

Ana Rita Oliveira Rosa

# Doenças negligenciadas: DENGUE

## Impacto, política e investigação de alternativas terapêuticas

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Carlos Cavaleiro, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



Estudo desenvolvido no âmbito da disciplina de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

**Professor Tutor**

---

(Professor Doutor Carlos Cavaleiro)

**Aluna**

---

(Ana Rita Oliveira Rosa)

Eu, Ana Rita Oliveira Rosa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2007108751, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de Setembro de 2013

---

(Ana Rita Oliveira Rosa)

# **LISTA DE ABREVIATURAS:**

CMDT – Centro de Malária e outras Doenças Tropicais Negligenciadas

DEET – N, N-dietil-m-toluamida

DNT – Doenças Tropicais Negligenciadas

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

UE – União Europeia

# **Índice:**

<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2.CARACTERIZAÇÃO DO DENGUE .....</b>	<b>2</b>
<b>3.IMPACTO GLOBAL E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA .....</b>	<b>3</b>
<b>4.POLÍTICA.....</b>	<b>6</b>
<b>5.ESTRATÉGIA GLOBAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO DENGUE .....</b>	<b>7</b>
Pesquisa de vacina contra o dengue.....	11
<b>6.INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA PREVENÇÃO DO DENGUE .....</b>	<b>17</b>
<b>7.CONCLUSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>vii</b>

**Resumo:**

O dengue é uma infecção viral causada por quatro serotipos do vírus do dengue que é transmitida aos humanos através da picada do mosquito *Aedes aegypti*.

A incidência de dengue tem crescido substancialmente em todo o mundo nas últimas décadas. A Organização Mundial de Saúde (OMS), estima que mais de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, mais de 40% da população mundial encontra-se em risco de contrair o dengue.

A OMS propôs uma estratégia global para a prevenção e controlo do dengue (2012-2020) com o objetivo de reduzir o impacto desta doença, principalmente através do controlo dos vetores e do diagnóstico precoce. Também a vigilância e a notificação dos casos do dengue são fundamentais para avaliar o impacto do dengue e a sua distribuição global.

Atualmente não há tratamento específico para o dengue, mas as vacinas que se encontram em desenvolvimento podem vir a ser um contributo muito importante no controlo desta doença tropical negligenciada.

**Palavras - Chave:** Doença tropical negligenciada, Dengue, Prevenção, Controlo.

**Abstract:**

Dengue is a viral infection caused by four serotypes of dengue virus which is transmitted to humans through the bite of the mosquito *Aedes aegypti*.

The incidence of dengue has grown substantially around the world in recent decades. The WHO estimates that more than 2.5 billion people, or over 40% of the world population is at risk of dengue.

The WHO has proposed a global strategy for the prevention and control of dengue (2012-2020) with the aim of reducing the impact of this disease primarily through vector control and early diagnosis. Also the monitoring and reporting of cases of dengue are critical to assess the impact of dengue and its global distribution.

There is no specific treatment for dengue, but vaccines that are in development may prove to be a very important contribution in the control of neglected tropical disease.

**Keywords:** Neglected tropical disease, Dengue, Prevention, Control.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas são doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintas), que atingem, principalmente, populações que vivem em climas tropicais e subtropicais em condições de extrema pobreza. Deste modo, os ambientes tropicais, as más condições de vida e o acesso limitado aos cuidados de saúde contribuem para o risco de propagação destas doenças. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera 17 doenças tropicais negligenciadas: Úlcera de Buruli, Doença de Chagas, Dengue, Dracunculíase, Fasciolíase, Doença do Sono (Human african trypanosomiasis), Leishmaniose, Lepra, Filariose Linfática, Oncocercíase, Esquistossomose, Helmintíases transmitidas pelo solo, Cisticercose, Equinococose, Tracoma, Boubá e Hidrofobia.

Cerca de 1 bilhão de pessoas (quase 1/6 da população mundial) sofre de alguma doença tropical negligenciada.<sup>1</sup> Embora sejam típicas de países pobres e atinjam primordialmente as populações dos países em desenvolvimento, com grande impacto sobre a dignidade humana, estas doenças têm também aumentado nos países desenvolvidos. Contudo, não é evidente o interesse e investimento da indústria farmacêutica para a investigação de alternativas terapêuticas para estas doenças, desenvolvimento de novos fármacos, vacinas, etc.<sup>2</sup>

Neste trabalho abordaremos alguns aspetos relevantes da doença tropical negligenciada - o dengue -, com caracterização da etiologia, epidemiologia, distribuição geográfica, bem como o seu impacto global. Para além disto, abordaremos as medidas de prevenção e controlo do dengue propostas pela OMS (2012-2020) com o objetivo de reduzir o impacto global desta doença.<sup>3</sup>



## 2. CARACTERIZAÇÃO DO DENGUE

O dengue é uma infecção viral causada por 4 serotipos ( DEN – 1; DEN – 2; DEN – 3; DEN – 4) do vírus do dengue que causam os mesmos sintomas, mas que podem produzir formas assintomáticas, encontrados em climas tropicais e sub-tropicais do mundo, sobretudo em áreas urbanas e semi-urbanas.<sup>4</sup> É um vírus de RNA da família Flavivirida e do género Flavivirus sendo o homem o principal hospedeiro. A infecção por um dos quatro serotipos confere proteção permanente para o mesmo serotipo e imunidade parcial e temporária contra os outros três serotipos.

O mosquito *Aedes aegypti* é o principal vetor desta doença. Ao contrário dos machos que apenas se alimentam a partir de fluídos vegetais, as fêmeas, necessitam de sangue para assegurar a maturação dos ovos. Na sequência de picada subcutânea de uma vítima inoculam o vírus no hospedeiro. Como tal, o controlo da reprodução do *Aedes aegypti* é considerado um assunto de saúde pública. O ciclo de vida do mosquito decorre em quatro fases (Figura 1)<sup>5</sup>:

1. Ovos: são depositados na água pelas fêmeas em estruturas verticais localizadas dentro ou nas proximidades das casas habitadas por humanos e, em condições favoráveis de temperatura e humidade o desenvolvimento do embrião dá-se em 2-3 dias. Se os ovos não tiverem em contacto com a água, podem resistir, mantendo a viabilidade durante longos períodos (450 dias).

2. Larvas: após a eclosão dos ovos, em condições favoráveis, o desenvolvimento larval completo dá-se em 5 a 10 dias.

3. Pupa: neste estado ocorrem transformações que levam a formação do adulto e à mudança do meio aquático pelo terrestre. Nesta fase o mosquito deixa de se alimentar e fica com pouca mobilidade.

4. Mosquito Adulto: representa a fase reprodutiva do inseto. Nesta fase, o mosquito vai procurar alimento. A fêmea procura sangue animal e/ou

humano. O tempo de vida média do mosquito é de 30 dias e, a partir do 15º dia, pode transmitir a doença, perdendo gradualmente esta capacidade com o envelhecimento. As fêmeas podem colocar entre 150 a 200 de cada vez.

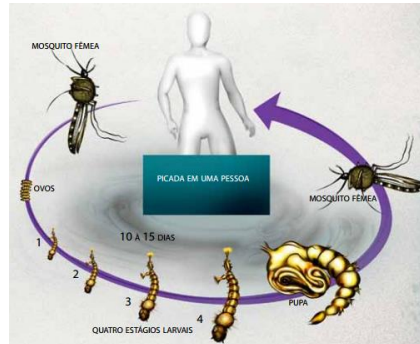


Figura 1: Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*.

### 3.IMPACTO GLOBAL E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A incidência de dengue tem crescido substancialmente em todo o mundo nas últimas décadas. Mais de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, mais de 40% da população mundial encontra-se em risco de contrair dengue.<sup>6</sup> A OMS estima que pode haver 50-100,000,000 infecções por dengue em todo o mundo a cada ano.

De acordo com o gráfico abaixo representado, pode-se afirmar que durante as últimas cinco décadas a incidência do dengue aumentou 30 vezes.<sup>7</sup>

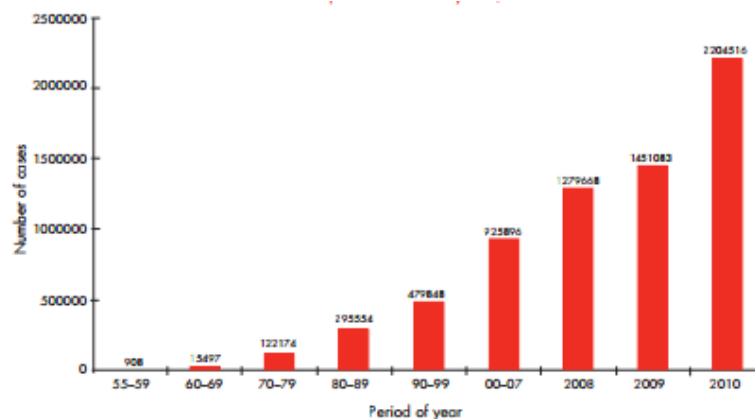


Figura 2 : Média do número de casos de dengue e dengue grave notificados à OMS entre 1955-2010.

Neste momento a doença é endémica em mais de 125 países. Na América, no Sudoeste Asiático e no Pacífico Ocidental os casos de dengue ultrapassaram mais de 1,2 milhões em 2008 e mais de 2,3 milhões em 2010 (com base em dados oficiais apresentados pelos Estados Membros). O número de casos tem continuado a aumentar. Em 2010, 1,6 milhões de casos de dengue foram notificados na América, dos quais 49000 casos foram de dengue grave.

A ameaça de uma possível epidemia de dengue já existe na Europa e a transmissão local do dengue foi relatada pela primeira vez em França e na Croácia em 2010 e, para além disso, foram detetados outros casos em mais três países europeus. Um estudo recente (2012) de epidemia de dengue na ilha da Madeira resultou em mais de 1800 casos.<sup>8</sup>

Assim, a atual distribuição global da *Aedes aegypti*, áreas de risco e áreas com atividades recentes de epidemia são mostrados na figura 3.<sup>9</sup>

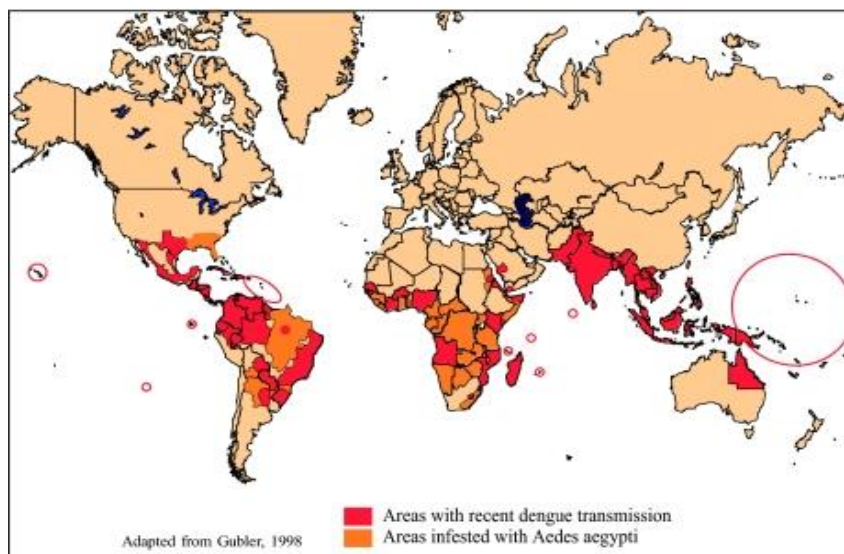


Figura 3 : Distribuição global do *Aedes aegypti*, áreas de risco e áreas com actividades recentes de epidemia.

Devido a esta distribuição global, estima-se que 500 000 pessoas com dengue grave necessitam de hospitalização a cada ano, uma grande parte das quais são crianças e que cerca de 2,5% das pessoas afetadas morrem.

Embora o impacto global desta doença tropical seja incerta, devido à baixa taxa de mortalidade, aos erros de diagnóstico, à vigilância deficiente e

também devido à falta de cooperação por parte da população, os padrões são alarmantes tanto para a saúde humana como para a economia.

Chega-se então à conclusão que a expansão geográfica global e o aumento da incidência da epidemia desta doença coincidiram com o crescimento urbano e a globalização.

Como tal, as principais razões do aumento da incidência e distribuição geográfica do dengue são a <sup>9</sup>:

- 1- Falta do controlo eficaz do mosquito;
- 2- Mudança de estilos de vida;
- 3- Urbanização sem planeamento;
- 4- Globalização.

Relativamente ao primeiro ponto, os programas de controlo, como a pulverização de inseticidas, tinham grande visibilidade e eram muito populares politicamente mas não apresentavam grandes resultados, uma vez que o vetor da doença alojava-se em zonas de descanso, nomeadamente dentro das casa, local onde os inseticidas não chegavam. Outra das razões para o aumento da incidência da dengue é a mudança de estilos de vida. A maior parte dos bens de consumo são embalados em recipientes de plástico não biodegradáveis, fornecendo deste modo um habitat ideal para as larvas. Para além disso, o uso de automóveis também fornece um local ótimo para a deposição dos ovos e um habitat ideal para as larvas, o que vai contribuir para a expansão geográfica do vetor. A urbanização sem planeamento faz igualmente com que haja um aumento da densidade de mosquitos. Saliente-se, ainda, a falta de abastecimento adequado de água em muitas áreas urbanas, o que faz com que seja necessário armazenar água em grandes recipientes.

Por fim, a globalização foi o resultado direto do crescimento económico. As deslocações das pessoas infetadas com o vírus do dengue têm sido o principal motor da expansão global da doença.<sup>10</sup>

Deste modo, se as tendências globais de crescimento populacional, a urbanização e a globalização continuarem como o previsto, pode-se esperar o aumento da frequência, magnitude e gravidade da epidemia. Também o aquecimento global, causado pelo efeito de estufa, em conjunto com as alterações climáticas, são fatores de risco da ocorrência de doenças tropicais e do aparecimento dos seus vetores.

#### **4.POLÍTICA**

As DNT como é o caso do dengue prevalecem nos países em desenvolvimento, existindo assim poucos incentivos para a pesquisa e desenvolvimento, sendo os níveis de investimento desproporcionais ao impacto global da doença. Como já foi referido, não existe nenhuma terapêutica específica para o dengue, sendo o único método possível a prevenção da doença e o controle dos vetores. Mas esta incapacidade de controlar os vetores deve-se à falta de vontade política e, portanto à escassez de recursos.<sup>11</sup>

Deste modo, os decisores políticos devem desenvolver essa vontade política e fornecer o apoio necessário com o objetivo de implementar e manter os programas de prevenção e controlo como programas regionais. Para além disso, também devem apoiar financeiramente o desenvolvimento de vacinas e apoiar a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para combater esta doença.

Em Portugal, na Universidade Nova de Lisboa existe um Centro de Malária e outras Doenças Tropicais Negligenciadas (CMDT), totalmente dedicado às doenças tropicais e à saúde.<sup>12</sup> É o único centro de investigação em Portugal e tem como objetivo reforçar a cooperação científica com e entre os parceiros da CPLP, tendo a estratégia científica alinhada com os objetivos de desenvolvimento do milénio da ONU, reconhecendo o papel crucial de

assistência à saúde na redução da pobreza, sem contudo esquecer o desenvolvimento da UE e o Espaço Europeu da Investigação e o compromisso da saúde com parcerias estratégicas internacionais de inovação e colaboração com agentes públicos e privados.

## **5. ESTRATÉGIA GLOBAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO DENGUE**

A OMS propôs uma estratégia global para a prevenção e controlo do dengue. Os objetivos desta estratégia são:<sup>3</sup>

- reduzir a mortalidade do dengue em pelo menos 50% até 2020;
- reduzir a morbilidade do dengue em pelo menos 25 % até 2020;
- estimar o impacto da doença até 2015.

Deste modo, o público-alvo desta estratégia são os líderes nacionais nos programas de controlo e prevenção, as organizações de pesquisa e financiamento, bem como partes interessadas na prevenção e controlo do dengue.

A estratégia global promove assim a coordenação e colaboração entre todos os parceiros, uma vez que esta doença tropical negligenciada é uma ameaça global.

A OMS defendeu que a mortalidade do dengue pode ser reduzida através da deteção precoce da doença, da reorientação dos serviços de saúde e da formação dos profissionais de saúde. Por outro lado, a morbilidade desta doença pode ser reduzida através da melhoria das medidas de previsão e deteção de epidemias, da implementação de medidas de controlo de vetores localmente adaptadas e da comunicação para alcançar resultados comportamentais em programas de prevenção.

De forma a alcançar os objetivos propostos, a OMS refere que devem ser cumpridos os seguintes requisitos:<sup>3</sup>

- 1 – Diagnóstico e gestão dos casos;
- 2 – Vigilância integrada e prevenção de epidemias;
- 3 – Controlo sustentável do vetor;
- 4 – Implementação futura da vacina;
- 5 - Investigação/pesquisa

### **1 – Diagnóstico e gestão dos casos**

Para que os países consigam cumprir um dos objetivos estipulados até 2020, ou seja, a redução da mortalidade em 50%, estes devem:

- Melhorar a gestão dos casos de dengue e diagnóstico dos mesmos para, deste modo, conseguir prevenir as mortes causadas por esta doença. Isto pode ser possível através da deteção precoce da doença.
- Melhorar as capacidades para facilitar uma redução no impacto da doença. Este ponto é possível melhorando a organização dos serviços de saúde, ou seja, fazer a triagem em países endémicos e, assim, evitar as mortes por dengue e, também melhorando a reorganização dos serviços de saúde para as situações de epidemia. Devem estar preparados para a implementação das vacinas e as suas implicações na saúde pública.

### **2 – Vigilância integrada e prevenção de epidemias**

A vigilância da doença é uma componente importante para qualquer programa de prevenção e controlo da doença, uma vez que fornece informações necessárias para a avaliação do risco e, também, programas de orientação incluindo as respostas às epidemias. Este requisito da estratégia

global desempenha um papel importante na implementação dos objetivos, especialmente no objetivo de melhorar o impacto da doença até 2015.

Os objetivos gerais de vigilância em saúde pública que são mais aplicáveis no dengue são:

- detecção rápida das epidemias para intervir precocemente;
- medição do impacto da doença e fornecimento de dados sobre o seu impacto económico e social nas regiões afetadas;
- acompanhamento temporal e geográfico das tendências na distribuição e disseminação do dengue;
- monitorização dos fatores de risco ambientais;
- avaliação da eficácia dos programas de prevenção e controlo.

### **3 – Controlo sustentável do vetor**

O mosquito *Aedes aegypti* é o principal vector do dengue e, como tal, é fundamental criar estratégias de controlo eficazes para alcançar e sustentar a redução de morbilidade atribuída ao dengue. A prevenção e as intervenções do controlo de vetores têm o intuito de reduzir a transmissão do dengue, e assim, reduzir as incidências de infeção e prevenir epidemias da doença.

O controlo da reprodução do mosquito *Aedes aegypti* é considerado um assunto de saúde pública. Deste modo, o controlo do vetor do dengue passa pela redução/eliminação de locais e ambientes favoráveis à sua reprodução, como por exemplo, recipientes com água estagnada. Uma das estratégias consiste em usar tampas em recipientes expostos aos elementos ou usar larvicidas de modo a eliminar os ovos.

É importante salientar que muitos dos países em desenvolvimento não têm recursos necessários e infra-estruturas para garantirem o sucesso da erradicação do mosquito. Esta situação é ainda agravada pelo aparecimento de resistências aos insecticidas.<sup>12</sup>



Assim sendo, pode afirmar-se que são necessárias novas ferramentas para o controlo dos vetores. Alguns dos desenvolvimentos recentes para esse fim são a utilização de materiais tratados com insecticidas ou os repelentes "espaciais". Algumas destas novas ferramentas podem desempenhar um papel muito importante na prevenção da dengue a nas estratégias de controlo longo prazo.

O acompanhamento periódico bem como a avaliação de todas as etapas de eliminação do vetor são fundamentais para maximizar a eficácia e eficiência da estratégia global.

Pode então concluir-se que os países deveriam adotar um programa de controlo do vector integrado, como foi descrito pela OMS. O programa tem como objetivo otimizar o uso de recursos para o controlo de vetores, com vista a melhorar a sua eficácia e o seu impacto ambiental.

O controlo de vetor do dengue é o responsável pela implementação dos princípios da gestão do controlo de vetores, o que assegura o uso sensato dos insecticidas em combinação com outras medidas de prevenção e intervenções de controlo. No seguimento, a OMS refere que o único método para controlar ou prevenir a transmissão de vírus de dengue é eliminar os mosquitos vetores, através da:

- eliminação dos resíduos sólidos e remoção de habitats artificiais;
- aplicação adequada de inseticidas ou agentes de controlo biológico em recipientes de armazenamento de água ao ar livre;
- uso de proteções, como telas nas janelas, roupas de mangas compridas, materiais tratados com inseticida,
- melhorar a participação da comunidade e mobilização para o controlo sustentável de vetores;
- aplicação de inseticidas durante as epidemias, como uma das medidas de controle de vetores de emergência;

- monitorização ativa e vigilância de vetores devem ser realizados para determinar a eficácia das intervenções de controle.

### **Pesquisa de vacina contra o dengue**

Atualmente, não existe uma terapêutica específica para o dengue e a prevenção também se encontra limitada às medidas de controlo de vetores. Assim sendo, uma vacina contra a dengue representaria um avanço importante no controlo da doença.<sup>14</sup> Por outras palavras, a deteção precoce e o acesso à assistência médica adequada reduzia as taxas de mortalidade abaixo de 1%.

Como tal, uma vacina para a prevenção do dengue deve ser eficaz contra pelo menos três dos quatro serotipos; segura; de longa duração (preferencialmente até 10 anos) e económica.

Embora não haja nenhuma vacina contra o dengue disponível, existem diversos candidatos a vacinas que estão atualmente a ser avaliadas em estudos clínicos, existindo, portanto, seis vacinas tetravalentes em ensaios clínicos, incluindo três vacinas vivas atenuadas, uma vacina inativa, uma subunidade e uma vacina de DNA(Figura 4).<sup>9</sup>

Dengue Vaccines Currently in Clinical Trial

Manufacturer/Licensee	Type	Clinical Trial
Sanofi Pasteur	*LAV/Chimeric	Phase III
NIH	LAV/Chimeric	Phase I
Inviragen	LAV/Chimeric	Phase I
Glaxo Smith Kline	Inactivated	Phase I
Hawaii Biotech/Merk	Subunit	Phase I
NAMRI	DNA	Phase I

\* LAV = live attenuated

Figura 4: Vacinas contra o dengue que se encontram atualmente em ensaios clínicos.

#### **Vacina CYD-TDV**

A Vacina contra o dengue desenvolvida pela Sanofi Pasteur (CYD-TDV), está sob avaliação na fase II e avançou para estudos clínicos de fase III.

O objetivo do estudo de fase IIb de CYD – TDV na Tailândia foi avaliar a eficácia na prevenção do dengue, após a conclusão do esquema de vacinação (administração de três doses com seis meses de intervalo). Neste estudo avaliou-se a segurança e a imunogenicidade da vacina. O grupo em estudo foram 4.002 crianças com idades compreendidas entre os 4 e 11. O protocolo do estudo inclui acompanhamento de mais dois anos, que está atualmente a decorrer.<sup>15,16</sup>

É importante referir que este estudo foi realizado numa população naturalmente exposta ao dengue, o que representa um grande avanço na pesquisa de vacinas contra o dengue.

Deste modo, a análise da eficácia baseia-se no número de casos de dengue em pessoas vacinadas e em pessoas com o controlo, durante um período de observação de um ano após a conclusão do esquema de vacinação. O resultado da eficácia da vacina foi de 30,2% (IC 95%)<sup>15</sup>. Pode concluir-se que a eficácia da vacina não é estatisticamente significativa e, como tal, permanece inconclusiva. Para avaliar com maior precisão a eficácia deste vacina candidata é necessário fazer estudos em outras populações e também em diferentes contextos epidemiológicos.

Com base nos dados publicados recentemente, o perfil de segurança da CYD- TDV é satisfatória durante um período de observação de 25 meses após a administração da primeira dose. É também importante referir que foram observados as respostas aos anticorpos para cada uma das quatro estirpes do vírus em pessoas vacinadas. A avaliação da persistência de anticorpos ao longo do tempo exige um acompanhamento contínuo.

De acordo com os dados publicados em estudos de fase IIb, estes apoiam a avaliação contínua da vacina em estudos de fase III. Assim sendo, estudos de eficácia de fase III estão a ser feitos em 31 mil crianças e adolescentes em 10 países na Ásia e na América Latina.

Como referi anteriormente, estes estudos em grande escala e com uma grande variedade de contextos epidemiológicos serão importantes para obter resultados de eficácia e dados adicionais de segurança.

Assim sendo, o futuro licenciamento de qualquer vacina candidata contra a dengue vai depender da avaliação de qualidade, segurança e dados de eficácia por parte das agências reguladoras nacionais. Com base nas evidências atualmente disponíveis, a OMS, acredita que o valor para a saúde pública de CYD-TDV continua a ser demonstrada e, por conseguinte, mais estudos serão necessários.

É importante salientar que a iniciativa por parte da OMS para a pesquisa de vacinas, em colaboração com uma ampla gama de parceiros, tem como objetivo facilitar o desenvolvimento e futura introdução de vacinas contra o dengue. Deste modo, os objetivos da OMS para a pesquisa de vacinas são:<sup>13</sup>

- Identificar lacunas de conhecimento e as necessidades de investigação relacionados com o desenvolvimento, avaliação e implementação de vacinas de dengue;
- Construir um consenso científico e desenvolver orientações sobre a avaliação de vacinas do dengue;
- Analisar e avaliar a base de evidências para recomendações de políticas relacionadas com a introdução e a utilização de vacinas do dengue;
- Desenvolver orientações sobre implementação da vacina, incluindo as estratégias de introdução.

## **5 – Investigação/Pesquisa**

O último requisito para cumprir os objetivos propostos no programa de controlo e prevenção do dengue é a investigação/ pesquisa. Todos os parceiros

devem enfatizar o valor da pesquisa, suportar e promover os esforços a todos os níveis para conseguir os objetivos propostos por esta estratégia.

Deste modo algumas áreas de pesquisa são:

- Melhorar a gestão clínica de casos graves da doença através de formações, de modo a que o diagnóstico clínico seja mais preciso;
- Desenvolver testes específicos e sensíveis que possam ser utilizados no diagnóstico de casos de dengue o mais precocemente possível. É importante melhorar e padronizar o controlo de qualidade atualmente disponível e também desenvolver testes rápidos de diagnóstico, identificando biomarcadores de doença grave;
- Melhorar a gestão de uma resposta prévia à epidemia através dos serviços de saúde nacionais, incluindo modelos para uma rápida transmissão e análise de informação;
- Determinar os indicadores específicos que são responsáveis pelo aumento do risco das epidemias da dengue, sendo estes considerados como sinais de prevenção;
- Desenvolver métodos mais eficazes para prevenir e controlar epidemias de dengue por métodos não inseticidas (por exemplo, eficaz drenagem urbana), a eliminação dos mosquitos, repelentes, materiais tratados com inseticidas e entrega rápida de inseticida nas casas onde os mosquitos podem picar as pessoas e assim infetá-las;
- Desenvolver e avaliar as vacinas para a dengue e sua integração com as intervenções já existentes, isto é, estratégias para a integração de vacinação contra a dengue com outros métodos de prevenção e controlo da mesma.

Para que a implementação dos requisitos da estratégia global seja bem sucedida, são necessários cinco fatores:<sup>3</sup>

#### 1. Promoção e mobilização de recursos

Este é um dos fatores mais importantes pois para a prevenção e controlo do dengue existe pouco esforço de financiamento. Esta falha de financiamento afeta todas as áreas que poderiam ajudar na preparação e respostas às epidemias, no desenvolvimento de material, na organização de cursos de formação, entre outros.

#### 2. Parceria, coordenação e colaboração

Programas de controlo do dengue de sucesso são caracterizados pela preparação e resposta multissetorial e interinstitucional. Infelizmente, isto não acontece na maioria dos países e, como tal, esta abordagem deve ser promovida e incentivada a todos os níveis em todos os países endémicos. É igualmente importante, a nível internacional, as diferentes organizações trabalharem no controlo da dengue. Deste modo era desejável o desenvolvimento de redes de parceria, a coordenação e a colaboração entre todos como já foi referido.

A prevenção e controlo do dengue exige a coordenação entre o ministério da Saúde e outros ministérios e agências governamentais, o setor privado, organizações não-governamentais e as comunidades locais. A partilha de recursos é um aspeto importante de coordenação e é crítico em situações de emergência, ou seja, quando os recursos humanos e materiais são escassos para controlar uma epidemia. A construção de parcerias com setores da indústria e os seus aliados (como água, saneamento e agências de desenvolvimento de infra-estrutura) pode impedir proliferação do vetor, através do desenvolvimento de produtos.

### 3. Comunicação para alcançar resultados comportamentais

A comunicação é parte integrante de todas as atividades necessárias para implementar os cinco requisitos desta estratégia global de prevenção e controlo da dengue.

“Communication for Behavioural Impact” (COMBI) é uma metodologia sistemática de planeamento adotada pela OMS com o objetivo de implementar a comunicação comportamental focada em estratégias para modificar comportamentos associados ao dengue e a outras doenças transmitidas por vetores, como por exemplo programas de prevenção e controlo do dengue (uso adequado de inseticidas, diagnóstico e notificação de casos de dengue, aceitação da toma da vacina quando esta for recomendada, entre outros).

### 4. Capacidade de formação

Este fator tem sido negligenciado a todos os níveis na prevenção e controlo do dengue. Os esforços a decorrer, como a formação dos profissionais, muitas vezes não são apoiados ou ampliados a nível nacional. A implementação da estratégia global exige pessoal qualificado com acesso a equipamentos e instalações apropriadas. Para além disso, devem ter o conhecimento e as competências para conseguir executar, monitorizar e avaliar o programa do controlo do dengue.

### 5. Monitorização e avaliação

Um sistema funcional de monitorização e avaliação é vital para o sucesso da implementação desta estratégia de prevenção e controlo do dengue.

A combinação entre a monitorização e a avaliação permitem avaliar a eficácia da estratégia global na prevenção e controlo do dengue, identificando

as áreas que podem ser melhoradas, podendo deste modo influenciar as decisões. Para melhorar a qualidade e consistência da informação são necessários indicadores comuns, métodos de recolha de dados claros e uma análise e interpretação uniforme.

Assim a OMS reúne um conjunto mínimo de indicadores do dengue, que incluem:

- Número de casos suspeitos de dengue;
- Número de casos graves de dengue;
- Número de mortes de casos suspeitos e de casos graves de dengue;
- Número de casos confirmados pelo laboratório;
- Serotipo em circulação.

Conclui-se assim, que a estratégia global precisa de padronizar estes indicadores. Embora para uma melhor avaliação do impacto do dengue se deva ter em conta uma combinação entre os casos de dengue suspeitos e casos confirmados pelo laboratório, a vigilância deve ser o objetivo final para todos os programas de prevenção e controlo, uma vez que apresenta várias vantagens como por exemplo, estimar a incidência dos casos. Pode, assim, afirmar-se que a monitorização e avaliação são essenciais e devem ser um fator chave para os programas de vigilância do dengue, para a avaliação do risco do dengue e também para os planos de resposta às epidemias.

## **6.INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA PREVENÇÃO DO DENGUE**

Em Portugal ainda não existe uma sólida intervenção farmacêutica na prevenção do dengue. Em 2012, foram relatados casos de dengue na ilha da Madeira. Devido às viagens entre esta ilha e o território continental, será de prever o aparecimento desta doença neste local. Por conseguinte, os



farmacêuticos, agentes de saúde pública em contacto direto com a população, assumem um papel fundamental na sociedade. Têm assim a responsabilidade de informar acerca da doença, com especial incidência na prevenção. Deste modo, os farmacêuticos como profissionais de saúde devem estar plenamente familiarizados com os métodos de prevenção contra a picada do mosquito *Aedes aegyptid*, tais como:<sup>17</sup>

- Aplicação de repelente nas áreas expostas do corpo (braços, pernas, tornozelos, pescoço e face), evitando o contacto com as mucosas ou zonas sensíveis da pele;
- O repelente deve conter DEET (N, N-dietil-m-toluamida) 20-35%, IR3535® ou Icaridina/Bayrepel® 20% na sua constituição;
- Nas crianças optar por repelentes com DEET 10% ou Icaridina/Bayrepel® 10%;
- Em meio tropical, renovar a aplicação do repelente de 4 em 4 horas;
- Se usar protetor solar e repelente, deve aplicar primeiro o protetor solar e só depois o repelente;
- Preferir vestuário de cores claras e de fibras naturais, protegendo o mais possível a superfície do corpo. As calças e o calçado fechado, em conjunto com aplicação de repelente nos tornozelos, são úteis na proteção das pernas e pés, sobretudo em áreas de muita vegetação ou em zonas de pulgas e carraças;
- Manter as portas e janelas fechadas, se não estiveram protegidas por rede mosquiteira, sobretudo nos períodos de maior atividade dos insectos.

Os farmacêuticos também devem estar informados sobre quais os sintomas do dengue para, quando necessário, estarem aptos a responder a qualquer situação que surja e, se for caso disso, poderem encaminhar para o médico.

Em suma, o farmacêutico é o profissional de saúde mais disponível à população e, desta forma, é muito importante ter sempre presente todo o conhecimento acerca desta doença de forma a ajudar e minimizar os casos de dengue.

Para além disso, também é aconselhável a consulta do viajante, onde é dada informação sobre os riscos de saúde relacionados com a sua viagem, obtendo aconselhamento médico orientado para as atitudes e medidas preventivas a seguir antes, durante e após a viagem. Em Portugal, é possível a realização desta consulta através do Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Existem dois tipos de consultas: Consulta de Aconselhamento ao Viajante Adulto e ao Viajante Pediátrico.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a realização de exame médico após o regresso de uma viagem internacional nos seguintes viajantes:

- viajantes portadores de doença crónica (como por exemplo doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença respiratória crónica);
- viajantes com manifestações clínicas nas semanas seguintes ao regresso a casa, particularmente em caso de febre, diarreia persistente, vómitos, icterícia, alterações do foro génito-urinário, doenças dermatológicas;
- viajantes que consideram que estiveram expostos a uma doença infecciosa grave durante a viagem;
- viajantes que estiveram mais de 3 meses num país em vias de desenvolvimento.

## **7.CONCLUSÃO**

Em 2012, o dengue foi, mais uma vez, classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a mais importante doença viral transmitida por mosquitos.

Atualmente não existe terapia antiviral ou vacinação disponíveis para o dengue mas estão a ser feitos todos os esforços para o desenvolvimento de uma vacina, pois esta representaria um avanço muito importante no controlo desta mesma doença.

Deste modo, a OMS impulsiona para o avanço da pesquisa e desenvolvimento de fármacos e vacinas, através da formação de profissionais de saúde e também pelo apoio financeiro.

Mas enquanto não existir tratamento específico e eficaz para esta doença negligenciada, as medidas de prevenção e controlo são de elevada importância, uma vez que são o único método capaz de controlar a situação epidemiológica desta doença.

A vigilância e a melhoria de notificação dos casos do dengue também é essencial para avaliar a verdadeira situação global da doença, como é indicado nos objetivos da Estratégia Global da OMS para a prevenção e controlo da dengue, 2012-2020. Deste modo, dados mais específicos irão ajudar para reduzir esta doença que se encontra atualmente mal controlada.

Para além disso, também é importante uma sólida intervenção farmacêutica na prevenção do dengue para ajudar a combater esta doença, uma vez que são os farmacêuticos os profissionais de saúde mais disponíveis à população.

Conclui-se assim, que o aumento exponencial de investigação publicada sobre a dengue, destaca a importância global desta doença infecciosa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – WHO (World Health Organizations) - Global Health Observatory. [Acedido em 20 de julho de 2013] Disponível na Internet: [http://www.who.int/gho/neglected\\_diseases/en/index.html](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/en/index.html)

2 – Neglected diseases: the strategies of the Brazilian Ministry of Health. Revista de Saúde Pública. ISSN 0034-8910 (2010), vol.44, nº1 [Acedido em 28 de julho de 2013] Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140346>

3 – WHO (World Health Organizations) - **Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012-2020**. [Acedido em 24 de julho de 2013] Disponível na Internet: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf)

4 – MURRAY, NE; QUAM, MB; WILDER – SMITH A. (2013) - **Epidemiology of dengue: past, present and future prospects**. *Clinical Epidemiol*;;5:299-309 [Acedido em 25 de Agosto de 2013] Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753061/>

5 – <http://www.mpmt.mp.br//storage/webdisco/2011/11/21/outros/06dc340e4d5eab078aefba51d0943b6e.pdf> [Acedido em 27 de julho de 2013]

6 – WHO (World Health Organizations) – **Dengue and severe dengue**. (factsheet nº 117, revised November 2012). [Acedido em 27 de julho de 2013] Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>

7 – WHO (World Health Organizations) - **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases**, Second WHO report on neglected tropical disease. [Acedido em 30 de julho de 2013] Disponível na Internet: [www.who.int/iris/1/9789241564540\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/1/9789241564540_eng.pdf)

8 – WHO (World Health Organizations) – **Dengue and severe dengue**. Global burden of dengue (factsheet nº 117, revised November 2012). [Acedido em 27 de julho de 2013] Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>

9 – GUBLER, DJ. (2011) - **Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century.** *Tropical Medicine and Health*, 39 (4 Suppl):3-11 [Acedido em 27 de julho de 2013] Disponível na Internet: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317603/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317603/)

10 – GUBLER, DJ. (2011) - **Prevention and control of Aedes aegypti-borne disease: lesson learned from past successes and failures.** *Asia Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, Vol. 19 : 111 – 114 [Acedido em 30 de julho de 2013] Disponível na Internet: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317603/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317603/)

11 – SANTOS, FL,; LYRA, MA; ALVES, LD; (2012) - **Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. ISSN 1808-4532; 33(1):37-47 [Acedido em 28 de julho de 2013] Disponível na Internet:[http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/1624/1624](http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1624/1624)

12 – MATOS, A.; BRANDÃO, A.(2010) - **DENGUE:farmacêuticos devem ter responsabilidades no combate à doença.** *Pharmacia Brasileira*[Acedido em 10 de Setembro 2013] Disponível na Internet: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/055a056\\_edson\\_taki.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/055a056_edson_taki.pdf)

13 – WHO (World Health Organizations) - **Handbook for integrated vector management.** [Acedido em 30 de julho de 2013] Disponível na Internet: [www.who.int/iris/1/9789241564540\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/1/9789241564540_eng.pdf)

14 – WHO (World Health Organizations) - Initiative for Vaccine Research (IVR). [Acedido em 16 de Agosto de 2013] Disponível na Internet: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/dengue/dengue\\_vaccines/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/dengue/dengue_vaccines/en/index.html)

15 – WHO (World Health Organizations) - **Questions and Answers on Dengue Vaccines: Phase IIb study of CYD-TDV.** ( September 2012) [Acedido em 16 de Agosto de 2013] Disponível na Internet: [http://www.who.int/vaccine\\_research/committees/WHO\\_dengue\\_vaccine\\_QA\\_september2012.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/committees/WHO_dengue_vaccine_QA_september2012.pdf)

16 – SABCHAREON, A.; WALLACE, D.; SIRIVICHAYAKUL, C.; LIMKITTIKUL, K.; SUVANNADABBA, S.; JIWARIYAVEJ, V.; DULYACHAI, W.; PENGSA, K.; WARTEL, T.; MOUREAU, A.; SAVILLE, M.; BOUCKENOOGHE, A.; VIVIANI, S.; TORNIEPORTH, N.; LANG, J. (2012) - **Protective efficacy of the recombinant,**

**live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial.** *The Lancet*; vol380(9853):1559-67  
[Acedido em 17 de Agosto de 2013] Disponível na Internet:  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61428-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61428-7/abstract)

17 – [www.ihmt.unl.pt/](http://www.ihmt.unl.pt/) - **Instituto de Higiene e Medicina Tropical**  
[Acedido em 10 de Setembro de 2013]