Infecção Atualizações em Dengue

Talitah Michel Sanchez Candiani, Alexandre Sérgio da Costa Braga, Roberta Maia de Castro Romanelli, Aline Almeida Bentes, Ericka Viana Machado Carellos,

Daniela Caldas Teixeira, Roberto Gomes Chaves, Antônio de Pádua Andrade Biscotto, Edson Lopos Libânio, Aloísio da Silva, Cláudio Araújo Faria, Lara Jhullian Tolentino Vieira, Daniela Otoni Russo, José Geraldo Leite Ribeiro, Lilian Martins Oliveira Diniz Departamentos de Infectologia e Imunizações da SMP

Autores:

Introdução A Dengue é uma arbovirose transmitida pela picada da fêmea do mosquito Aedes aegypti. Este mosquito circula durante todo o dia, mas é mais ativo das 7h às 10h e das 16h às 19h, possuindo uma autonomia de voo em torno de 100 metros.

O vírus da Dengue é um vírus RNA relacionado ao gênero Flavivírus, com características semelhan-

tes aos vírus da Chikungunya, Zika e Febre Amarela. Possui quatro sorotipos: 1, 2, 3, e 4, causando infecções sintomáticas em aproximadamente 25% das pessoas infectadas, ou seja, a grande maioria (75%) permanece assintomática. Após a picada por um mosquito Aedes aegypti infectado, os indivíduos podem apresentar sintomas da dengue em um período que varia de três a 14 dias. Indivíduos infectados, sintomáticas ou assintomáticos, podem transmitir o vírus da dengue e permanecem infectantes aos mosquitos durante todo o período virêmico que é de aproximadamente 7 dias. É importante destacar que, em pacientes sintomáticos, a capacidade de transmissão do vírus pode iniciar-se um a dois dias antes do surgimento das manifestações clínicas.

A infecção por um determinado sorotipo do vírus da dengue confere imunidade permanente contra esse mesmo sorotipo. Além disso, pode ser observado um fenômeno de proteção cruzada temporária contra os outros sorotipos, que dura geralmente cerca de dois a seis meses. Entretanto, após este período, uma infecção subsequente por um sorotipo diferente do vírus pode predispor significativamente ao risco de formas mais graves da doença, incluindo fenômenos hemorrágicas. Até o dia 19 de fevereiro de 2024, em Minas Gerais havia registro de 218.645 casos prováveis de dengue (casos notificados, exceto os descartados), com 75.310 casos confirmados para a doença. Até esse momento, foram 19 óbitos confirmados por dengue no estado e 122 estão em investigação. Importante ressaltar que não há tratamento antiviral específico disponível contra a dengue. O manejo é suportivo, e o fator preponderante para o manejo adequado é garantir uma correta hidrata-

ção para o paciente, seja, oral ou endovenosa, sendo que reavaliações clínicas frequentes são fundamentais para uma melhor evolução, principalmente naqueles pacientes com fatores de risco. No ano de 2024, devido ao aumento do número de casos da doença em todo o país, o Ministério da Saúde publicou um documento atualizado de manejo dos pacientes com dengue (Disponível em:

manejo-clinico-adulto-e-crianca discutir tópicos importantes no manejo da dengue em pacientes pediátricos.

https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-Esse boletim tem por objetivo ressaltar conceitos fundamentais sobre a doença e sua evolução e Quando suspeitar clinicamente que meu paciente pode estar com dengue?

Paciente que apresenta febre (> 38° C) com duração entre dois a sete dias, associada a pelo menos duas ou mais das seguintes manifestações: cefaleia ou dor retro orbitária; mialgia; artralgia; prostração; exantema; náuseas ou vômitos; petéquias; prova do laço positiva ou leucopenia. Em pacientes pediátricos, deve-se também estar atento a apresentações inespecíficas como recusa alimentar e de líquidos; diarreia; dor abdominal; rubor facial; adinamia, sonolência, irritabilidade e até mesmo dor de garganta. É essencial destacar que, em crianças, pode ocorrer um agravamento súbito do quadro.

Como é feito o diagnóstico laboratorial da dengue? O diagnóstico laboratorial da dengue é feito diretamente pela detecção de componentes virais no sangue ou indiretamente por métodos sorológicos. A sensibilidade de cada teste depende da duração da doença. Durante a fase febril, o diagnóstico pode ser realizado pelo isolamento viral, pela detecção do genoma viral no sangue (RT-PCR) ou pela detecção de proteínas virais não-estruturais (NS1) por meio do teste rápido. O teste rápido (antígeno NS1) é o exame mais amplamente disponível para o diagnóstico da dengue e melhores resultados são obtidos nos primeiros cinco dias de doença. A sensibilidade do teste depende do sorotipo viral, do dia de coleta e do tipo de infecção (primária ou secundária). A sensibilidade do teste rápido na fase febril pode ser maior que 90% em indivíduos primo-infectados, mas cai para 60 a

80% na infecção secundária. O diagnóstico sorológico é feito por meio da detecção de anticorpos IgM a partir do 6º dia de doença. Os níveis de IgM atingem pico máximo por volta do 15º dia de doença e permanecem detectáveis por 30 a

60 dias. Os títulos de IgG se elevam após o 8º dia e permanecem detectáveis por toda a vida. Na infecção secundária, títulos altos de IgG são encontrados, porém os níveis de IgM podem ser indetectáveis. ATENÇÃO! O diagnóstico sorológico da denque pode ser influenciado pela presença de anticorpos resultantes

de infecções anteriores por outros flavivírus, como o vírus da febre amarela ou ZIKA, ou devido à vacinação recente contra a febre amarela. Meu paciente pertence a algum grupo especial ou possui fatores de risco?

medicamentos como anticoagulantes, antiagregantes plaquetários ou imunos supressores.

Quais são os principais sinais de alarme e como devo interpretá-los?

Dor abdominal intensa referida ou

à palpação

pericárdico)

Hepatomegalia

Aumento progressivo do

Vômito persistentes

indica extravasamento plasmático.

acordo com a fase da doença.

Dias de doença

Temperatura

ca na segunda infecção pode ser exacerbada.

doenca.

Desordem do sensório

Hipotensão postural e/ou

Pessoas em extremos de idade (menores de 2 anos ou maiores de 65 anos), gestantes, e indivíduos que possuem comorbidades, especialmente aquelas de difícil controle, estão em maior risco de complicações por dengue. As comorbidades relevantes incluem asma; obesidade grau 2 ou 3 (IMC ≥ 35 kg/m²); diabetes; doenças hematológicas (especialmente anemia falciforme); insuficiência renal crônica; doença cloridropéptica; hepatopatias; doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial; e o uso de

No Quadro 1 estão apresentados os sinais de alarme. Atenção deve ser reforçada aos pacientes que apresentarem esses sinais de alarme, pois deverão ser priorizados na atenção básica e nos departamentos de emergência hospitalares. Quadro 1 – Sinais de alarme em pacientes com dengue (Fonte: PAHO 2022) SINAL DE ALARME **COMO INTERPRETAR**

intensa. Aparece no final da fase febril.

Apresenta-se como progressiva até contínua ou sustentada e

Apresenta-se como irritabilidade, sonolência, letargia.

Parte da definição de dengue e é um fator de moderada

Sua presença não indica a gravidade da doença, mas a

Apresenta-se com início abrupto. Mais de 2 cm abaixo do

É sinal de extravasamento plasmático. Idealmente deve ser

É considerado como sinal de alerta quando ocorrem três ou

20

10

40

60

80

IgG

IgG

mais episódios em uma hora ou quatro episódios em seis

avaliado em dosagens consecutivas durante o monitoramento O hematócrito deve ser considerado aumentado se maior que 10% do valor basal ou dos valores medianos para a idade.

probabilidade de evolução de pior prognóstico.

rebordo costal. Geralmente dolorosa.

predição para gravidade. lipotimia Apresenta-se como gengivorragia, epistaxe, sangramento Sangramento da mucosa vaginal não associado à menstruação, hematúria. Detectado por exame clínico, exames de imagem ou ambos, no Acúmulo de fluido (ascite, final do estágio febril. derrame pleural, derrame

Em que fase da doença meu paciente está e quais são as possíveis complicações? A Dengue é dividida em três fases, sendo que na fase crítica podem surgir os sinais de alarme que, normalmente, indicam aqueles pacientes com maior probabilidade de evoluir para formas mais graves da

ATENÇÃO O mecanismo de queda de plaquetas não ocorre por extravasamento plasmático e sim por consumo e mecanismo imune. Por isso, a queda de plaquetas isolada não é sinal de alarme, pois não

Todo o raciocínio clínico desenvolvido para o paciente com dengue deve ser guiado pela fase em que ele se encontra. Para caracterizar a fase da doença em que o paciente se encontra, deve ser avaliado o tempo de febre em dias, se há presença de sinais de alerta e deve ser avaliado o hemograma. A fase crítica é marcada pela presença de sinais de alerta e aumento do hematócrito, que representam extravasamento plasmático. Geralmente, ocorre queda de plaquetas por mecanismo de consumo e imune. No primeiro episódio de dengue a fase crítica ocorre, frequentemente, entre o 3º e 6º dia de evolução da febre, mas em casos secundários pode ocorrer nos primeiros dias de sintomas. A Figura 1 representa a evolução de

7

5

2

3

horas.

Reabsorção Choque Desidratação Sobrecarga de Sangramento Potenciais problemas clínicos fluidos Comprometimento de órgãos Plaquetas Mudanças laboratoriais Hematócrito Viremia Virologia Igm Infecção primária Sorologia Infecção secundária IgM Febril Crítica Evolução da dengue Fase de recuperação Figura 2 – Evolução clínica e laboratorial da infecção pelo vírus da dengue (Fonte: MS, Brasil 2024; Adaptado de: OMS, 2009) Por que a dengue pode se manifestar de forma grave?

Durante a fase aguda da doença, o vírus está presente no sangue. As respostas humorais e celular são importantes para o clareamento viral através da geração de anticorpos neutralizantes e da ativação de linfócitos TCD4+ e TCD8+. Um desequilíbrio transiente da resposta imunológica ocorre nos casos graves, levando à disfunção das células endoteliais e a uma desregulação do sistema de coagulação, que culminam no extravasamento plasmático, choque e sangramento. Os mecanismos que levam ao quadro grave da doença não estão bem definidos, mas acredita-se que a resposta imune, características genéticas do indivíduo e características da cepa viral estejam envolvidas. Sabe-se que a forma grave da doença também pode estar relacionada a infecções sequenciais por diferentes sorotipos, já que a resposta imunológi-

Através da detecção dos sinais de gravidade, secundário ao extravasamento plasmático com perda de plasma para o interstício devido a aumento da permeabilidade dos capilares e consequente perda de proteína, levando ao choque. O extravasamento plasmático pode ser percebido através da hemoconcentração, (quanto maior o hematócrito maior a gravidade), pela redução da albumina e por achados ao

Como saber se meu paciente está evoluindo de maneira desfavorável?

exame clínico ou de imagem sugestivos de derrames cavitários (pleural e ascite).

Outras formas de evolução desfavorável são o sangramento volumoso e comprometimento de múltiplos órgãos. As manifestações hemorrágicas na dengue são causadas por alterações vasculares, plaquetopenia e coagulopatia de consumo. O estado prolongado de hipovolemia está associado com frequência aos sangramentos importantes. São considerados sinais de gravidade: sangramento grave; enchimento capilar lento (> 2"); taquicardia; taquipneia extremidades distais fria; pulso fraco e filiforme; PA convergente (< 20 mmHg); oligúria (<1,5mL/Kg/h); hipotensão arterial (fase tardia choque); acúmulo de líquidos com insuficiência respirató-Como classificar o meu paciente com suspeita de Dengue? Deve-se considerar os grupos de risco, a presença dos sinais de alarme, a realização da prova do laço (somente em paciente do Grupo A) e os sinais de dengue grave, todos descritos anteriormente. A Figura 2 apresenta a classificação do paciente, lembrando-se que é dinâmica e pode mudar de acordo com a evolução do paciente. Grupo A Grupo B Manifestações Grupo D Prova do laço positiva/ Sim ou Não petéquias ou situação Não Sim Sim ou Não especial* Sinais de alarme Sim Sim ou Não Não Não Sinais de dengue grave Não Não Não Sim Figura 2 – Classificação do paciente de acordo com prova do laço, condições especiais, sinais de alarme e de dengue grave. (Fonte: Prefeitura BH, 2017) Quais os exames complementares solicitar de acordo com a classificação? O Quadro 2 apresenta os exames iniciais a serem solicitados de acordo com a classificação do paciente. Deve ser considerado a evolução dinâmica da doença e a continuidade da propedêutica. Quadro 2 – Exames complementares a serem solicitados de acordo com a classificação e tempo de evolução da dengue. C D Exames\Grupo В Hemograma, aminotransferases, glicemia, ureia, creatinina, íons (Na / K), lactato, bilirrubina total e frações, albumina, coagulograma Hemograma não é (AP/RNI/PTT), fibrinogênio Hemograma obrigatório (a critério Inespecíficos médico e Recomendado - Radiografia de epidemiológico) tórax ou US tóraco-abdominal e Ecocardiograma, a beira leito (se disponíveis)

NS1(até o 5º dia)

IgM (a partir do 6°

Os antitérmicos/analgésicos mais indicados são dipirona (10 a 15mg/Kg/dose até de 6/6 horas) ou

Devem ser evitados os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco pelo risco de complicações hemorrágicas e potencial desenvolvimento da síndrome de Reve.

Não existe tratamento antiviral com comprovada eficácia para o vírus da dengue. Não há estudos que suporte o uso de corticoides, imunoglobulina venosa, cloroquina, ivermectina, estatinas ou outras medica-

Pacientes com suspeita de dengue devem ser avaliados cuidadosamente e direcionados para o ambiente de atendimento apropriado. A dengue é uma doença dinâmica e a classificação clínica do paciente pode mudar à medida que a doença evolui. O reconhecimento precoce da progressão para doença grave e pacientes com risco aumentado de doença grave é essencial, com o início imediato de

Da mesma forma é importante manter hidratação vigorosa e acompanhamento clínico durante as primeiras 48 horas sem febre, em especial em pacientes com sinais de alarme, pois essa fase geralmente se relaciona ao período crítico da doença, onde há maior risco de pior evolução. Dentro do possível deve

São consideradas indicações para hidratação endovenosa: presença de sinal de alarme, sinais de

Devem ser utilizados cristaloides em vez de coloides no manejo inicial de pacientes com choque de dengue (eficácia semelhante e menor risco de reações alérgicas graves). A avaliação da eficácia da reposição volêmica é feita por meio da dosagem do hematócrito, presença de diurese e sinais vitais

O hemograma tem como finalidade principal avaliar o hematócrito, para identificação de hemoconcentração, que indica provável alteração de permeabilidade capilar (extravasamento plasmático) associa-

Como e onde conduzir a hidratação e sua correlação com a solicitação de hematócrito?

dia)

Que medicamentos posso prescrever? Quais não devem ser utilizados?

principalmente em crianças, pois podem predispor à comprometimento hepático grave.

IgM (a partir do 6º

dia)

paracetamol (10 mg/Kg/dose até de 6/6 horas).

uma terapia mais agressiva quando necessário.

ser mantida a amamentação e alimentação.

adequados para a idade do paciente.

do à gravidade.

gravidade ou impossibilidade de receber líquidos por via oral.

peso ideal para cálculo do aporte venoso (Quadro 6).

Valores normais de hematócrito:

1 mês: 43%;

2 a 3 meses: 35%;

2 a 6 anos: 37%;

6 a 12 anos: 38%

6 meses a 2 anos: 36%:

Homens: 45%

Mulheres: 40%

Crianças: < 1 mês: 51%;

início da hidratação.

(Manter durante todo o

48 horas, após a

defervescência)

Hematócrito

< 10 kg

10 a 20 kg

Adolescentes

Idade (anos)

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

Fonte: CDC, 2015

te)

difícil de ser atingida.

Wolbachia é complementar às demais ações de controle.

Quais as orientações para uso de repelentes?

concentração e tempo de exposição.

Princípio Ativo de Repelente

N-dietilo-3, metilo-benzamida

Icaridina (chamada também de

Ethylbutylacetylaminopropionate

Quais as orientações para imunização?

mundo pelas vacinas que combatem a doença.

vacinação.

picaridina ou KBR3023)

(EBAAP ou IR3535)

(DEET)

> 20 Kg

Local de condução inicial

período febril e por até 24 a

Inicial

local de assistência

Oral

Hidratação

Específicos

ções.

Outros exames a critério médico.

NS1 ou RT-PCR (até

IgM (a partir do 6º

o 5º dia)

dia)

NS1 ou RT-PCR

(até o 5°

dia)

IgM (a

partir do 6º dia)

Considerar hematócrito aumentado guando houver aumento maior que 10% do basal conhecido do paciente ou valor maior que 10% da mediana para a idade. O aumento do hematócrito, quando indicativo de extravasamento plasmático, ocorre na fase crítica da doença e é progressivo, portanto, deve ser avaliado em pelo menos duas dosagens para comprovar sua ascensão (Quadro 3). Nesse intervalo, o paciente sempre deve receber soroterapia oral, na ausência de outros sinais de alarme, enquanto aguarda resultados de exames.

O Quadro 4 apresenta orientações de hidratação oral e venosa de acordo com a classificação, hematócrito e local de assistência. Para cálculo do aporte hídrico utiliza-se a Regra de Holliday-Segar (< 13 anos), apresentado no Quadro 5. Se o paciente apresentar sobrepeso ou obesidade, deve ser usado o

Nota - Nos três primeiros dias de doença, considerar o Ht como basal, desde que coletado antes do

Grupo B

1/3 SRO

(preferível)

VO:

segar

venoso.

2/3 Água/ Suco / Chá

Pacientes que não toleram hidratação

Oferecer uma manutenção:

Calcular Holliday-

correspondente ao

oferecerá o soro

Manter o mínimo necessário para atingir hidratação e diurese adequadas

número de horas que

Quadro 4 - Orientações de hidratação oral e venosa de acordo com a classificação, hematócrito e

Grupo C

grupos A/B

SF0,9%

três vezes

20mL/Kg em 2

horas repetir até

Em seguida soro

AH 100 (Holliday

máximo 24 a 48

Após 2 horas e

depois de 6/6

Internação em

enfermaria por

pelo menos 48

Meninas (kg)

12

14

16

18

20

23

26

29

33

37

46

49

52

54

horas

horas

de manutenção

segar), por no

Após estabilização clínica e

tolerância oral conduzir como

Grupo D

SF0,9%

em 20

fase.

soro de

Em seguida

manutençã

o AH 100 (Holliday segar) por no máximo 24 a 48 hs

Após 2

horas e

depois de 6/6 horas

Internação

em Centro

de Terapia

menos 48h

Intensiva

por pelo

minutos

repetir até

três vezes

20mL/Kg

Quadro 3 – Valores de referência de hematócrito de acordo comidade e sexo.

Grupo A

1/3 SRO

2/3 Água/

Suco / Chá

Se melhora clínica e **Endovenosa** diminuição Se melhora clínica e Hematócrit diminuição do o: Hematócrito: 25 ml/kg 25 ml/kg em 6hs em 6hs na na 1ª fase 1ª fase 25 ml/kg em 8h 25 ml/kg Manutenção na segunda em 8h na fase. segunda

Após 2 horas

Saúde ou

Domicílio

Quadro 6 - Peso Ideal para cálculo do aporte venoso em pacientes com sobrepeso ou obesidade.

Atendimento

Unidade

Saúde

Básica de

Domicílio

Quadro 5 - Cálculo do aporte hídrico pela Regra de Holliday-Segar (< 13 anos)

100 mL/kg/dia

Meninos (Kg)

13

14

16

18

21

23

26

29

32

36

40

45

51

56

61

Unidade Básica de

Unidade de Pronto

1.000 mL + 50 mL/kg/dia para cada kg acima de 10 Kg

1.500 ml + 20 mL/kg/dia para cada kg acima de 20 Kg

60 ml/kg (deve ser avaliado pelo estadiamento de Tanner)

Ressalta-se que a hidratação deve ser mantida durante todo o período febril e por ate 24 a 48 horas, após a defervescência da febre. Qual o melhor momento para passar da hidratação venosa para a oral? A reavaliação frequente do paciente é fundamental em relação à hidratação (mucosas, diurese adequada > 0,5 ml/Kg/h) e se a melhora clínica for evidente, progredir o mais rápido possível para hidratação oral, reduzindo progressivamente o aporte venoso e aumentando o oral. Deve-se ter muita cautela com a infusão de grandes volumes de soro endovenoso. Recomenda-se não manter soroterapia endovenosa após 24 a 48h após a fase crítica. Para maior detalhamento na condução dos grupos A, B, C e D, o Fluxograma do Ministério da Saúde de 2024 deve ser seguido (Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de- <u>conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca</u> Quais são as indicações para internação? Presença de sinais de alarme ou de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão (Grupos CeD). - Recusa à ingestão de alimentos e líquidos. - Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade - Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde por condições clínicas ou sociais. - Presença de comorbidades descompensadas ou de difícil controle, como diabetes mellitus, hipertensão arterial insuficiência cardíaca uso de dicumarínicos, crise asmática e anemia falciforme - Presença de outras situações a critério clínico. Quais são os critérios que me permitem dar alta no paciente? - Estabilização hemodinâmica durante 48 horas (se paciente previamente instável). -Ausência de febre por 24 horas. Melhora do quadro clínico. - Valor de hematócrito normal e estável por 24 horas (se paciente hematócrito alterado anteriormen-- Contagem de plaquetas estáveis e em elevação. Como a dengue pode ser prevenida? A melhor forma de se evitar a doença é combater os focos de acúmulo de água, locais propícios para a criação do mosquito transmissor da doença. A indisponibilidade de uma vacina para toda a população, a grande morbidade da doença e a presença de um vetor bem adaptado ao ambiente urbano intensamente

povoado, o qual gera habitats ideais para sua proliferação, tornam a prevenção da dengue uma tarefa

Uma nova estratégia de proteção da população vem sendo desenvolvida em algumas cidades do Brasil. Em Minas Gerais, o governo vem investindo na construção da biofábrica da Wolbachia, que deve ficar pronta no primeiro semestre de 2024. O Método Wolbachia é patenteado pelo World Mosquito Program, iniciativa internacional sem fins lucrativos que trabalha para proteger a comunidade global das doenças transmitidas por mosquitos. Conduzido no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), com financiamento do Ministério da Saúde, o método consiste na liberação de mosquitos Aedes aegypti com a bactéria Wolbachia, que impede que os vírus da dengue, zika e chikungunya se desenvolvam no mosquito, contribuindo para a redução da transmissão de arboviroses. É importante enfatizar que o Método

Atualmente, conforme a Environmental Protection Agency (EPA), e considerando os produtos liberados pela ANVISA, os principais ingredientes ativos de repelentes recomendados para uso em

Tabela 7 - Ingredientes ativos de repelentes recomendados para uso em crianças de acordo com a

O uso de repelentes tópicos em lactentes acima de 6 meses está restrito a uma aplicação ao dia. Entre 1 e 12 anos podem ser utilizadas duas aplicações ao dia e a partir de 12 anos de idade, podem ser realizadas duas a três aplicações ao dia e nunca deve ser aplicado nas mãos da criança. As formulações em spray devem ser usadas com cuidado, pois há risco de inalação acidental ou contaminação dos olhos. Em crianças com mais de 2 meses em situações de exposição intensa e inevitável a insetos, sempre deve ser considerado o risco e o beneficio, pois apesar de ser liberado pelas agências de regulação há escas-

No Brasil, a dengue provocou mais de 1000 mortes no ano de 2023 e há um grande aumento no número de casos no ano de 2024, alcançando níveis maiores que aqueles observados no ano anterior. O incremento no número de casos vem ocorrendo já desde o mês de outubro de 2023, com maior participação do DENV-2, o que preocupa pela baixa imunidade da população a esse sorotipo. Essa situação epidemiológica demonstra a dificuldade do controle da dengue através do combate a seu vetor e tem se mostrado também presente em vários outros países, fazendo com que haja um crescente interesse no

A primeira vacina licenciada no Brasil e outros países, Dengvaxia (Sanofi), embora com eficácia adequada, mostrou-se com reatogenicidade aumentada em indivíduos que ainda não haviam sido expostos ao vírus, com maior ocorrência de dengue grave nesses pacientes anos após a vacinação. Isso levou à contraindicação da vacinação para aqueles que nunca haviam sido infectados, o que dificultou sua utilização, já que a infecção confirmada necessita de documentação de PCR-RT ou NS1 positivo em fase aguda da doença. Outros arbovírus ou a vacina de febre amarela podem estabelecer uma reação sorológica cruzada com a dengue. A faixa etária do licenciamento foi de 9 a 45 anos, depois modificada para 6 a 45 anos, em esquema de três doses com seis meses de intervalo, o que dificulta a complementação do esquema. Embora continue licenciada em nosso país, para pessoas anteriormente infectadas pelo vírus da dengue, é muito pouco utilizada, pelos motivos expostos, e disponível apenas nos serviços privados de

Em 2023, foi licenciada uma nova vacina por diversas agências regulatórias, como ANVISA, Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Agência Argentina de Medicamentos. Desenvolvida pela empresa Takeda, a vacina (Qdenga) foi distribuída aos serviços privados de vacinação e em 2024 incorporada pelo Programa Nacional de Imunização (PNI). É uma vacina quadrivalente, tendo o componente DENV-2 sido atenuado e os demais componentes desenvolvidos a partir desse sorotipo: os vírus vacinais DENV-1, DENV-3 e DENV-4 são quimeras desenvolvidas a partir do DENV-2, sendo também todas atenuadas.

A vacina foi submetida a vários estudos clínicos, inclusive um de fase 3 com quatro anos e meio de duração. Esse estudo envolveu mais de 20.000 participantes de 4 a 16 anos, na América Latina e Ásia, tendo servido de base para o licenciamento pelas agências regulatórias, sendo publicado no ano de 2024. Durante o período de observação, não foram detectados problemas de segurança importantes e não ocorreram formas mais graves nos indivíduos soronegativos vacinados quando expostos ao vírus na

Quatro anos e meio após a segunda dose, a vacina demonstrou eficácia de 84,1% (IC: 77,8 - 88,6) para prevenção de hospitalização por dengue e de 61,2% (IC: 56,0 - 65,8) para prevenção de infecção na população do estudo. No entanto, a eficácia, foi variável segundo a condição do indivíduo (soronegativo ou soropositivo), sorotipo envolvido e o "end point" (doença/hospitalização). As melhores respostas foram observadas nos indivíduos soropositivos, incluindo redução de infecção e hospitalização, sendo a vacina eficaz contra os 4 sorotipos nesses participantes. Nos soronegativos, a vacina foi eficaz em relação aos DENV-1 E DENV-2, não foi eficaz para o DENV-3 e observou-se que o DENV-4 não circulou em número suficiente para que o estudo pudesse concluir sobre a eficácia da vacina. Cabe ressaltar ainda que foi observada menor duração de proteção da vacina em indivíduos entre 4 e 6 anos de idade, quando esses foram comparados aos participantes de maior idade. O estudo de fase 3 não esclareceu essa questão.

A vacina é contraindicada em gestantes, lactantes e indivíduos com imunossupressão. Obviamente, em caso de evento adverso grave supostamente atribuído à primeira dose não se deve aplicar a segunda dose. O PNI recomenda que, em caso de vacinação inadvertida de lactantes de menores de seis meses, o aleitamento materno seja suspenso por 15 dias, com acompanhamento adequado para manutenção da amamentação após esse período. A ocorrência de dengue entre as doses não deve levar ao adiamento da segunda dose, podendo ser aplicada 30 dias após a recuperação. Entretanto, após quadro agudo da doença, a primeira dose deve ser adiada por 6 meses. O PNI também autorizou a vacinação de pacientes vivendo com HIV entre 10 e 14 anos, dentro dos parâmetros do Manual dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para outras vacinas de vírus vivos. É importante ressaltar que as vacinas contra dengue não são intercambiáveis, uma vez que não há estudos que comprovem sua efetivi-

Duração aproximada de

acordo com o fabricante

Até 2 horas

Até 4 horas

Até 6 horas

Até 6 horas

Até 10 horas

Até 12 horas

Até 4 a 6 horas

Observação

Não usar

concentração maior

Considerada com

maior potência em

As concentração não

são fornecidas pelo

fabricante

relação a DEET

que 30% em crianças

crianças por conta da sua eficácia e tolerabilidade encontram-se descritos na Tabela 7.

Concentração

< 10%

> 10 %

10 %

20%

25%

sez de artigos científicos que avaliem a segurança de repelentes nesta faixa etária.

10%

A vacina deve ser aplicada em duas doses com intervalo de três meses entre elas. Há proteção, não adequadamente medida, entre a primeira e a segunda dose, o que pode facilitar seu uso em viajantes. A ANVISA licenciou a vacina para uso entre 4 e 60 anos de idade. Isso se deveu à inexistência de dados adequados de segurança e eficácia acima de 60 anos. Já as agências europeia e argentina a licenciaram a partir de 4 anos sem limite de idade. Portanto, a prescrição para maiores de 60 anos no Brasil é considerada off label. O PNI iniciará a vacinação de adolescentes entre 10 e 14 anos em alguns municípios brasileiros. Nos municípios priorizados em Minas Gerais isso ocorrerá provavelmente a partir do mês de março de 2024. A vacina também se encontra disponível nas clínicas privadas de vacinação, a partir dos 4 anos de

natureza, problema esse que havia sido observado com a Dengvaxia.

Referências Bibliográficas BRASIL. Ministerio da Saude, Secretaria de Vigilancia em Saude e Ambiente, Departamento de BRASIL. Ministério da Saúde. Informe Técnico Operacional da Estratégia de Vacinação Contra a Dengue. De: 2024. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de- a-a-z/a/arboviroses/publicacoes/estrategia-vacinacao-dengue. Acesso: 20/02/2024 CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). Dengue. Ideal Body Weight

dade quando doses de vacinas diferentes são aplicadas. Quanto à aplicação da vacina Qdenga simultaneamente a outras vacinas, no momento há uma diferença de posicionamento da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e do PNI. A SBIm sugere regras semelhantes a outras vacinas de vírus vivos, no entanto o PNI inicialmente não indica a aplicação no mesmo dia da Qdenga com outras vacinas de vírus vivos, mantendo-se sempre o intervalo de 30 dias entre elas. Quanto às vacinas inativadas, incluindo vacinas contra a COVID-19, as duas entidades liberam a aplicação simultânea ou com qualquer intervalo. Em relação aos eventos adversos supostamente associados (ESAVI) à vacina, predominam as reações locais (dor, hiperemia e edema, habitualmente entre um e três dias da aplicação). Entre os eventos sistêmicos, cefaleia, mialgia, fadiga e astenia. Os eventos raros incluíram irritabilidade (em crianças), sonolência, perda de apetite e febre. Alguns eventos adversos coincidentes, os chamados eventos de interesse especial (EAIE), embora

ainda não estabelecidos nos estudos como eventos causados pela vacina, devem ser notificados, pois podem surgir em uma vacinação em massa. Lembramos que é um artifício da vigilância para maior conhecimento da vacina quando utilizada em grandes populações, e que sua ocorrência não esteve associada à vacinação nos estudos clínicos. São eles: anafilaxia/ choque anafilático, dengue exacerbada dependente de anticorpos, miocardite/ pericardite, Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia inflamatória, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), mielite transversa, encefalites, dengue grave (hospitalizações e mortes). A incapacidade do produtor da Qdenga disponibilizar o quantitativo de doses necessárias para vacinação mais ampla no Brasil, lança grande interesse aos estudos realizados pelo Instituto Butantan com sua vacina. Trata-se de uma vacina também quadrivalente, derivada de atenuação dos DENV-1,3 e 4 e a criação de uma quimera para o DENV-2. Está sendo avaliada em dose única em estudo de fase 3 realizado no Brasil. Publicação de resultados preliminares feita neste ano dá esperança de bons resulta-Para maiores informações sobre as vacinas contra a dengue disponíveis no Brasil, sugere-se consul-

https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24154d-DC_-_Nova_Vacina_Dengue-Recomendacoes SBP.pdf e Informe técnico do Ministério da Saúde https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/publicacoes/estrategia-vacinacao-dengue.

tar a Nota técnica conjunta SBIm/SBI/SBMT https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnicasbim-sbi-sbmt-qdenga-v4.pdf, as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria

Doenças Transmissiveis DENGUE: diagnostico e manejo clínico: adulto e criança – 6. ed. [recurso eletronico] Brasília, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca. Acesso: 18/02/24

Table. De: 17/11/2015. Disponível em: https://www.cdc.gov/dengue/resources/DengueCheatSheet_ENG-P.pdf_Acesso 19/02/24 DINIZ LMO, CARVALHO AL. Arboviroses. In: Vasconcelos MC, Ferreira AR, Oliveira BM, Alves CRL, Alvim CG. Ennio Leão-Pediatria Ambulatorial. 6a ed. Belo Horizonte, MG. Coopmed, 2022. P 859-875. DYNAMED. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 – [cited 2024 jan 26]. Disponível em: www.dynamed.com_Acesso: 19/02/2024.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA) Repellents: Protection against Mosquitoes, Ticks and Other Arthropods. Disponível em: https://www.epa.gov/insect-repellents_Acesso: 21/02/2024 SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. Boletim Epidemiológico de Monitoramento dos Casos de Dengue, Chikungunya e Zika. De 19/02/2024 Disponível em: https://www.saude.mg.gov.br/images/1 noticias/05 2024/04-jan-marc-abril/19-2-BO ARBO310.pdf Acesso: 23/02/2004

Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. De: 2022. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55867/9789275124871_eng.pdf_Acesso: 18/02/2024 PREFEITURA DE BELO HORIZONTE (PBH). Guia de manejo de Dengue Chikungunya e Zika. De: 2024. Disponível em: https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de- governo/saude/2024/guia rapido manejo arboviroses pbh.pdf Acesso: 20/02/2024 SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA,

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Guidelines for the Clinical Diagnosis and

03/07/2023. Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGA®. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sbi-sbmt-qdenga-v4.pdf. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Nova Vacina Dengue: Recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento Científico. No.89, 18 de agosto de 2023. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24154d-DC - Nova Vacina Dengue-Recomendacoes_SBP.pdf.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT -

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Repelentes e outras medidas protetoras contra insetos na infância. De 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user upload/22479d-GPA -Repelentes e medidas protet insetos na inf.pdf Acess; 21/02/2024 TAYAL, A., KABRA, S.K. & LODHA, R. Management of Dengue: An Updated Review. Indian J Pediatr 90, 168–177 (2023). https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8 TEJO AM, HAMASAKI DT, MENEZES LM ET AL. Severe dengue in the intensive care unit Journal of Intensive Medicine 4 (2024) 16–33.

double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Glob Health 2024; 12: e257-70.

control - De: 2009. Disponícel em:

18/02/24

TRICOU V, YUD, REYNALES H, BISWALS, SAEZ-LLORENS X, CHUKIAT et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised,

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and

A programação das atividades da SMP está disponível no site www.smp.org.br

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871 eng.pdf?sequence=1 Acesso: