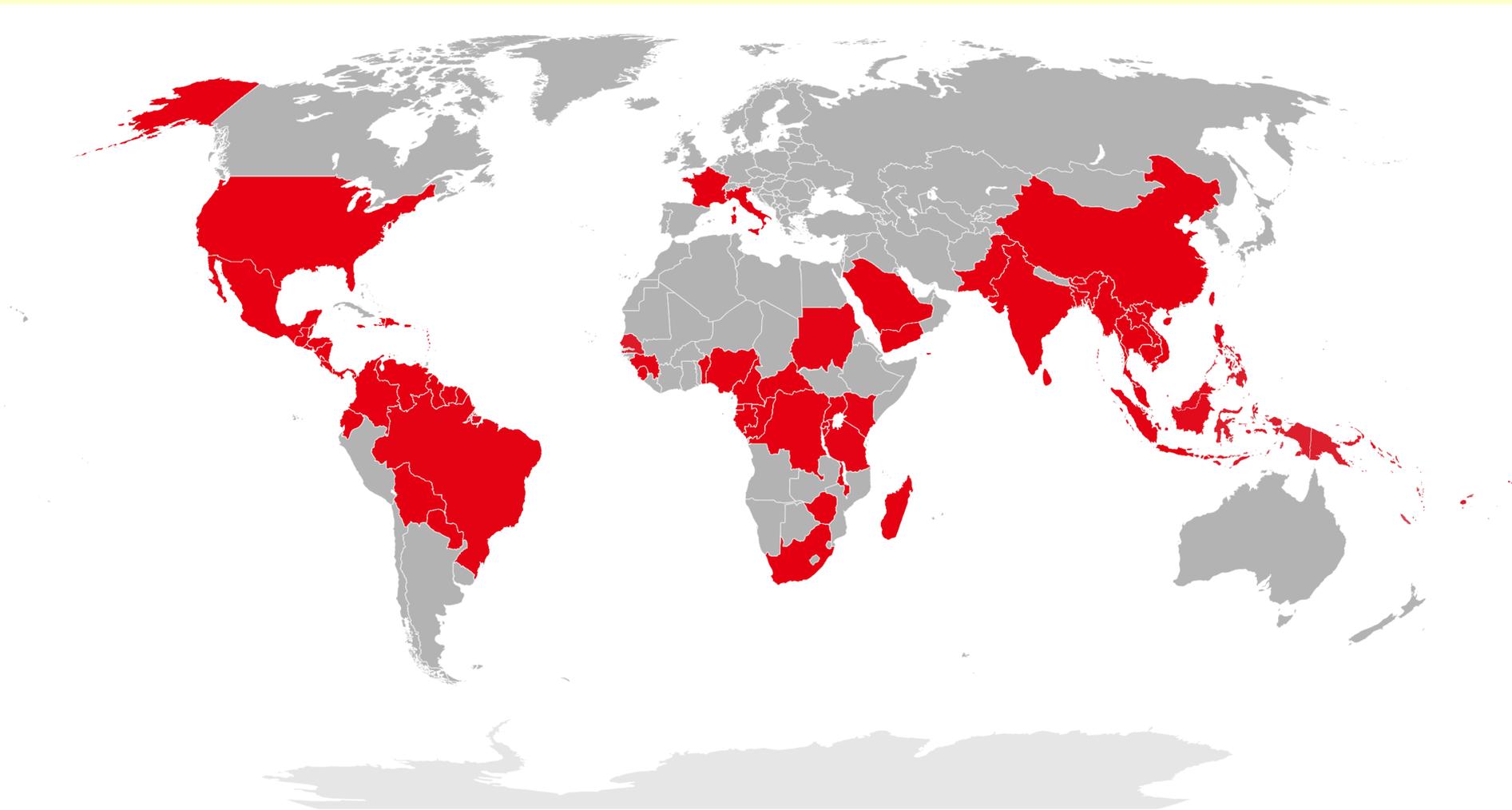
Cerca de 30% dos casos não chegam a desenvolver sintomas. Normalmente, os sintomas aparecem de dois a 12 dias da picada do mosquito, período conhecido como incubação.

Depois de infectada, a pessoa fica imune pelo resto da vida.

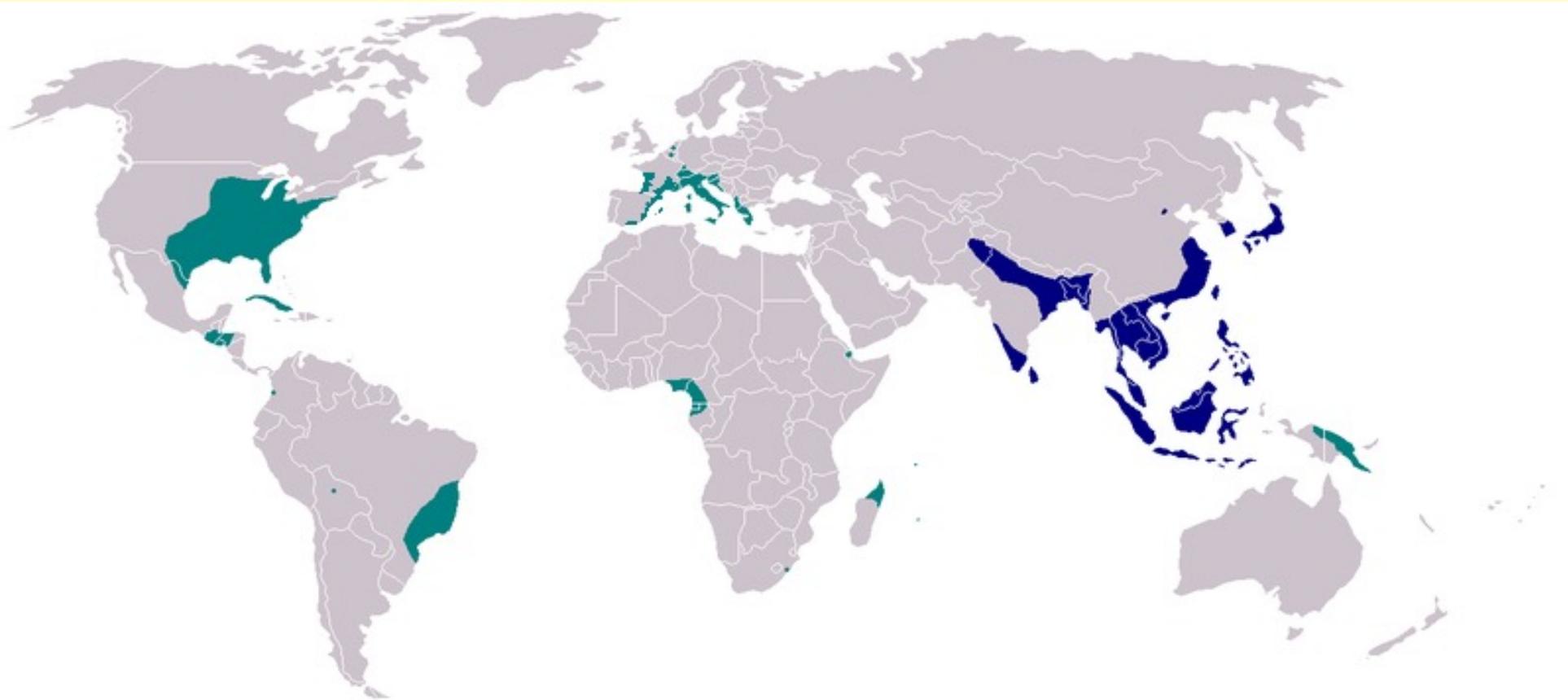
Todas as faixas etárias são igualmente suscetíveis ao vírus Chikungunya, porém as pessoas mais velhas têm maior risco de desenvolver a **dor articular (nas juntas) crônica** e outras complicações que podem levar à morte.

Esse quadro pós-agudo e crônico com dores nas juntas pode durar **meses ou anos**.

O risco de gravidade e morte aumenta quando a pessoa tem alguma doença crônica, como diabetes e hipertensão, mesmo tratada.



Áreas com transmissão de Chikungunia (CHIKV), 2015



Áreas de circulação de *Aedes albopictus*

Duas variantes desse vírus, uma vinda da África e outra da Ásia entraram no **Brasil** entre 2012 e 2014.

A sua proliferação está sendo rápida devido à transmissão por dois Aedes, o Aegypti e o Albopictus.

Dados na mídia, de órgãos de saúde e estimativas, mostraram o registro de 30.600 casos em 2015, **272.805 em 2016**, 184.000 em 2017, 51.797 em 2018, e 39.924 em 2019.

Os estados da **Bahia**, Rio de Janeiro, Ceará, Pará e Espírito Santo foram os mais afetados.

Temos 37.387 casos prováveis em 2020, Bahia e Espírito Santo estão sendo mais afetados.

Taxa de letalidade pode chegar a 0,1%.

O **tratamento** da chikungunya é feito de acordo com os sintomas, com o uso de analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios para aliviar febre e dores.

Não há antivirais ou vacinas contra CHIKV aprovados.

Em casos de sequelas mais graves, e sob avaliação médica conforme cada caso, pode ser recomendada a fisioterapia.

As seguintes medidas são importantes **para evitar agravamento** da chikungunya:

- Não utilizar AINH (**Anti-inflamatório não hormonal**) na fase aguda, pelo risco de complicações associadas às formas graves de chikungunya (hemorragia e insuficiência renal).
- Não utilizar **corticoide** na fase de aguda da viremia, devido ao risco de complicações.
- Não é recomendado usar o ácido acetil salicílico (**AAS**) devido ao risco de hemorragia.

No início de 2019, o **Mayaro** também um Alfavírus originário e endêmico na Amazônia, começou a circular significativamente no interior de São Paulo e Rio de Janeiro.

A sintomatologia e evolução da doença provocada pelo Mayaro são similares às provocadas pelo Chikungunia.

**Para esses vírus é urgente o investimento no seu conhecimento,
o investimento em métodos de diagnóstico,
o desenvolvimento de vacinas e de antivirais.**

**Assim como, para as arboviroses de forma geral,
que emergem ou re-emergem...**

Guia de estudos

Que características levam a agrupar vírus de diferentes famílias como arboviroses?

O principal vetor de febre amarela, dengue, zika e chikungunia no Brasil é o *Aedes aegypti*. Que características do ciclo de vida desse mosquito o tornam tão eficiente para transmitir esses vírus? Como combatê-los?

Quais as características importantes do ciclo replicativo dos flavivírus?

Quais as características importantes do vírus da febre amarela em termos de patologia, distribuição geográfica, reservatórios e circulação nos diferentes hospedeiros?

Existe uma forma eficiente de prevenção contra a febre amarela?

O que chama a atenção em termos distribuição geográfica e filogenia no(s) vírus da dengue?

As características da patologia provocada pelos vírus da dengue podem mudar, considerando surtos epidêmicos numa mesma região por diferentes sorotipos?

Como são as formulações de vacina contra a dengue em teste e em uso?

O que é marcante na evolução do vírus zika desde a sua descoberta até os dias de hoje?

Quais as características importantes do vírus chikungunia em termos distribuição geográfica, patologia e vetores que o transmitem?