

# EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS DENGUE

Ana Maria Bispo de Filippis, PhD  
Laboratório de Flavivírus, IOC/Fiocruz  
[abispo@ioc.fiocruz.br](mailto:abispo@ioc.fiocruz.br)

Oficina de Modelagem, IMPA  
15 de Fevereiro, 2011

# Dengue: Informações Gerais

- ❑ Doença infecciosa causada por um vírus, com curso benigno ou grave, dependendo da forma que se apresenta: Infecção inaparente, Dengue clássica, Febre hemorrágica da dengue, Síndrome do choque da dengue
- ❑ Agente Etiológico: é um vírus RNA, 4 sorotipos distintos DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4
- ❑ Reservatório: Fonte de infecção e reservatório vertebrado é o ser Humano
- ❑ Descrito na Ásia e na África um ciclo silvestre envolvendo macacos
- ❑ Agente transmissor: *Aedes aegypti*
- ❑ *Aedes albopictus* - Ásia e África

❑ *Aedes aegypti*: A vida média de uma fêmea adulta é de 45 dias e uma vez infectada pelo vírus, a fêmea permanecerá assim até o fim de sua vida (transmissão transovariana ou vertical para outras gerações)

❑ Transmissão: Mosquito sadio => Homem infectado => Mosquito infectado => Homem Susceptível => Infectado

❑ Susceptibilidade: Universal, todo indivíduo é suscetível a dengue, independente do sexo e idade. Assintomático ou Sintomático

❑ A evolução da dengue clássica para dengue hemorrágica ocorre em uma percentagem pequena de indivíduos com a doença (0,3 a 4%). Isto é causado por mecanismos complexos entre o vírus e a resposta imune do hospedeiro, e também por fatores epidemiológicos. Algumas co-morbidades podem aumentar o risco de progressão da dengue clássica para a dengue

# Breve Histórico

**Dinastia Chin (265 a 420 d.C.)** - os sintomas de uma enfermidade (“veneno da água”), associando mosquitos e água foram publicados em enciclopédia chinesa

**1779/1780** - primeiros relatos de epidemias de uma enfermidade clinicamente compatível com dengue na Ásia, Américas e África

**1827/1828** - palavra **dengue** introduzida na literatura médica durante epidemia ocorrida no Caribe

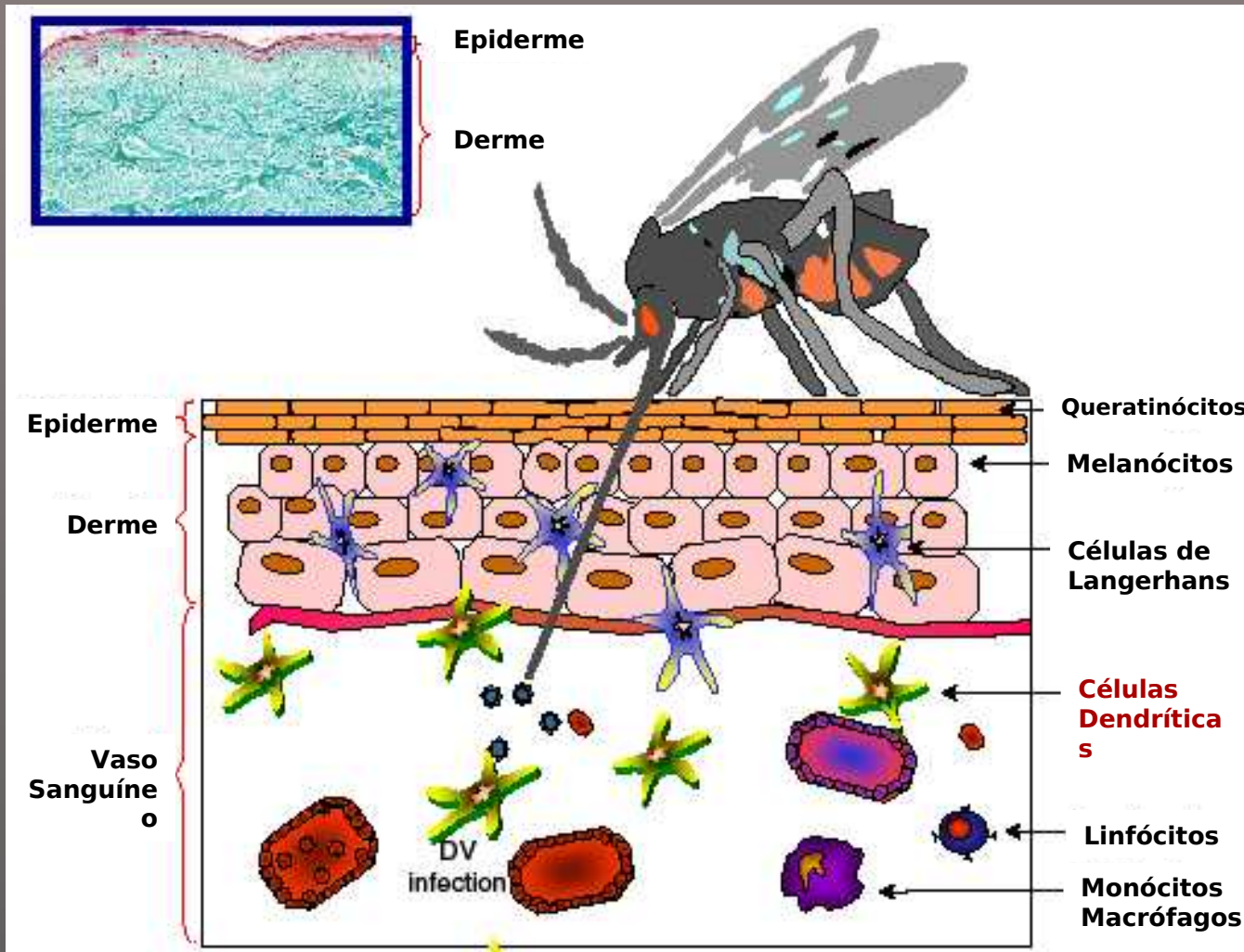
**1906** - Bancroft demonstrada **o papel do *Aedes aegypti*** como vetor do dengue

**1907** - Ashburn et al - concluíram que o dengue era causado por um agente filtrável

**1944** - Isolados os primeiros DENV durante a II Guerra Mundial de soro de soldados que contraíram a infecção em Calcutá, Nova Guiné e Havaí (Sabin, 1952)

**No Brasil século XIX:** referências a dengue no Brasil em **1852 e 1853** e em

# TRANSMISSÃO E INFECÇÃO



INDIVÍDUO  
INFECTADO

INDIVÍDUO  
SADIO



A célula dendrítica por ser a primeira linha de defesa do organismo, constitui o primeiro alvo para a infecção viral

Navarro-Sanchez *et al.*, 2005

Células alvo: Macrófagos, Linfócitos B, Células Dendríticas, Células Endoteliais

Depois de inoculada em humanos, através da picada de um vetor artrópode, a população viral se multiplica inicialmente dentro de linfonodos regionais e subsequentemente entra na circulação sanguínea

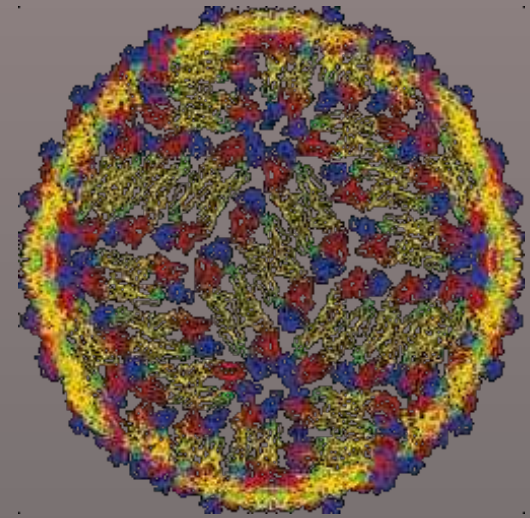
# VÍRUS DENGUE

## ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO DO GENOMA

# VÍRUS DENGUE

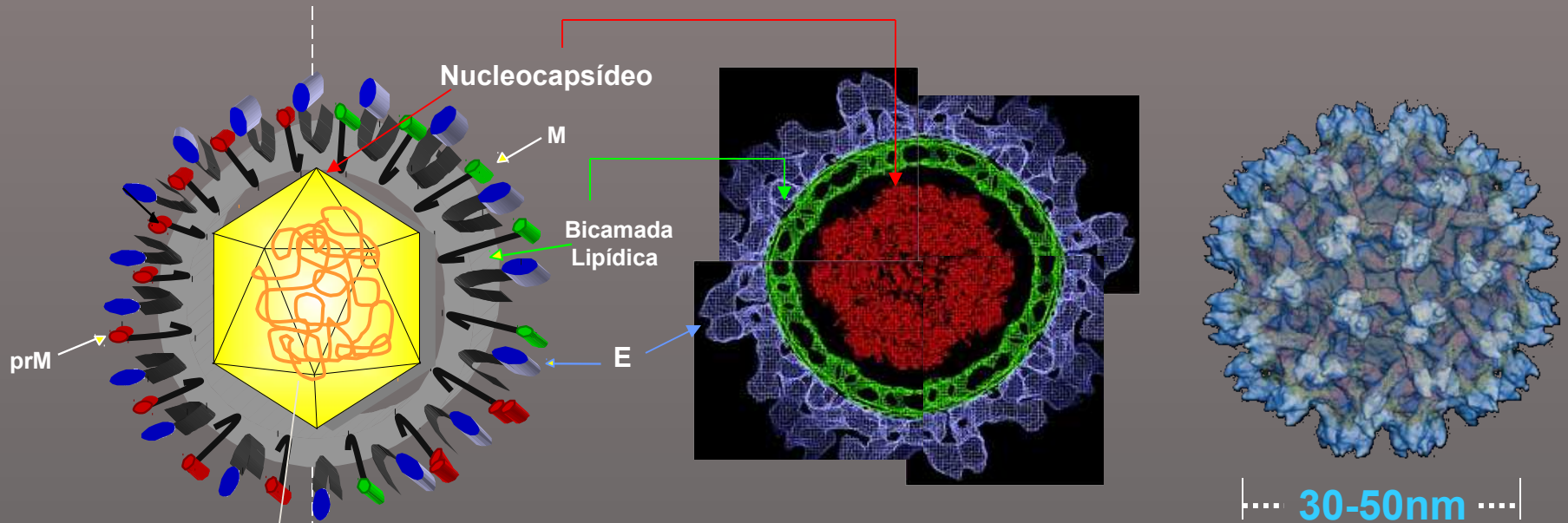
Família *Flaviviridae*

Gênero *Flavivirus*



- RNA fita simples polaridade +
- ~ 30-50 nm
- É um arbovirus (da expressão inglesa “*AR*thropod *BO*rne *VIRUSES*”)
- 4 sorotipos distintos (DENV-1, 2, 3, 4)
- Transmitidos por mosquitos do genero *Aedes*
- Os 4 sorotipos podem causar DC e FHD
- Devido a camada bi-lipídica o vírus é sensível a solventes orgânicos e ao calor: éter, clorofórmio, formol

# Organização da Partícula e Genoma Viral



RNA fita simples (+)



3 ptns estruturais

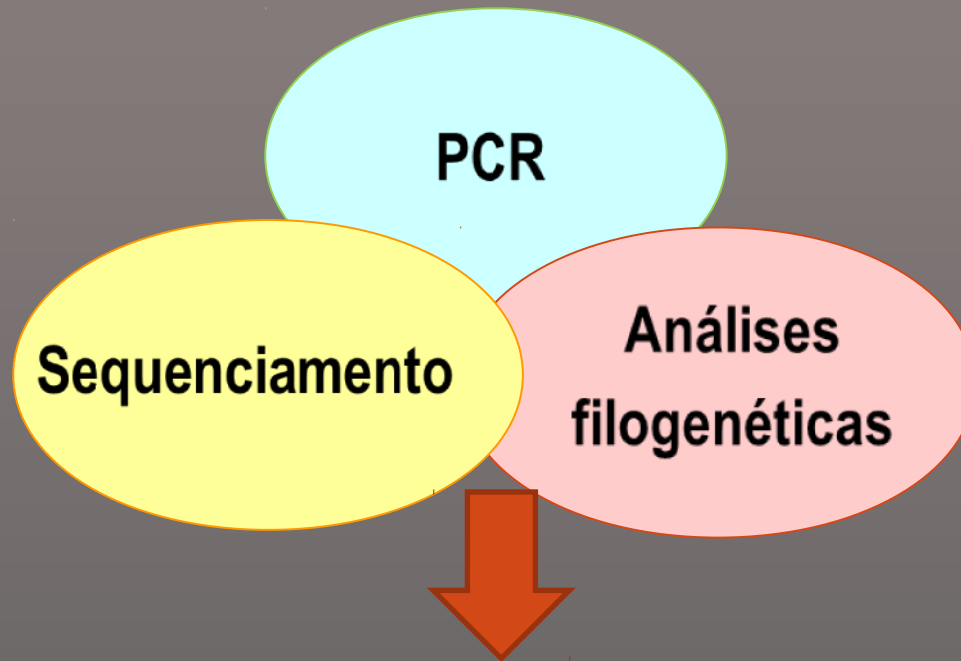
7 ptns não- estruturais



# IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO RELACIONADO A BIOLOGIA MOLECULAR E REPLICAÇÃO DE FLAVIVIRUS



# Avanços na Biologia Molecular



Classificação dos DENV em Genótipos dentro de cada sorotipo

**Rico-Hesse (1990) definiu esses “genótipos” como grupos de vírus que apresentam uma divergência em sua sequência nucleotídica menor que 6% dentro de uma determinada região do genoma viral (junção E/NS1).**

# Vírus Dengue

## *Alguns fatos...*

- Cada sorotipo confere imunidade sorotipo específica permanente e contra outros sorotipos por curto período
- Todos os sorotipos podem causar doença grave e fatal
- Variação genética dentro dos sorotipos (Genótipos)
- Alguns Genótipos parecem ser mais virulentos e

# Genótipos dos Vírus Dengue

Sorotipo	Genótipos	Distribuição geográfica
DENV-1	I	Sudeste Asiático, China, Leste da África
	II	Tailândia (1950-1960)
	III	Malásia (cepas selvagens)
	IV	Ilhas do Oeste do Pacífico e Austrália
	V	<b>Américas, Oeste da África Africano, Ásia</b>
DENV-2	Asiático I	Malásia e Tailândia
	Asiático II	Vietnã, da China, Taiwan, Sri Lanka e Filipinas
	Cosmopolita	Austrália, Leste e Oeste Africano, Ilhas dos oceanos Pacífico e Índico, Subcontinente Indiano e Oriente Médio
	Americano	América Latina, Caribe (1950-1960), Subcontinente Indiano e Ilhas do Pacífico
	<b>Sudeste Asiático/Americano</b>	<b>Tailândia, Vietnã, Américas (últimos 20 anos)</b>
	Selvagem	Oeste Africano e Sudeste Asiático (cepas isoladas em humanos, mosquitos silvestres ou macacos sentinelas)
DENV-3	I	Indonésia, Malásia, Filipinas e Sul da Ilhas do Pacífico
	II	Tailândia, Vietnã e Bangladesh
	III	<b>Sri Lanka, Índia, África, Samoa, Tailândia (1962)</b>
	IV	Porto Rico, Américas Latina e Central, Taiti (1965)
	V	Filipinas (1956), Japão (1973), China (1980) América do Sul (2002-2004)
DENV-4	I	Tailândia, Filipinas, Sri Lanka e Japão (provenientes do Sudeste Asiático)
	II	Indonésia, Malásia, Taiti, Caribe e Américas
	III	Tailândia (cepas recentes)
	IV	Malásia (cepas selvagens)

# Epidemiologia do Dengue

# Aspectos Epidemiológicos

## Segundo a OMS:

- ❑ Cerca de 3,6 bilhões de pessoas (55% da população mundial) vivem em risco de contrair a doença nos países onde dengue é endêmico
- ❑ 124 países endêmicos
- ❑ ~70 milhões de pessoas contraem a doença anualmente
- ❑ 500 m



24 mil óbitos

# Mudança na distribuição dos sorotipos de dengue nos últimos 30 anos



**Distribuição global dos sorotipos de vírus dengue, 1970**



**Distribuição global dos sorotipos de vírus dengue, 2004**

# DENGUE NO MUNDO, 1970-2010



Antes de 1970

Após 1970



# Introdução dos Vírus Dengue na Região das Américas



**1981**  
**DENV-2 CUBA**  
Genotipo Asiático

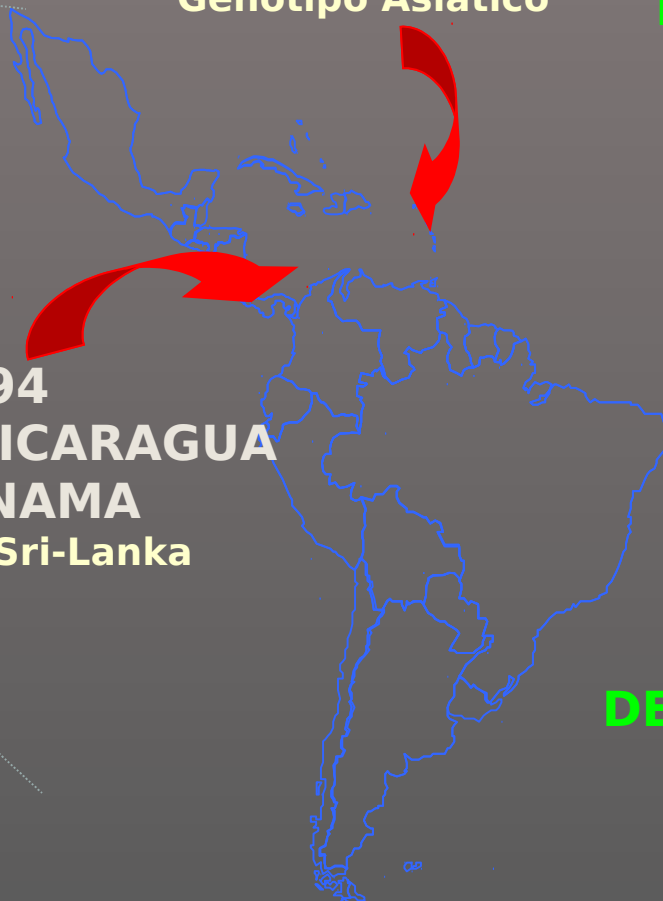
**1953**  
**DENV-2 TRINIDADE**  
(Anderson, 1956)

**1963**  
**DENV-3 PORTO RICO**  
(PAHO, 1994)

**1994**  
**DENV-3 NICARAGUA  
E PANAMA**  
Genotipo Sri-Lanka

**1977**  
**DENV-1 JAMAICA**  
(Howe, 1977)

**1981**  
**DENV-4 ILHAS DO CARIBE**  
(Kouri *et al.*, 1986)



# Região das Americas , 1960-1979

In general no endemicity  
or hypoendemicity



1950's	DENV- 2	First isolate, Trinidad Tobego
1963-64	DENV- 3 epidemia	Jamaica (1500), P Rico (27000), Antigua, Dominica, Venezuela
1968-69	DENV- 2 DENV- 3 epidemia	Jamaica, D Rep, Haiti, Lesser Antilles, P Rico (16000), Colombia
1977	DENV- 1	Jamaica, Cuba, Bahamas, Barbados, Trinidad, Guyana, C America and Mexico

# Região das Americas , 1980-1999

1981	DENV- 4	Dominica, others Caribbean countries, CA, Mx and SA countries
1981	DENV- 2	1st DHF epidemic, Cuba (344000 cases, 10000DH, 158 fatalities)
1985	-	Introduction and dissemination of <i>Aedes albopictus</i>
1989	DENV- 1,2,4	2nd DHF epidemic, Venezuela 6000 cases, 73 fatalities
1994	DENV- 3	Reintrodução na Nicaragua, Panama and C Rica



Introdução dos três vírus na Região com capacidade de produzir FDH

# CASOS DE DENGUE E DENGUE HEMORRÁGICO NAS AMÉRICAS, 1980-2010\*

1x10<sup>6</sup>

Introdução DENV-4

Primeira epidemia DHF

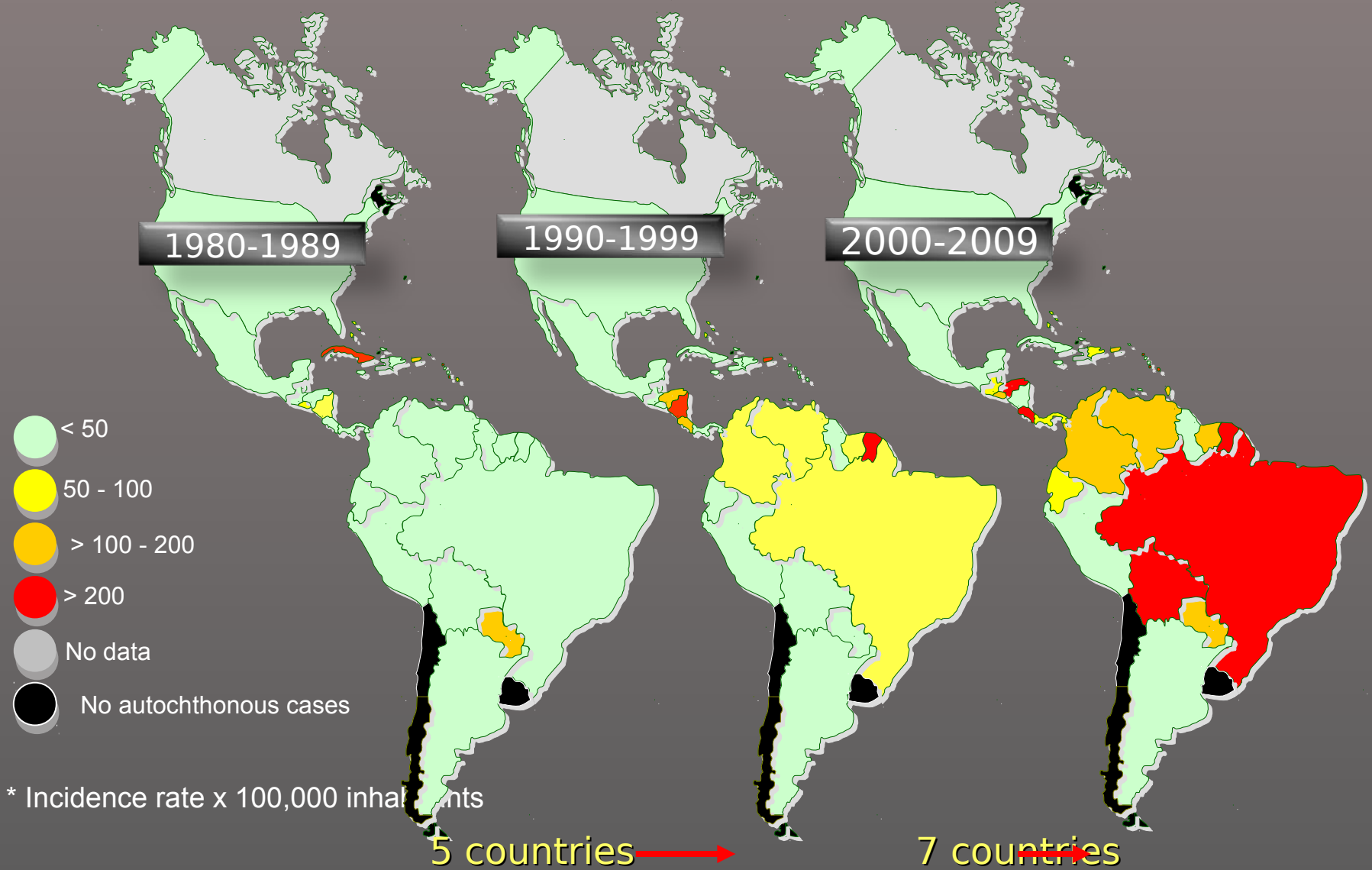
Reintrodução

DENV-3

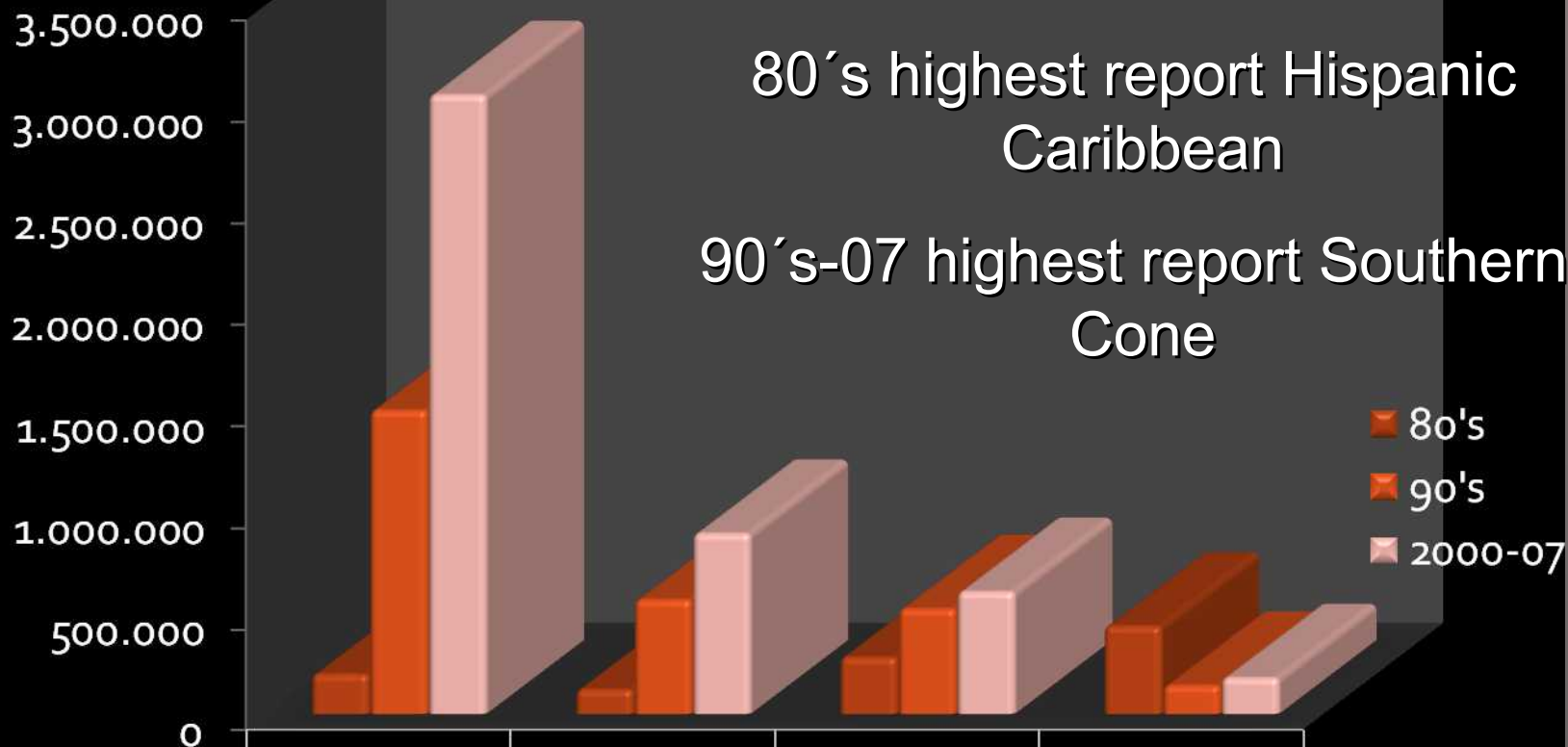
*Introdução  
Ae. Albopictus*

1200

# Casos de dengue por década , Região das Américas, 1980-2009



# Casos de DENV reportados por subregião & décadas, 1980-2007



	Southern	Andean	CA+MX	Caribbean
80's	196.497	120.875	280.584	434.248
90's	1.499.598	564.640	519.777	141.040
2000-07	3.056.054	891.838	604.507	179.399

# Principais mudanças nos últimos 30 anos América Latina

Reinfestação 70's e dispersão do *A. aegypti* e a Introdução do *A. albopictus*

Introdução e expansão dos 4 serotipos, co-circulação de sorotipos, introdução & expansão de cepas asiáticas com potencial de causar DH

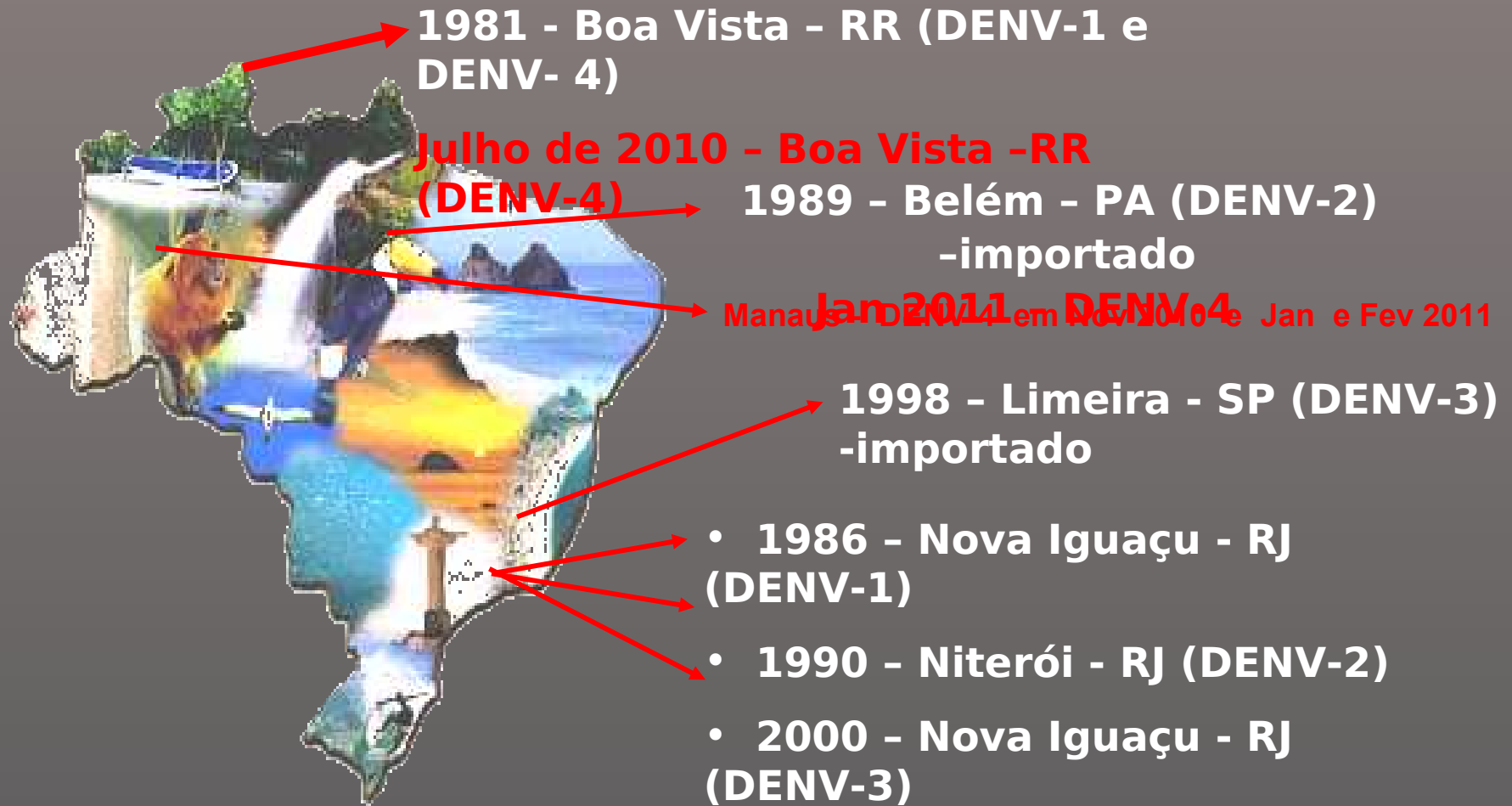
Aumento da transmissão de dengue, vários países reportando DH

Redução do intervalo entre as epidemias

Mudança no padrão epidemiológico, de hipoendêmico ou de baixa endemicidade para hiperendêmico

Países com diferente situação epidemiológica (diferente background imunológico, infecções sequenciais, fatores genéticos, idade?)

# Introdução do Vírus Dengue no Brasil





# DENGUE NO BRASIL POR REGIÕES 1982-2010

450000



## Dengue no Brasil 2000-2009

- **4.436.898 casos notificados no país**
- **39.556 de dengue com complicações**
- **13.493 casos de FHD - 898 óbitos**
- **413.857 internações (DC e FHD)**
- **Alternância de sorotipos  
predominantes**

# #Casos de Dengue no Brasil por sorotipo: 1986-2010

DENV-1 -- 1986	#100.000 casos
DENV-2 --- 1990	#100.000 casos
DENV-3--- 2000-2001	#770.000 casos
DENV-2---2007/2008	#800.000 casos
DENV-1----2010	#>1.000.000 casos

# Casos notificados e hospitalizados de dengue, Brasil, 2000 - 2009

Ano	Casos notificados (X1.000)	Hospitalizações SUS (X1.000)	Razão Not : Hosp*	Custo SUS (em milhões)
2000	239,9	10,3	23,4	1,8
2001	428,1	24,2	17,7	4,3
2002	794,2	55,3	14,4	13,1
2003	346,1	54,4	6,4	13,2
2004	117,5	20,9	5,6	5,1
2005	248,2	32,4	7,7	8,0
* Razão notificado : Hospitalizado 200	345,9	32,1	10,8	8,0

Fonte: MS

# Casos notificados e internações por dengue/FHD, Brasil, 1986-2009

Epidemia  
DENV3

Epidemia  
DENV2



90000

Ondas epidêmicas em  
áreas localizadas

Endêmico/Epizootico  
Circulação do vírus  
em todas regiões

Casos  
em crianças

# Epidemias no Brasil

## **Epidemias de 2002**

- **Pontos críticos (introdução DENV-3)**
- **794 mil casos notificados**
- **Epicentros: Rio de Janeiro e Recife**
- **Disseminação do vírus por diversos estados**
- **Risco para todo o território nacional**

# Epidemias no Brasil

## Epidemias 2008

- **Pior cenário da dengue em relação ao total de internações e de óbito**
- **Migração de casos graves para crianças**
- **Mudança rápida e simultânea no padrão da doença em todo país**

# Sistema de Vigilância de Dengue no Brasil

## Objetivos

- **Evitar a ocorrência das infecções pelo vírus do dengue em áreas livres de circulação**
- **Detectar precocemente as epidemias**
- **Controlar as epidemias em curso**
- **Reduzir o risco de transmissão da dengue nas áreas endêmicas**
- **Reduzir a letalidade de FHD/SCD mediante diagnóstico precoce e tratamento oportuno e adequado**



*OBRIGADA !*