

# DENGUE:

DRA: VALERIA APARECIDA  
CASELLI FERREIRA

MÉDICA PEDIATRA E  
INTENSIVISTA

CRM: 9706-PA/RQE: 3996

ATENDIMENTO PRESENCIAL  
E TELEMEDICINA

CONTATO: 94-981414606



# Introdução:

- ❑ **O que é a DENGUE?**
- ❑ É uma **doença infecciosa febril aguda e sistêmica**
- ❑ COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS :
- ❑ ASSINTOMÁTICA ; benigna ou grave,
- ❑ A GRAVIDADE SURGE COMO :  
CHOQUE/HEPATITE /HEMORRAGIAS E ATÉ ÓBITO.
- ❑ A dengue faz parte de um grupo de doenças denominadas **ARBOVIROSES**, caracterizada por serem causadas por vírus transmitidos por vetores artrópodes.
- ❑ Esses insetos, que se alimentam de sangue humano , no caso da dengue, o inseto vai transmitir o vírus pela saliva.



## ASPECTOS RELEVANTES: VIROSE APENAS OU DISTÚRPIO IMUNOLÓGICO?

- ❑ É uma doença causada por um vírus. Portanto, é uma virose ONDE OCORRE UMA *HIPERESPOSTA IMUNOLÓGICA*.
- ❑ *FATORES DEVEM SER CONSIDERADOS:*
- ❑ *IMUNIDADE PRÉVIA.*
- ❑ *SOBREPOSIÇÃO DE IMUNIDADES.*
- ❑ *FENÔMENOS IMUNOLÓGICOS.*



# QUAL VÍRUS DA DENGUE?

- ❑ classificado CIENTIFICAMENTE um arbovírus, os quais são transmitidos pelos mosquitos.
- ❑ O vírus da dengue é chamado DENV e pertence à família Flaviviridae.
- ❑ Até o momento são conhecidos quatro sorotipos - DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, que apresentam distintos materiais genéticos (genótipos) e linhagens.
- ❑ Os quatro sorotipos podem circular juntos e causar o mesmo quadro clínico.
- ❑ Não há transmissão pelo contato direto com um doente ou suas secreções, nem por meio de fontes de água ou alimento.

## ASPECTOS IMPORTANTES:

### Como é transmitida essa virose para o homem?

Através da picada de um mosquito que transmite o vírus pela saliva.

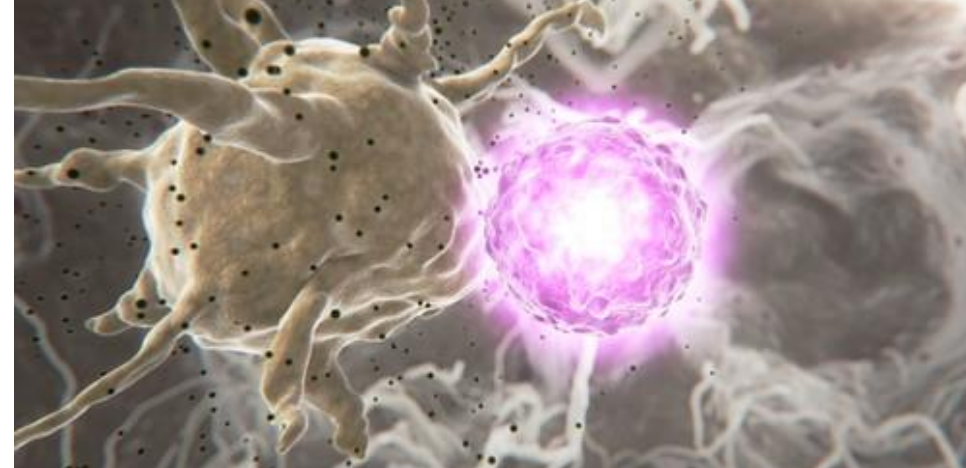
### Quem é o transmissor do vírus da DENGUE?

No Brasil, o transmissor ou vetor do vírus da dengue é a fêmea do mosquito *Aedes aegypti*.

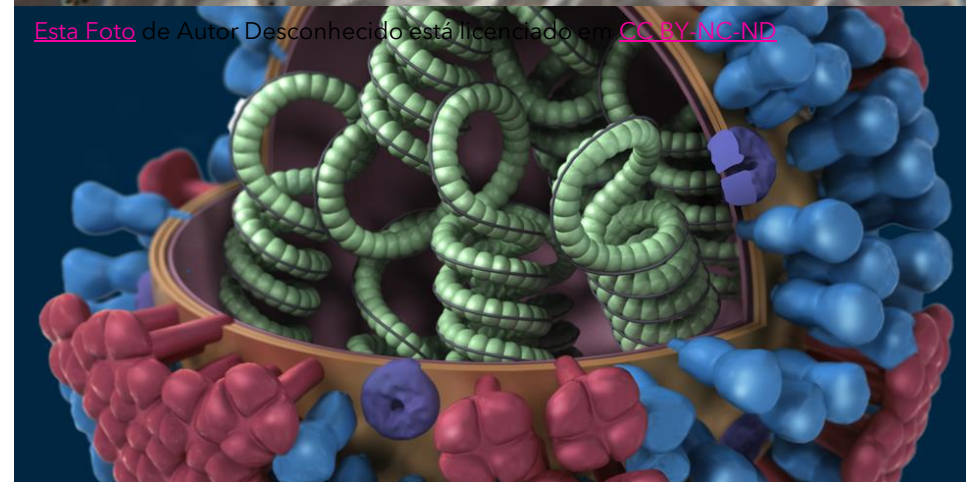
Em outros locais, em menor extensão, também é transmitida pelo *Aedes albopictus*.

A espécie *Aedes*, é originária do Egito e é responsável pela transmissão das arboviroses urbanas mais comuns do país: dengue, chikungunya e zika.

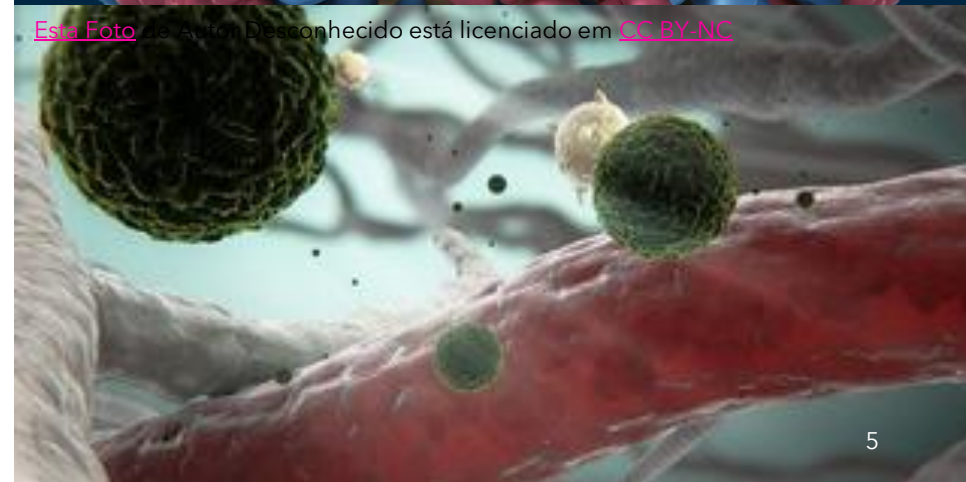
Seu tamanho inferior a um centímetro e suas listras brancas no tronco, cabeça e pernas parecem esconder sua alta capacidade de transmissão de doenças



[Esta Foto](#) de Autor Desconhecido está licenciado em [CC BY-NC-ND](#)



[Esta Foto](#) de Autor Desconhecido está licenciado em [CC BY-NC](#)



## ASPECTOS IMPORTANTES:

### **Como acontece essa transmissão do vírus?**

A transmissão do vírus segue um ciclo humano-mosquito-humano. Quando uma fêmea do mosquito *Aedes* infectada com DENV pica uma pessoa, ela introduz o DENV e inicia o ciclo dentro do ser humano.

Não há transmissão pelo contato direto com um doente ou suas secreções, nem por meio de fontes de água ou alimento.

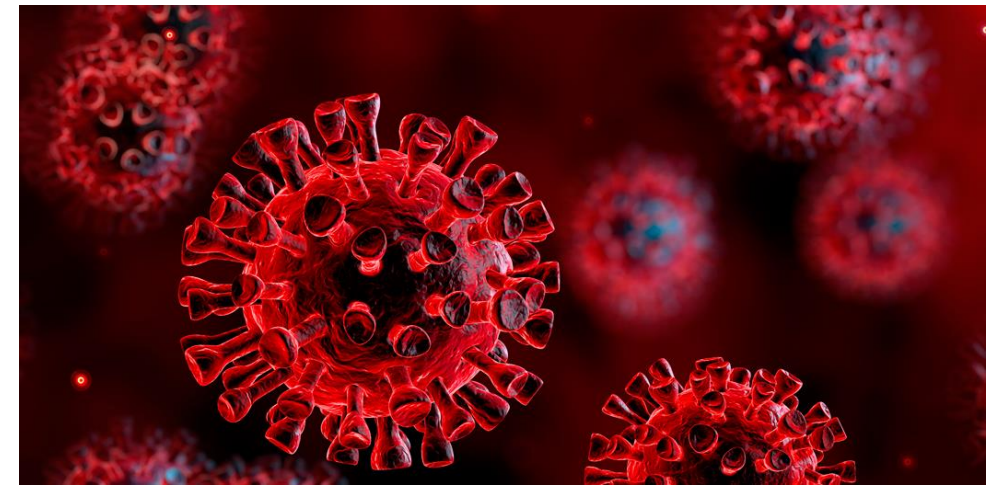


# FISIOPATOGENIA DA DENGUE:

- ❑ CLASSIFICADA COMO ARBOVIROSE ONDE OCORRE HIPERRESPOSTA IMUNOLÓGICA, CONSIDERANDO ALGUNS ASPECTOS:
- ❑ CARGA VIRAL
- ❑ IMUNIDADE PRÉVIA
- ❑ SOBREPOSIÇÃO DE IMUNIDADES E RESPOSTAS CRUZADAS .(REAGIR PROTEINA SPIKE .VIRAL OU INOCULADA).

## FENÔMENOS IMUNOLÓGICO:

- ❑ HIPERRESPOSTA CAUSA **ENDOTELITE**;
- ❑ ALTERAÇÃO NO GLICOCÁLIX E AUMENTO IMPERMEABILIDADE ALTERA O METABOLISMO ALDOSTERONA E CAUSA DESIDRATAÇÃO GRAVE



Esta Foto de Autor Desconhecido está licenciado em [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

# Como é a resposta imunológica na infecção primária?

A glicoproteína E é a que apresenta maior exposição ao vírus;

foi observado que a imunidade contra DENV é mediada principalmente por anticorpos neutralizantes

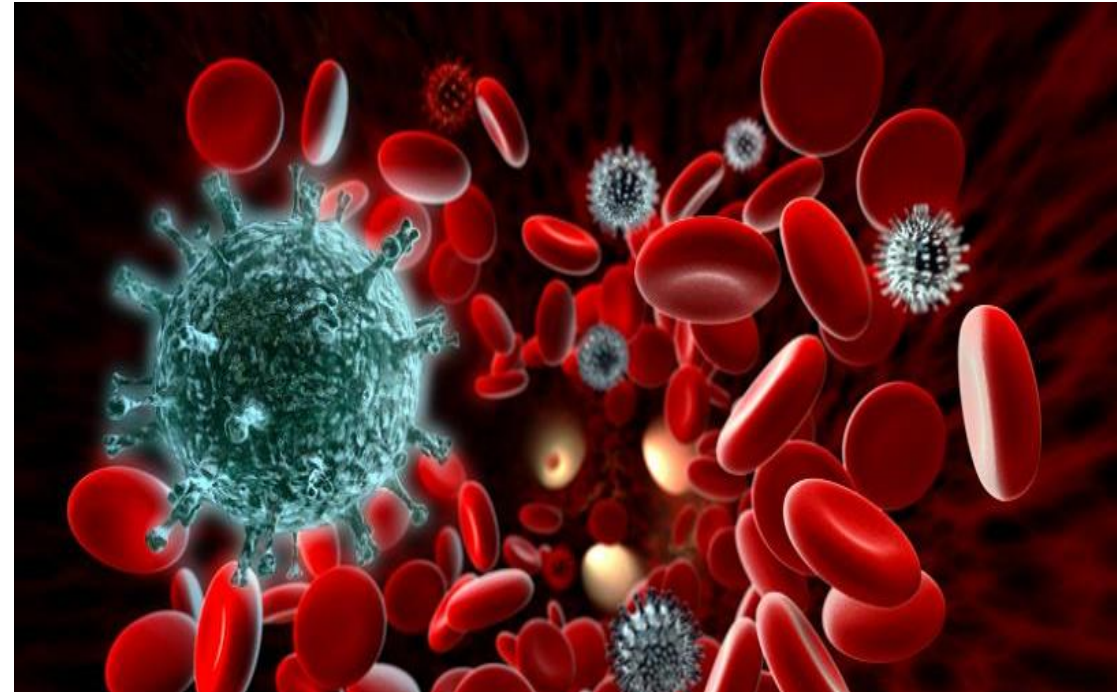
contra a referida proteína, embora também em menor grau contra prM, C e não estruturais.

A proteína NS1 ganhou relevância em investigações recentes como uma proteína altamente \*imunogênico.

\*Inicialmente, quando a infecção se estabelece, há resposta com secreção de interferons (IFN) do tipo I,

além de ativação do sistema complemento.

Paralelamente, pelo reconhecimento das células apresentadoras de antígenos e das células infectadas, é produzido um estímulo aos linfócitos Natural Killer, e a formação de de uma complexa cascata defensiva.





# QUAIS SINTOMAS DA DENGUE:

A infecção por dengue pode ser assintomática,

apresentar **quadro leve** com poucos sintomas

ou **apresentar sintomas mais graves** que chamamos de “**sinais de alarme**”



## Como é a evolução da DENGUE?

**. febre alta (acima de 38°C), dor de cabeça, dores no corpo e nas articulações, fraqueza, dor atrás dos olhos, manchas vermelhas na pele, desconforto muscular, náuseas, vômitos e falta de apetite.**

**Os “sinais de alarme” incluem:**

**dor abdominal intensa e contínua,**

**náuseas, vômitos persistentes,**

**sangramento de mucosas**

**hipotensão postural (tontura ao levantar). Nesses casos é necessária a internação do paciente.**

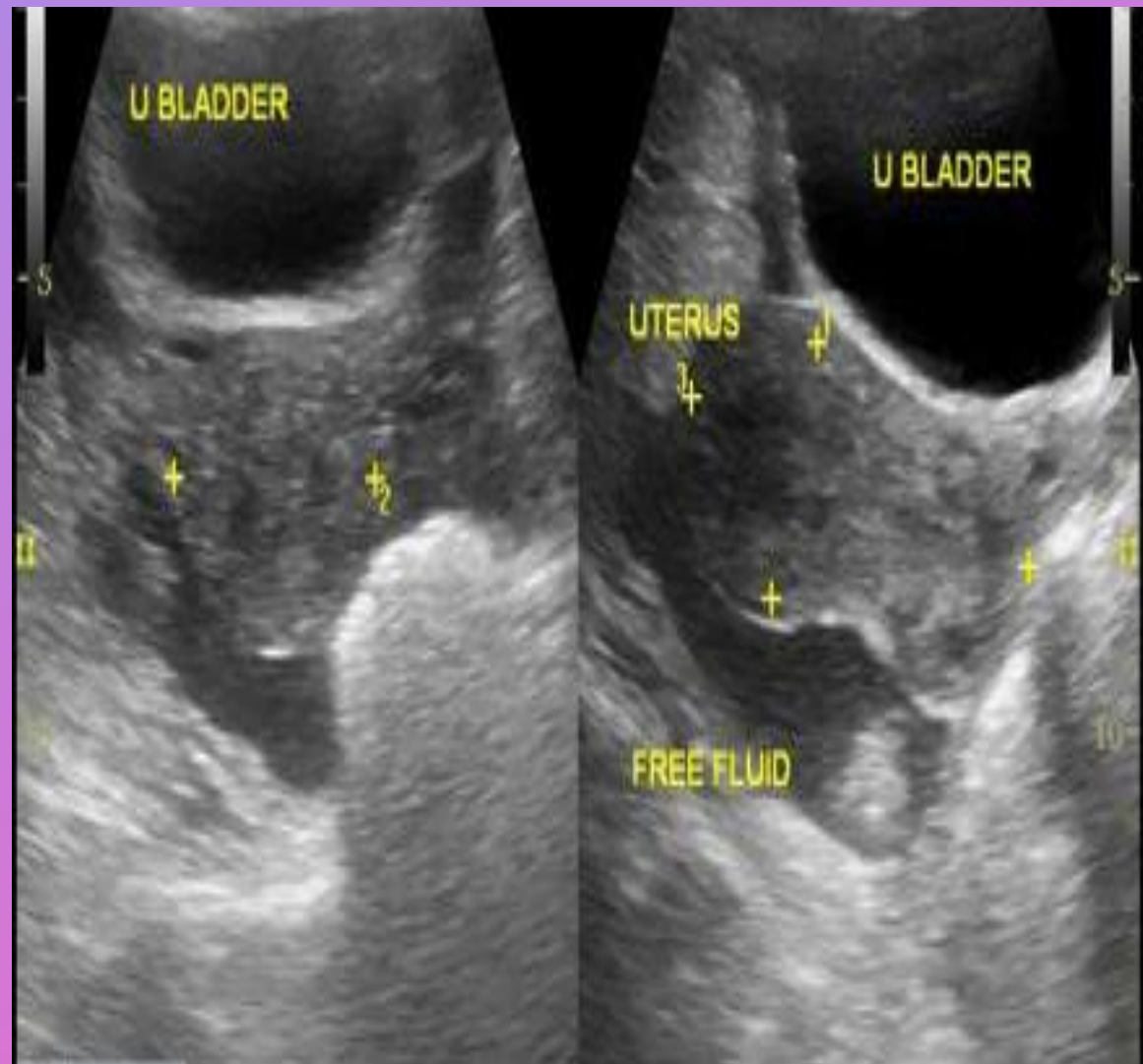
**Em casos graves, pode causar sangramento, falência de órgãos e morte.**

**Em casos graves, é necessária a internação do paciente.**



Quando aparecem os “sinais e alarme”?

Os “sinais de alarme” aparecem na chamada fase crítica da doença – entre o quinto e sétimo dia após o início dos primeiros sintomas. Mesmo um paciente diagnosticado com a doença em sua forma leve, a chamada dengue clássica, pode evoluir para a grave, também conhecida como hemorrágica.



**Podemos identificar qual a hora mais “perigosa” para ser picado pelo mosquito? Que horas o mosquito da dengue mais pica? É diferente do pernilongo comum?**

- Sim, os hábitos, as características visuais e o comportamento dos mosquitos são diferentes apesar de ambos se alimentarem de sangue humano.
- Sabemos que o *Aedes aegypti* que é o transmissor da dengue, chikungunya e zika e o pernilongo comum (*Culex*) estão entre as principais pragas urbanas no mundo.
- Além do aspecto físico, podemos falar 2 diferenças básicas:
- Uma diferença básica entre os dois mosquitos é que o horário de ação: o *Aedes aegypti* é diurno e o pernilongo comum é noturno.
- Outra diferença é o local da procriação: o *Aedes aegypti* procria em água limpa e o pernilongo comum procria em águas sujas ou seja, com matéria orgânica.

## ESTRUTURA DO VIRUS DA DENGUE:

Os estruturais são a proteína do capsídeo (C), a proteína da membrana (M) e Enrole (E).

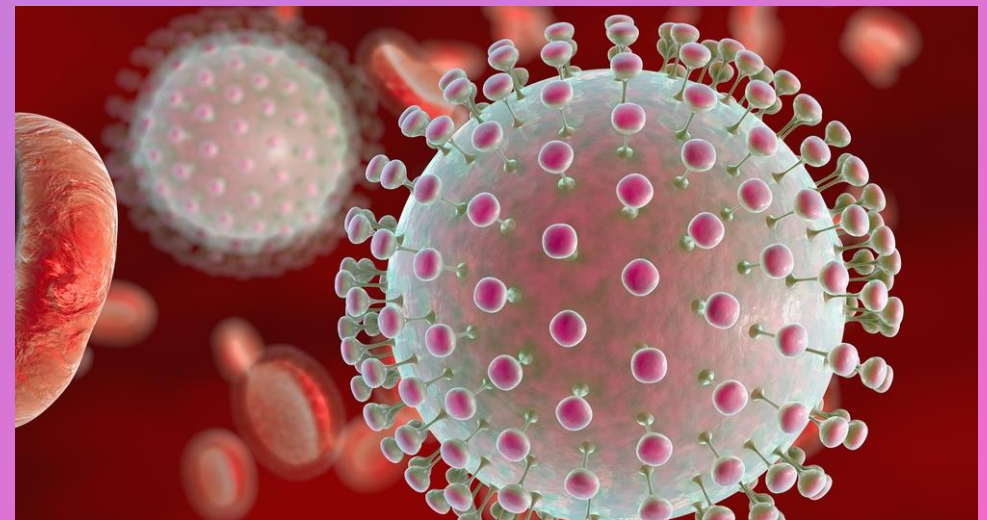
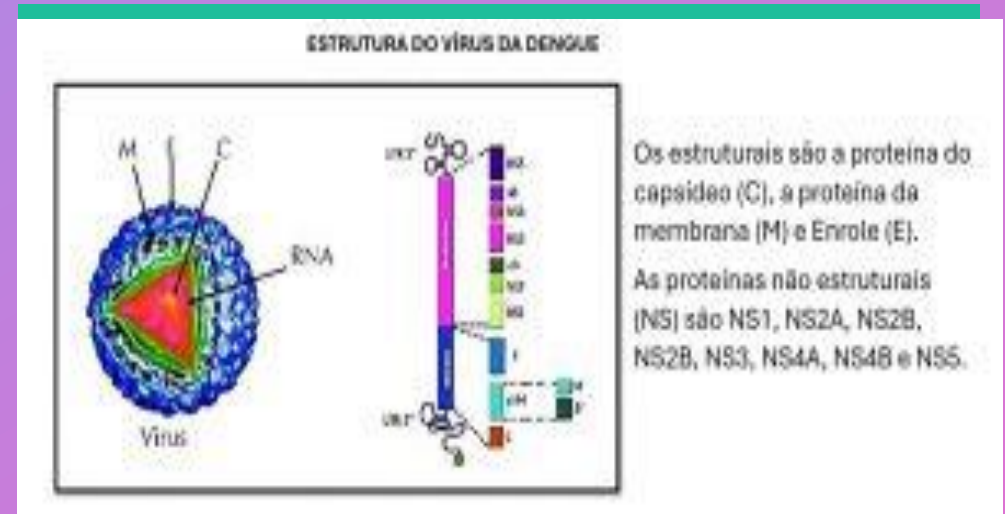
As proteínas não estruturais (NS) são NS1, NS2A, NS2B, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5.

### Como é a resposta imunológica na infecção primária?

A glicoproteína E é a que apresenta maior exposição ao vírus; foi observado que a imunidade contra DENV é mediada principalmente por anticorpos neutralizantes contra a referida proteína, embora também em menor grau contra prM, C e não estruturais. A proteína NS1 ganhou relevância em investigações recentes como uma proteína altamente imunogênico.

Inicialmente, quando a infecção se estabelece, há resposta com secreção de interferons (IFN) do tipo I, além de ativação do sistema complemento.

Paralelamente, pelo reconhecimento das células apresentadoras de antígenos e das células infectadas, é produzido um estímulo aos linfócitos Natural Killer, e a formação de de uma complexa cascata defensiva.



# O que predispõe o paciente a evoluir para uma forma grave?

Em primeiro lugar, como em todas as viroses e outras infecções, o que determina se um paciente vai apresentar a forma grave da doença ou não é a resposta imunológica dele ao vírus. O estado imunológico do paciente é um fator determinante, como em quase todas as viroses.

Outros fatores devem ser levados em conta tais como se ele tem alguma comorbidade como cardiopatias, problemas renais, diabetes, seu estado de inflamação corporal, hábitos alimentares, entre outros

Outro agravante, e quando o paciente está fazendo uso de medicamentos anticoagulantes. Na fase grave da patologia, a infecção começa a destruir plaquetas responsáveis pela coagulação, daí o paciente passa a ter sangramentos, o que caracteriza que a dengue clássica evoluiu para a hemorrágica. Os sangramentos normalmente são na gengiva, ou através do vômito, urina ou fezes.

Os anticoagulantes aceleram ainda mais essa “dificuldade de coagulação”.



# Por que a Trombocitopenia e homeostase da coagulação são prejudicadas?

- A trombocitopenia é um fenômeno consistente em episódios clínicos leves e graves.
- É principalmente devido a dois mecanismos.
- A primeira é a supressão da medula óssea (que também explica parte da leucopenia), e segundo, o efeito autoimune por reação cruzada com anticorpos contra a proteína NS1.
- A NS1 tem a capacidade de se ligar à protrombina diminuindo sua ativação e causando alteração da hemostasia da coagulação além de poder desencadear a transdução de sinal em algumas células aumentando assim a secreção de citocinas e gerar um maior estado pró-inflamatório.

# O que é o aumento da permeabilidade capilar e extravasamento?

- A permeabilidade capilar característica dos quadros clínicos graves causados pela Dengue tem um origem multifatorial. Há evidências que sugerem que há ativação endotelial, com vacuolização e fissuras nas junções interendoteliais, como consequência da infecção por DENV 1.
- A condição do endotélio per se desempenha um papel importante devido à imunidade citotóxica direcionada às células infectadas, com consequente apoptose ou necrose que favorece a ruptura da integridade capilar.
- A função do glicocálice é a seleção restritiva de moléculas, de acordo com sua carga, tamanho e forma.
- A tempestade de citocinas gera modificação do glicocálice e das junções oclusivas, favorecendo a hiperpermeabilidade e eventual vazamento capilar.
- Além disso, durante a dengue podem ser observadas hipoalbuminemia e proteinúria, que juntamente com o aumento da permeabilidade do glicocálice favorecem o extravasamento de líquidos.
- Todos esses processos juntos são responsáveis pela formação de terceiros espaços (ascite, derrame pleural) e edema (intestinal, pulmonar, cerebral) e consequentemente hipoperfusão tecidual.



# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- A AÇÃO DAS QUIMIOKININAS ENTENDER O PROCESSO DA HIPERRESPOSTA IMUNIGÊNICA NA DENGUE
- **EFEITO DAS QUIMIOKININAS NA ALTERAÇÃO DA PERMEABILIDADE DE CÉLULAS ENDOTELIAIS NA DENGUE**  
**MÁRCIO DA COSTA CIPITELLI**
- **Rio de Janeiro Dezembro de 2014**
- <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13351>

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **Quimiocinas homeostáticas:**
- Quimiocinas homeostáticas mantêm o nível basal e contínuo de migração celular, a fim de manter o bom funcionamento do sistema imune em diversos processos como maturação e tráfego de leucócitos, diferenciação de linfócitos e células dendríticas, reparo tecidual e angiogênese em processos não inflamatórios
- (revisado por (17)). Também promovem “imunovigilância” em tecidos considerados “áreas de riscos”, como a pele, mucosa intestinal e pulmões”.

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **Células endoteliais** (CE) infectadas pelo DENV (76-78) sofrem, por consequência, **algum tipo de alteração em suas funções. Por exemplo, na regulação da barreira endotelial**, ativação/migração de células imunes, aumento da produção de citocinas e quimiocinas e no controle da viremia, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos (79, 80)

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **Teorias envolvidas com a Patogênese da Dengue**
- **1.2.4.1. Teoria Multifatorial** A teoria multifatorial
- **discute a patogênese da dengue envolvendo diversos fatores: virulência, genética e resposta imunológica do hospedeiro e fatores ambientais** Variações genéticas entre os sorotipos e subtipos são importantes determinantes da virulência e do potencial de ocasionar epidemia, por exemplo, sorotipos com vantagem de replicação em humanos e mosquitos podem se espalhar mais rapidamente, substituindo sorotipos com baixa aptidão para tais eventos

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **Teoria do Pecado Antigênico Original.**
- A hipótese do “Pecado Antigênico Original” postula que a infecção secundária por **um sorotipo distinto do DENV resulta na expansão de células T de memória pré-existentes**, com baixa avidéz, e de reatividade cruzada para o sorotipo da infecção secundária.

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- Um dado curioso é que se tem demonstrado correlação positiva do nível de **ativação de células T de memória com a gravidade** da doença e dados utilizando crianças vietnamitas sugerem **que a ativação destas populações celulares no sangue não ocorre de modo sincronizado com o aumento da permeabilidade endotelial.**

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO

- **teoria da facilitação dependente de anticorpo (antibody dependent enhancement, ADE) propondo que a FORMAÇÃO DE IMUNOCOMPLEXOS ENTRE ANTICORPOS HETERÓLOGO e o DENV aumentaria a sua infecção .**

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **Dentre os mediadores solúveis envolvidos no aumento da permeabilidade em células endoteliais primárias, podemos mencionar: TNF- $\alpha$ , IL-6, CXCL8/IL-8, IL-10, IL-12, MIF, HMGB1 (high-mobility group protein 1) CCL2/MCP-1 e metaloproteinases de matriz (74) e proteínas como a NS1 secretada, em conjunto com anticorpos anti-NS1 e ativação do Sistema Complemento também podem estar envolvidos na alteração da permeabilidade vascular induzida pelo DENV durante este fenômeno**



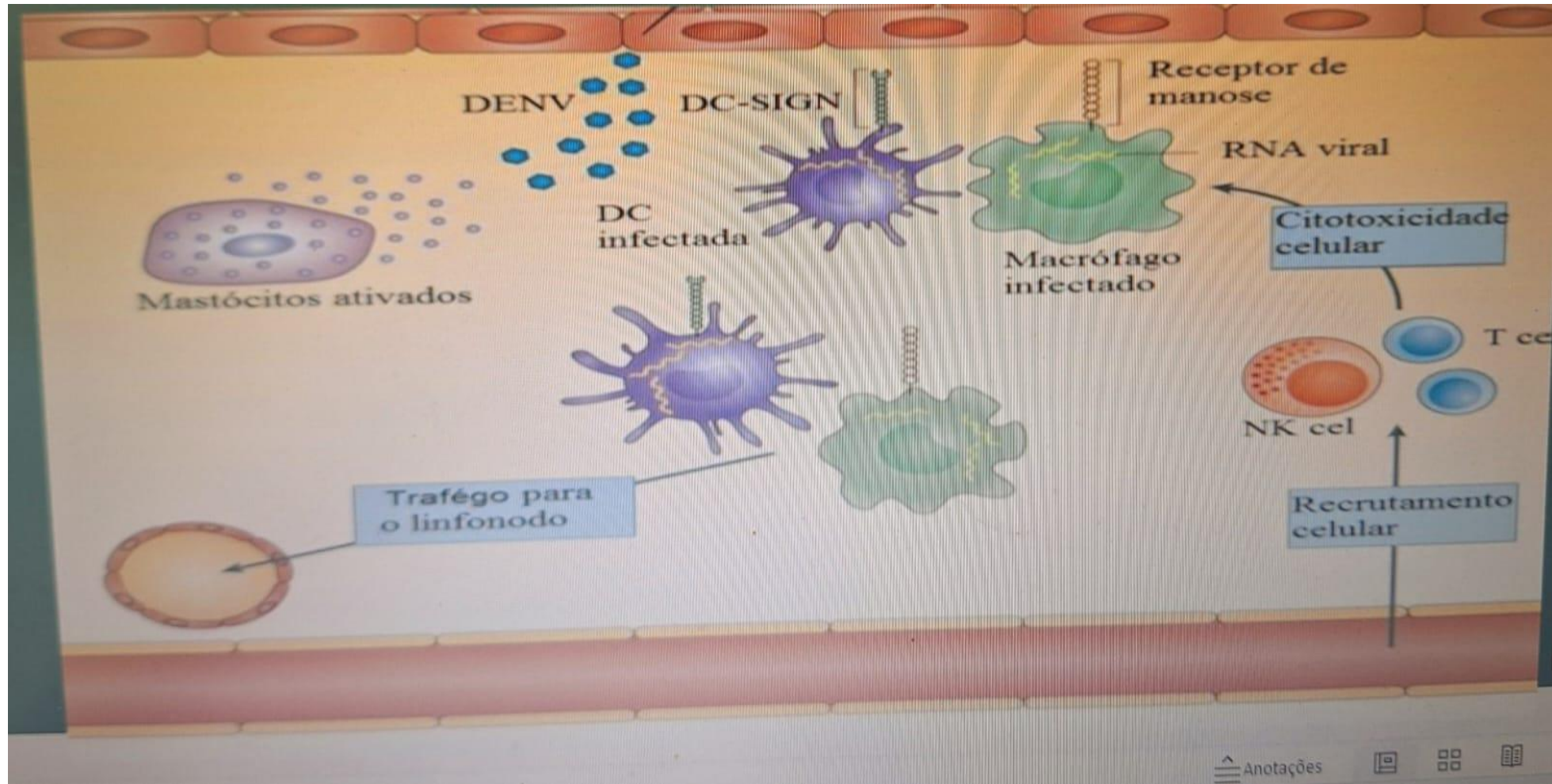
# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **O extravasamento plasmático é uma marca registrada em casos de FHD/SCD em decorrência a alterações do endotélio vascular**

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

- **Dentre as possíveis explicações, podemos mencionar o descontrole de produção de citocinas e quimiocinas que ocorre neste evento. Durante a fase crítica da doença, que antecede a fase de convalescência, altos níveis de citocinas e quimiocinas são observados nesses pacientes com dengue hemorrágica e síndrome do choque por**

# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:



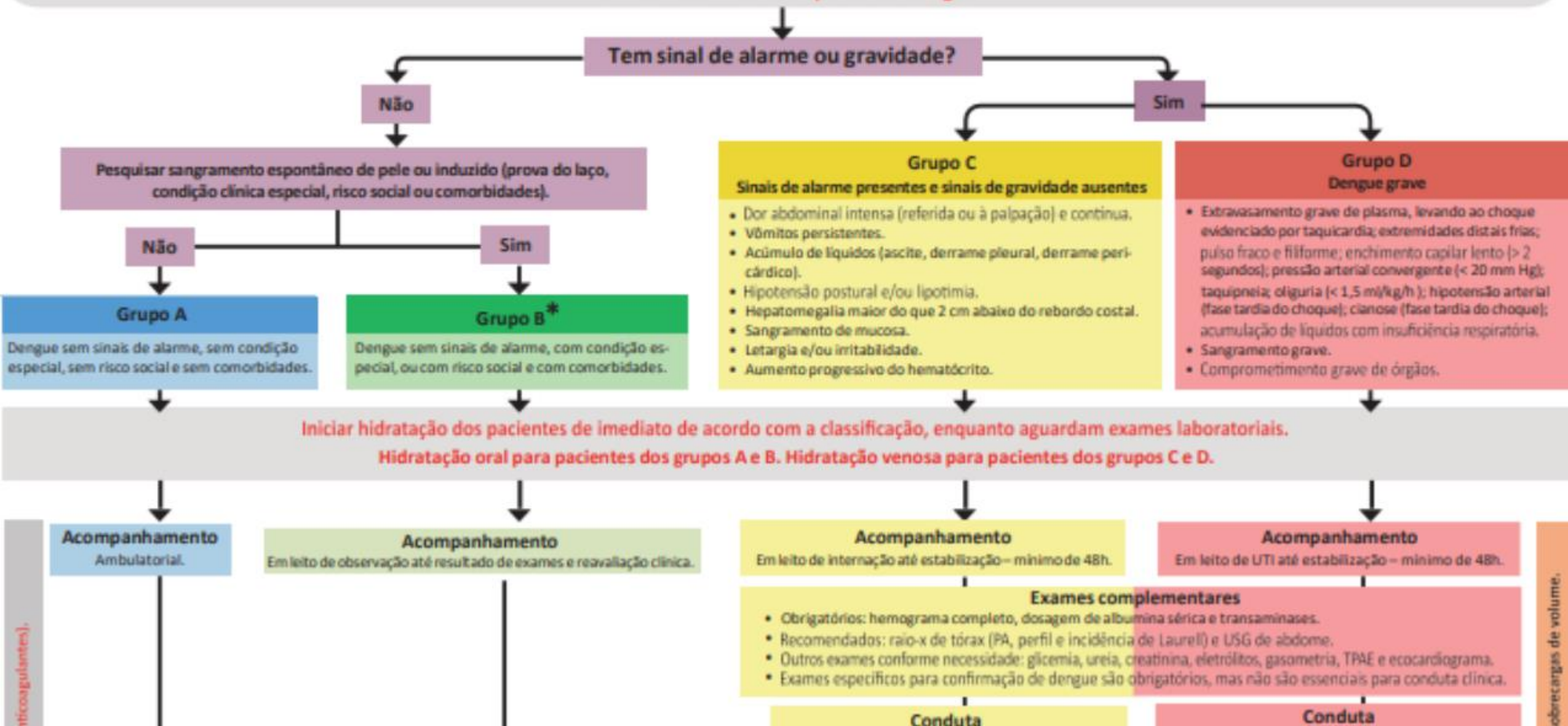
# PERMEABILIDADE DO ENDOTÉLIO:

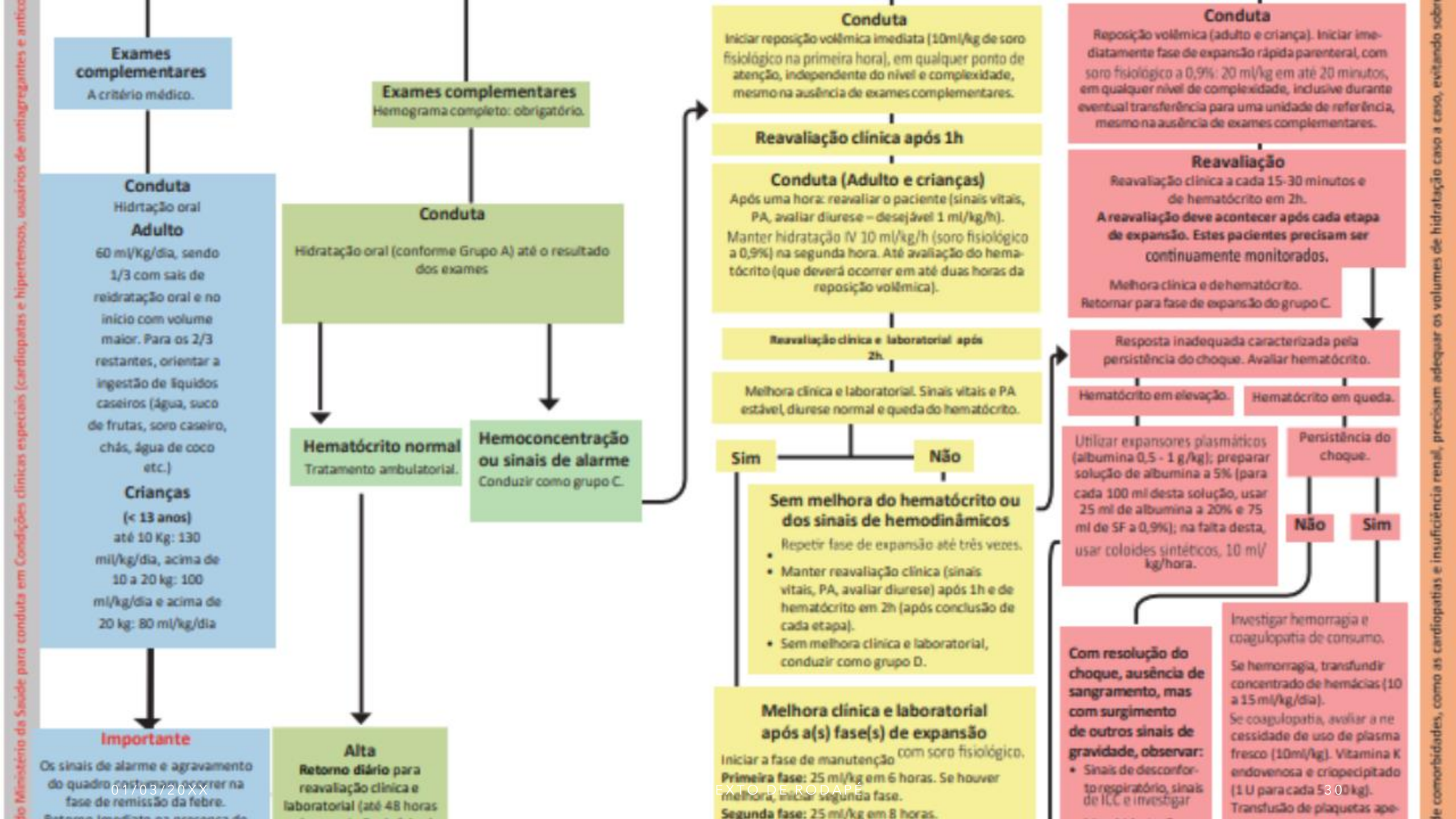
- O próximo passo foi verificar o impacto da infecção pelo DENV-4 nas alterações hematológicas dos pacientes, relacionando-o aos achados anteriores de nossa equipe. **Trombocitopenia, coagulopatia e vasculopatia são alterações hematológicas relacionadas às plaquetas e à permeabilidade vascular que são características importantes das formas graves da dengue (98-100).**

# SUSPEITA DE DENGUE

Relato de febre, usualmente entre dois e sete dias de duração, e duas ou mais das seguintes manifestações: náusea, vômitos; exantema; mialgia, artralgia; cefaleia, dor retro-orbital; petéquias; prova do laço positiva e leucopenia. Também pode ser considerado caso suspeito toda criança com quadro febril agudo, usualmente entre dois e sete dias de duração, e sem foco de infecção aparente.

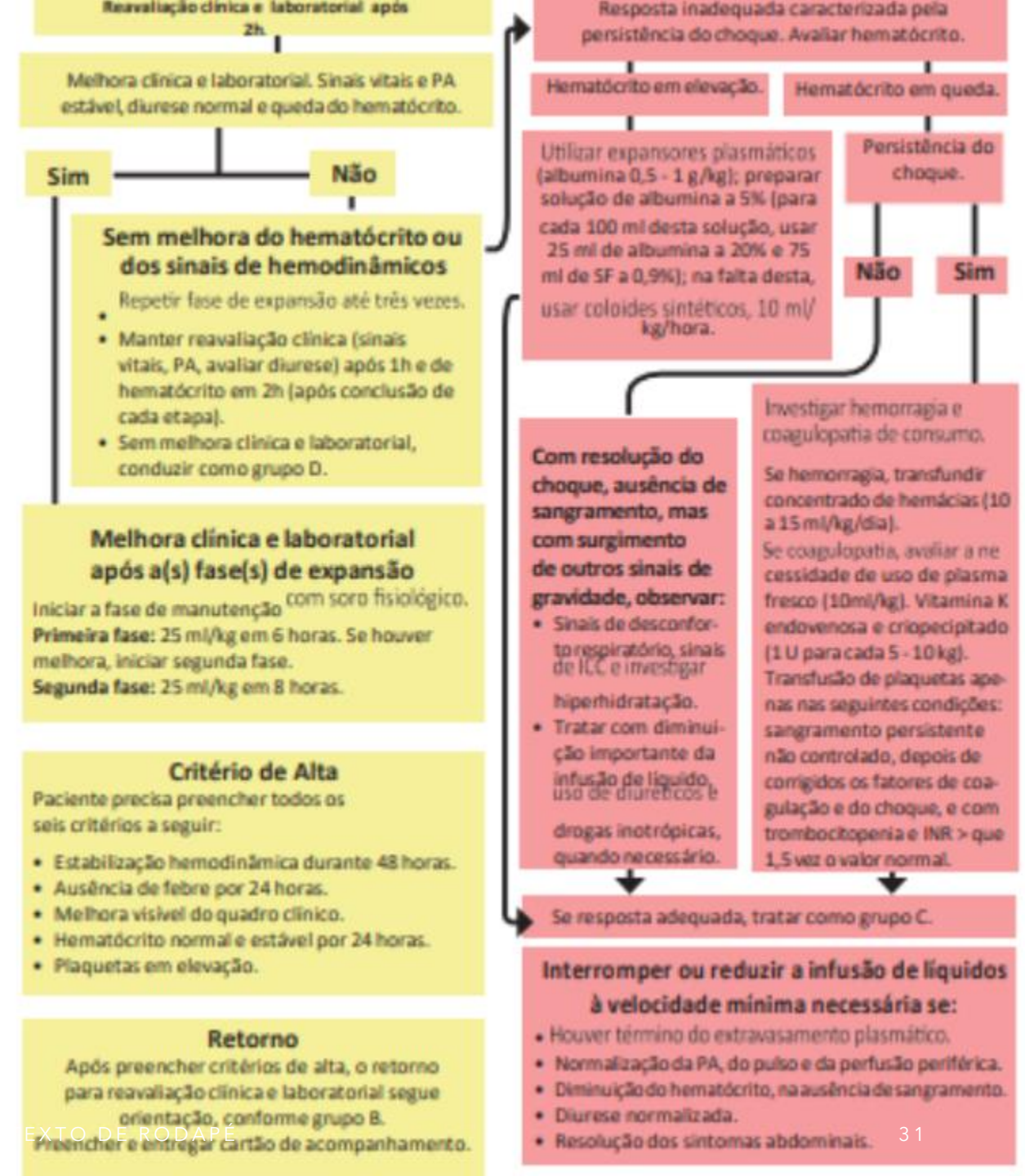
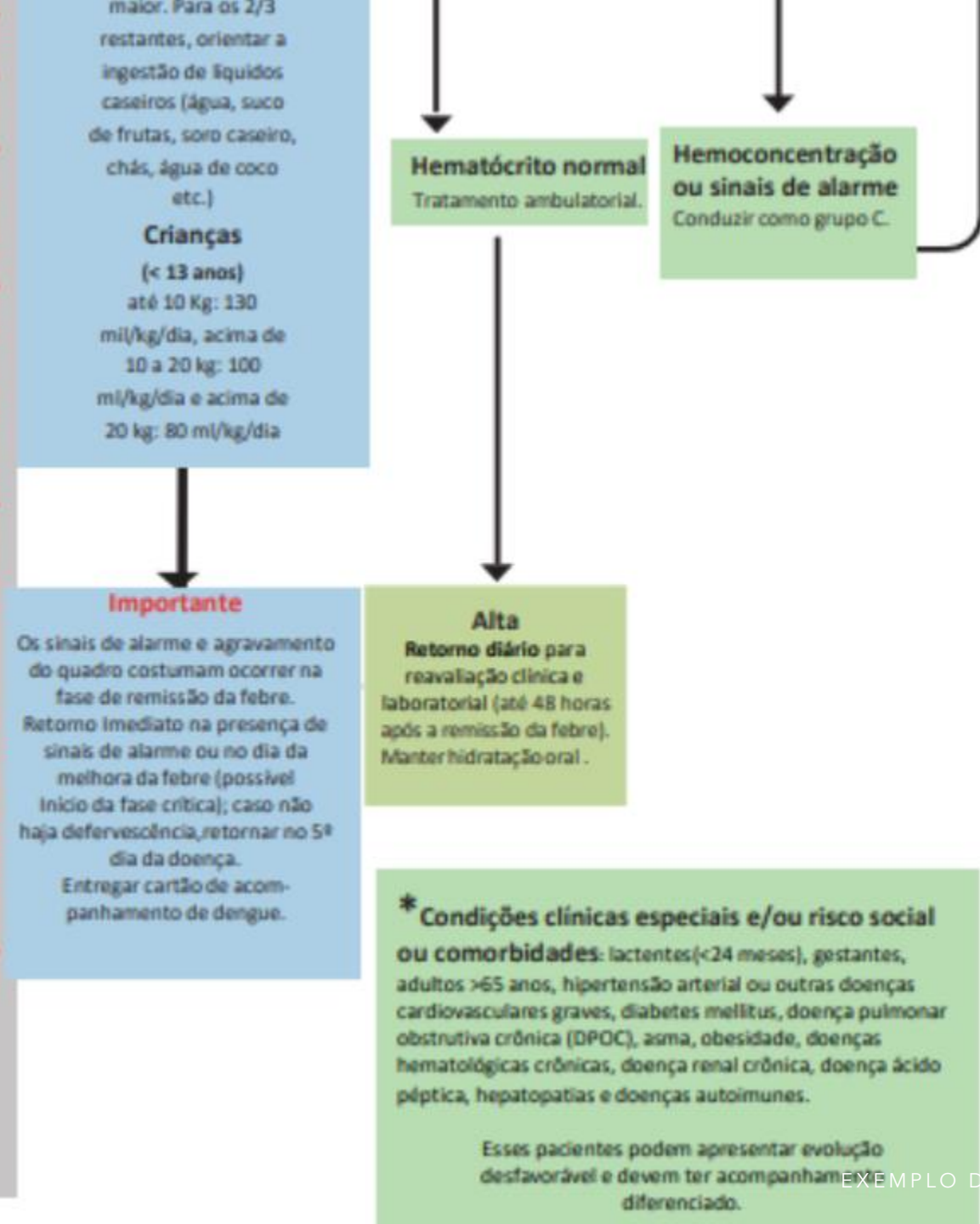
**Notificar todo caso suspeito de dengue**





01/03/20XX

EXTO DE RODAPE



# Fluxograma de atendimento para Dengue:

- Assistência do Dengue: passo a passo:
  - Colher a história clínica,
  - realizar exame físico completo, a cada reavaliação do paciente, registrar em instrumentos pertinentes e consultar SEMPRE o fluxograma de manejo;
    - 1. Colher história clínica, fazer o exame físico, caracterizar a febre, aferir a pressão em duas posições.
    - 2. Pesquisar sinais de alarme e/ou choque.
    - 3. Pesquisar sangramentos de pele espontâneos ou induzidos (Prova do Laço).
    - 4. Pesquisar comorbidades, situações clínicas especiais e/ou risco social.



# FLUXOGRAMA:

- 5. Solicitar exames laboratoriais (hemograma) e específicos para dengue (menos de 5 dias sintomas teste NS1 OU mais de 5 dias sintomas sorologia IgM) - GRUPOS B, C E D.
- 6. Prescrever tratamento (hidratação e sintomáticos).
- 7. Instituir o intervalo de reavaliação e/ou retorno (plano de acompanhamento). GRUPOS B E C AO MENOS 3 AVALIAÇÕES (FASES FEBRIL, CRÍTICA E RECUPERAÇÃO) COM INTERVALOS DE ATÉ 72H!
- 8. Preencher a ficha SINAN de notificação e o cartão dengue (SUS). Ministério da Saúde, 2016 Secretaria Municipal de Saúde de Resende Superintendência Vigilância em Saúde Serviço de Vigilância Epidemiológica Choque - Dengue X SEPSE

# FLUXOGRAMA:

- ✓ Presença de sinais de alarme ou de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão (grupos C e D)
- ✓ Recusa na ingestão de alimentos e líquidos.
- ✓ Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade.
- ✓ Plaquetopenia  $< 20.000/mm^3$ . ✓ Impossibilidade de seguimento ou retorno a unidade de saúde.
- ✓ Comorbidades descompensadas como diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de dicumarínicos, crise asmática etc. ✓
- Outras situações a critério clínico.
- Distúrbios de coagulação

# FLUXOGRAMA:

- Considerar a transfusão de plaquetas nas seguintes condições:
- ✓ Sangramento persistente não controlado, depois de corrigidos os fatores de coagulação e do choque; ✓ Plaquetas < 50.000 e sangramento SNC
- ; ✓ Plaquetas 60 anos) e crianças (< 5 anos). ✓ NS1 negativo não exclui o diagnóstico de dengue! (Baixa sensibilidade do teste).
- ✓ NS1 positivo pode ser reação cruzada com ZIKV.
- Exame diagnóstico específico para Dengue Interpretação do hemograma no Dengue - ATENÇÃO!
- ✓ O hemograma tem como finalidade principal avaliar o hematócrito e identificar hemoconcentração., provável alteração de permeabilidade capilar (extravasamento plasmático), associado à gravidade, e definir a necessidade de hidratação e resposta a terapia de reposição instituída.
- ✓ A plaquetopenia não constitui fator de risco para sangramento em pacientes com suspeita de dengue e sua ausência de plaquetopenia, não exclui a dengue.

# SINAIS E SINTOMAS: DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- HISTÓRIA CLÍNICA: DOENÇA FEBRIL AGUDA; SISTÊMICA E DINÂMICA
- VARIANDO DE CASOS ASSINTOMÁTICOS A GRAVES.
- A MAIORIA EVOLUÇÃO BENIGNA E SE RECUPERA.
- UMA PARTE PODE EVOLUIR PARA FORMAS GRAVES; INCLUSIVE ÓBITO.
- FEBRE :A PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO; GERALMENTE ACIMA 38 °C (ATÉ 40°C);
- INÍCIO ABRUPTO E COM DURAÇÃO DE DOIS A SETE DIAS, PODENDO EM CRIANÇAS SER AFEBRIL E SER OS PRIMEIROS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS.
- DIFERENTE DA FEBRE NA COVID AGUDA ONDE A CARACTERÍSTICA É: FEBRE QUE INICIA NO FINAL DO DIA E PIORA E MAIS DIFÍCIL REDUZIR À NOITE; NA DENGUE A FEBRE PODE SER CONTÍNUA OU ATÉ MESMO NÃO SURTIR.
- •Associada a cefaleia, adinamia, astenia, mialgia, artralgia dor retro-ocular
- •Pode apresentar: Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia
- •O exantema, é predominantemente do tipo maculopapular
- •Face, tronco e membros, não poupando regiões palmares e plantares, com ou sem prurido

# SINAIS E SINTOMAS:

- APRESENTAR :CEFALÉIA –SENDO EM MENORES 1 ANO QUE NÃO VERBALIZAM.
- DURANTE EXAME FISICO IDENTIFICAR : FOTOFOBIA
- ACOMPANHADO :ADINAMIA ,ASTENIA ,MIALGIA ,CHORO AO PEGAR NO COLO ,ARTRALGIA ,DOR RETROAURICULAR .
- ANOREXIA ,NAUSEAS ,VÔMITOS E DIARRÉIA .SENDO NÚMERO DE EVACUAÇÕES 3 A 4 X/D ,
- MAS FEZES PASTOSAS QUE DIFERENCIA DAS GASTROENTERITES AGUDAS .
- EXANTEMA :
  - É PREDOMINANTEMENTE DO TIPO MACULOPAPULAR =PRURIGINIOSO OU NÃO
  - NÃO POUPA REGIÕES PALMARES E PLANTARES.

# SINAIS E SINTOMAS: SINAIS DE ALARME

- **DOR ABDOMINAL INTENSA** :REFERIDA OU A PALPAÇÃO E CONTÍNUA .
- -SOLICITAR ULTRASSOM ABDOME TOTAL -PRESENÇA LIQUIDO LIVRE NA CAVIDADE ABDOMINAL /INVESTIGAR TÓRAX E CORAÇÃO -PODE EXISTIR DERRAME PLEURAL E PERICÁRDICO
- NOTA NA COVID AGUDA -US DE ABDOME ---LINFADENITE MESENTÉRICA .
- **VÔMITOS PERSISTENTES** ---ALERTA SINAIS DE DESIDRATAÇÃO ,PODENDO SER NECESSÁRIO REPOSIÇÃO VOLÊMICA ENDOVENOSA .OBSERVAR EM CRIANÇAS GRADIENTE TERMICO /PALIDEZ /SALIVA ESPESSA ,TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR MAIOR 2 SEGUNDOS ,DIURESE E NIVEL CONSCIÊNCIA .
- ACÚMULO DE LÍQUIDOS (ASCITE /DERRAME PLEURAL E PERICÁRDICO ) .

# SINAIS E SINTOMAS: SINAS DE ALARME

- HIPOTENSÃO POSTURAL E/OU LIPOTÍMIA=IMPORTANTE AFERIR PRESSÃO EM PÉ E DEITADO. SE DIFERENÇA DE PRESSÃO OU OBSERVAR QUEDA FIQUE ATENTO AO RISCO DE CHOQUE,
- LETARGIA E/OU IRRITABILIDADE.
- HEPATOMEGALIA MAIOR DO QUE 2 CM ABAIXO DO REBORDO COSTAL -IMPORTANTE SOLICITAR PROVA DE FUNÇÃO HEPÁTICA---TGO /TGO -INDICE RITIS EM CRIANÇAS IDEAL É ABAIXO DE 2 E NÃO 1 COMO ADULTOS.
- SANGRAMENTO MUCOSA.
- AUMENTO PROGRESSIVO DO HEMATÓCRITO.
- SENDO FASE CRÍTICA ENTRE 3 AO 7 DIA QUE PODE SURTIR SINAIS DE ALARME, NESSA FASE DEVE OCORRER A DEFERESCÊNCIA, A PERSISTÊNCIA DE FEBRE É SINAL DE ALERTA.
- NOTA: O QUE PODE GERAR ÓBITO NA DENGUE :CHOQUE /HEPATITE /HEMORRAGIA
- SENDO QUE UM EXAME CLÍNICO DETALHADO PODE SER DECISIVO PARA IDENTIFICAR SINAIS ALERTA E INSTITUIR O MAIS PRECOCE POSSÍVEL A MELHOR ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA.

# ASPECTOS CLÍNICOS DA DENGUE NAS CRIANÇAS E GESTANTES:

- ASPECTOS CLÍNICOS NA CRIANÇA A dengue na criança pode ser assintomática,
- apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral ou ainda com sinais e sintomas inespecíficos, como adinamia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas.
- Em menores de 2 anos de idade, os sinais e sintomas de dor podem se manifestar por choro persistente, adinamia e irritabilidade, sendo capazes de serem confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária. O início da doença pode passar despercebido e o quadro grave pode ser identificado como a primeira manifestação clínica. No geral, o agravamento é súbito, diferentemente do que ocorre no adulto, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados.
- alguns deles podem cursar com outros sintomas sem a febre (principalmente crianças e idosos) ESTUDOS RECENTES: Observou-se aumento de 38% na chance de dengue grave entre crianças obesas comparadas com crianças não obesas.



# ASPECTOS CLÍNICOS DA DENGUE NAS CRIANÇAS E GESTANTES:

- Eventos adversos + frequentes da dengue em gestantes: parto prematuro, baixo peso ao nascer e abortamento. Manifestações clínicas .
- Manifestações clínicas :Exantema predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros, não poupando regiões palmares e plantares. Pode ou não ser pruriginoso Desaparece à digito-pressão (PETÉQUIAS).
- Manifestações clínicas FASE CRÍTICA DECLÍNIO DA FEBRE - > INÍCIO DE SINAIS DE ALARME FASE FEBRIL DORES, EXANTEMA, NÁUSEAS FASE DE RECUPERAÇÃO 24-48H APÓS FASE CRÍTICA; RECUPERAÇÃO DO ESTADO

# ESTADIAMENTO DA DENGUE:

- ESTADIAMENTO DOS CASOS DE DENGUE
- ● Grupo A: Prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas;
- ● Grupo B\*: Prova do laço positiva ou presença de manifestações hemorrágicas sem repercussão hemodinâmica, condições clínicas especiais, gestação, comorbidades
- ● Grupo C: sinal de alarme presente
- ● Grupo D: sinais de choque\*toda gestante será classificada inicialmente como grupo B e deverá ser referenciada ao PA do HPRB após avaliação e condução inicial na APS.

# PROVA DO LAÇO:

- Prova do Laço Verificar a PA\* e calcular o valor médio (PAS+PAD) .
- Insuflar o manguito até o valor médio e manter por 3 minutos (crianças) e 5 minutos (adultos) ou até o aparecimento de petéquias (o que ocorrer primeiro).
- Desinsuflar o manguito e desenhar um quadrado com 2,5 cm no local de maior concentração de petéquias.

Dengue vírus,  
zika vírus,  
chikungunya:

## Diagnóstico diferencial

QUADRO 2 – Diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e Zika

SINAIS/SINTOMAS	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA
Febre (duração)	Febre alta (>38°C) 2-7 dias	Sem febre ou febre baixa (<38°C) 1-2 dias subfebril	Febre alta (>38,5°C) 2-3 dias
Exantema	Surge do 3º ao 6º dia	Surge no 1º ou 2º dia	Surge no 2º ao 5º dia
Mialgia (frequência)	+++	++	++
Artralgia (frequência)	+	++	+++
Artralgia (intensidade)	Leve	Leve/moderado	Moderado/intenso
Edema de articulação (frequência)	Raro	Frequente	Frequente
Edema de articulação (intensidade)	Leve	Leve	Moderado/intenso
Conjuntivite	Raro	50% a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+++	++	++
Linfonodomegalia	+	+++	++
Discrepância hemorrágica	++	Ausente	+
Acometimento neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	++	++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+++	+	++

Fonte: Brasil e Cordeiro, 2016, com adaptações

# DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

- HEMOGRAMA COMPLETO:
- IMPORTANTE OBSERVAR SERIADO-HEMATÓCRITO.
- UM AUMENTO HT PODE SER SINAL ALERTA: HEMOCONCENTRAÇÃO E PROVÁVEL ALTERAÇÃO DA PERMEABILIDADE CAPILAR. (EXTRAVALZAMENTO PLASMÁTICO).
- PLAQUETAS: A PLAQUETOPENIA NÃO CONSTITUI FATOR DE RISCO PARA SANGRAMENTO EM PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE E SUA AUSÊNCIA NÃO EXCLUI DENGUE.
- LEUCOPENIA COM LINFOCITOSE
- EOSINÓFILOS= ZERO. PODE SER SINAL DE GRAVIDADE
- ASSOCIAR A DOSAGEM ALBUMINA MENOR 3 PODE INDICAR GRAVIDADE.

# DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

- RT PCR MOLECULAR PARA ARBOVÍRUS:
- PODE SER COLHIDO NO 1º DIA -DIFERENCIA OS SOROTIPOS DA DENGUE, TAMBÉM ZIKA OU chikungunya.
- Os diagnósticos moleculares, como a RT-PCR e a PCR em tempo real, são bastante sensíveis e específicos, uma vez que diminuem a ocorrência de reações cruzadas e identificam os patógenos nos primeiros estágios da doença.
- Várias matrizes biológicas podem ser usadas, como urina, sêmen, líquido amniótico e saliva, além de sangue total, soro e plasma
- A vantagem da PCR em tempo real em comparação com a PCR tradicional é a quantificação do material amplificado simultaneamente à amplificação do material genético testado. Esse processo diminui o tempo gasto na reação e a possibilidade de contaminação cruzada. Nas amplificações de RNA, que possuem baixa estabilidade na molécula, a rapidez reduz a incidência de falso negativo.

# EXAMES:

- TESTE NS1 –SOLICITAR SE MENOS 5 DIAS DE SINTOMAS –NS1 NEGATIVO–NÃO EXCLUI DENGUE (BAIXA SENSIBILIDADE).
- NS1 POSITIVO –PODE SER REAÇÃO CRUZADA COM ZIKA.
- SOMENTE APÓS 5 °D DE SINTOMAS SOLICITAR: SOROLOGIA PARA DENGUE IGG E IGM.

# DIAGNOSTICO LABORATORIAL: EXAMES COADJUVANTES QUE AUXILIAM ACOMPANHAMENTO PARA IDENTIFICAR GRAVIDADE DA DENGUE:

- PROTEINA C REATIVA.
- TGO/TGP---FAZER INDICE DE RITIS:
- INDICE DE RITIS EM CRIANÇAS IDEAL É ABAIXO DE 2 E NÃO 1 COMO ADULTOS.
- BT E FRAÇÃO /ALBUMINA /FOSFATASE ALCALINA /GAMA GT /UREIA /CREATININA.
- D DIMERO /IL6 /IL2.
- 25 OH HIDROXI VITAMINA D /ZINCO /VIT C E A E B12.



# DIAGNÓSTICO DE IMAGEM:

- ULTRASSOM DE ABDOME TOTAL: LIQUIDO LIVRE NA CAVIDADE PODE SER SINAL DE ALERTA.
- HEPATOMEGALIA.
- INVESTIGAR: TORAX -CHECAR SE TEM DERRAME PLEURAL.
- ECOCARDIOGRAMA -DERRAME PERICÁRDIO.

# POSSIBILIDADES DE ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS:

- HIDRATAÇÃO: PRIMEIRA CONDUTA DEVE SER HIDRATAÇÃO ASSOCIADA ÀS PROVÁVEIS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
- Orientações para hidratação oral
- A hidratação oral dos pacientes com suspeita de dengue deve ser iniciada ainda na sala de espera enquanto aguardam consulta médica.
- Volume diário da hidratação oral:
  - » Adultos: 60 ml/kg/dia, sendo 1/3 com solução salina e no início com volume maior.
  - Para os 2/3 restantes, orientar a ingestão de líquidos caseiros (água, suco de frutas, soro caseiro, chás, água de coco etc.),
  - utilizando-se os meios mais adequados à idade e aos hábitos do paciente. Especificar o volume a ser ingerido por dia.
  - Por exemplo, para um adulto de 70 kg, orientar: 60 ml/kg/dia 4,2 L. Ingerir nas primeiras 4 a 6 horas do atendimento: 1,4 L de líquidos e distribuir o restante nos outros períodos (2,8 L).

# HIDRATAÇÃO:

- Crianças (< 13 anos de idade): orientar paciente e o cuidador para hidratação por via oral. Oferecer 1/3 na forma de soro de reidratação oral (SRO) e o restante através da oferta de água, sucos e chás. Considerar o volume de líquidos a ser ingerido conforme recomendação a seguir (baseado na regra de Holliday Segar acrescido de reposição de possíveis perdas de 3%):
  - - Crianças até 10 kg: 130 ml/kg/dia - Crianças de 10 a 20 kg: 100 ml /kg/dia -
  - Crianças acima de 20 kg: 80 ml/kg/dia Nas primeiras 4 a 6 horas do atendimento considerar a oferta de 1/3 deste volume.
  - Especificar em receita médica ou no cartão da dengue o volume a ser ingerido.
  - Manter a hidratação durante todo o período febril e por até 24-48 horas após a defervescência da febre. Fonte: <https://www.cremerj.org.br/publicacoesonline/223>

# HIDRATAÇÃO EM CRIANÇAS:

<b>Kg</b>	<b>Soro Oral 1/3</b>	<b>Líquidos em geral 2/3</b>	<b>Volume Total</b>
10	450ml	850ml	1300 ml
15	500ml	1000ml	1500ml
20	650ml	1350ml	2000ml
25	650ml	1350ml	2000ml
30	800ml	1600ml	2400ml
35	950ml	1850ml	2800ml
40	1000ml	2200ml	3200ml
45	1200ml	2400ml	3600ml

# POSSIBILIDADES DE ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS E SUPLEMENTOS:

- Alguns estudos demonstram que o consumo/suplementação de micronutrientes e compostos bioativos podem auxiliar na melhora da recuperação da dengue, principalmente na prevenção da dengue hemorrágica e redução do tempo de internação.

Vitamina C: demonstrou aumentar a contagem de plaquetas e reduziu o tempo de internação e aumentou a contagem de leucócitos. Essencial na síntese de colágeno, auxilia na prevenção da hemorragia. Ademais a vitamina C é fundamental na ação antiviral de células NK e TCD8.

Vitamina D: reduziu significativamente o risco de desenvolver dengue hemorrágica, principalmente por aumentar a absorção do cálcio que ativa fatores de coagulação. Junto à vitamina A induz a tolerância imune reduzindo a produção de autoanticorpos antiplaquetários.

Vitamina E: aumentou a contagem de plaquetas, reduziu TGO e TGP e aumentou a albumina, mostrando ação hepatoprotetora contra o estresse oxidativo. Lembrando que é o fígado que produz a trombopoietina que atua na medula estimulando a produção de plaquetas.

# POSSIBILIDADES DE ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS E SUPLEMENTOS:

- Zinco: reduziu o tempo de internação em pacientes com dengue. Sobretudo, é essencial na proliferação e diferenciação de linfócitos.

Cálcio: essencial na ativação de fatores de coagulação e contratilidade cardíaca, auxilia a evitar o choque séptico. A suplementação de cálcio + vitamina D aumentou significativamente a contagem de plaquetas.

Extrato da folha de mamão: uma meta-análise demonstrou que o extrato de folha de *Carica papaya* (mamão) foi associado ao aumento significativo na contagem de plaquetas após o 4º dia de uso, além da diminuição significativa nos dias de internação.

Vitamina B12: níveis baixos de B12 foram associados à menor recuperação na contagem de plaquetas (hemácias e leucócitos também) e maior tempo de internação. A B12 é necessária na síntese de DNA e maturação dos megacariócitos.



# POSSIBILIDADES DE ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS.

BASEADOS EM ARTIGOS CIENTÍFICOS E OBSERVAÇÃO NA  
PRÁTICA CLÍNICA

# PROVÁVEIS MEDICAMENTOS QUE PODEM SER USADOS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA:

NOTA: AGRADECIMENTO AO DR MATEUS DRUMOND QUE FOI IDEALIZADOR DESSAS ESTRATÉGIAS  
DR DERMEVAL REIS QUE NÓS PRESENTEOU COM VÁRIOS ARTIGOS CIENTIFICOS.

- 1) [#Ivermectina](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462580/) (acelera a eliminação do vírus do organismo)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462580/>
- 2) [#VitaminaD](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289621/) (melhora a atividade macrofágica contra o vírus)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289621/>
- 3) [#Zinco](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632411/) (melhora a ativação das respostas de defesa antiviral)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632411/>



# PROVÁVEIS MEDICAMENTOS QUE PODEM SER USADOS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA:

- 4) [#NAC](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177895/): Protege o fígado contra a ação viral) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177895/>
- 5) [#VitaminaB12](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321933/): Previne e trata a Plaquetopenia) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321933/>
- 6) [#Montelucaste](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33601858/): Reduz o aparecimento de formas graves)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33601858/>
- 7) Analgésicos e antitérmicos como: [#Dipirona](https://www.cochrane.org/pt/CD012123/LIVER_n-acetilcisteina-para-insuficiencia-hepatica-aguda-nao-causada-por-overdose-de-paracetamol) e [#Paracetamol](https://www.cochrane.org/pt/CD012123/LIVER_n-acetilcisteina-para-insuficiencia-hepatica-aguda-nao-causada-por-overdose-de-paracetamol), prefiro o primeiro pelo risco de hepatotoxicidade do segundo, associado à ação viral hepática.  
[https://www.cochrane.org/pt/CD012123/LIVER\\_n-acetilcisteina-para-insuficiencia-hepatica-aguda-nao-causada-por-overdose-de-paracetamol](https://www.cochrane.org/pt/CD012123/LIVER_n-acetilcisteina-para-insuficiencia-hepatica-aguda-nao-causada-por-overdose-de-paracetamol).

Todos os ativos e medicamentos citados estão embasados cientificamente, publicados em revistas de confiança e revisado por pares, como manda a exigência da MBE(medicina baseada em evidência).

# IVERMECTINA:

(acelera a eliminação do vírus do organismo)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462580>

> *mBio*.31 de outubro de 2023;14(5):e0144123. doi: 10.1128/mbio.01441-23.  
Epub 2023, 13 de setembro.

## A secreção NS1 do vírus da dengue é regulada pela subunidade $\beta$ 1 da importação, controlando a expressão da chaperona GRp78 e direcionada pelo medicamento clínico ivermectina

Solène Denolly <sup>1</sup>, Hongbo Guo <sup>1</sup>, Miriam Martins <sup>1</sup>, Anna Plaszczyca <sup>1</sup>, Pietro Scaturro <sup>2 3</sup>, Vibhu Prasada <sup>1</sup>, Kessiri Kongmanas <sup>4 5</sup>, Nuntaya Punyadee <sup>4 5</sup>, Adisak Songjaeng <sup>4 5</sup>, Dumrong Mairiang <sup>5 6</sup>, Andreas Pichlmair <sup>2</sup>, Panisadee Avirutnan <sup>4 5 7</sup>, Ralf Bartenschlager <sup>1</sup>

Afiliações + expandir

PMID: 37702492 IDPM: PMC10653883 DOI: 10.1128/mbio.01441-23

[Artigo gratuito do PMC](#)

### Abstrato

O vírus da dengue (DENV) é um importante patógeno humano que pode causar febre hemorrágica e síndrome do choque. Um fator importante da patogenicidade do DENV é a proteína não estrutural 1 (NS1), uma glicoproteína secretada pelas células infectadas. Aqui estudamos o modo de ação do medicamento amplamente utilizado ivermectina, usado para tratar infecções parasitárias e recentemente demonstrado reduzir os níveis sanguíneos de NS1 em pacientes infectados por DENV. Descobrimos que a ivermectina bloqueia o transporte nuclear de fatores de transcrição necessários para a expressão de acompanhantes que suportam o dobramento e a secreção de glicoproteínas, incluindo NS1. Prejudicar o transporte nuclear destes factores de transcrição pela ivermectina ou esgotá-los das células infectadas amortece o dobramento da NS1 e, portanto, a sua secreção. Estes resultados revelam um novo modo de ação da ivermectina que também pode ser aplicado a outros flavivírus.

# IVERMECTINA:

- **Precauções pediátricas:**

- A maioria dos estudos recomenda não usar Ivermectina em crianças que pesem menos de 15 quilos ou que tenham menos de dois anos de idade, uma vez que a barreira hematoencefálica pode estar menos desenvolvida do que em crianças mais velhas.
- Porém, em outros estudos, a Ivermectina foi utilizada a partir de um ano de idade ou em crianças com peso superior a 10 quilos sem efeitos colaterais significativo(ATÉ ACIMA 8 KILOS ).

# IVERMECTINA:

- A ivermectina já demonstrou sua eficácia na redução da carga viral da dengue, de forma dose-dependente.
- A ivermectina tem um efeito antiviral comprovado contra outros vírus de RNA de fita simples, como dengue ou febre amarela, contra os quais conseguiu inibir sua replicação in vitro.
- Além disso, possui um papel imunomodulador que é interessante avaliar, pois se constatou que um dos grandes problemas do vírus da dengue é a imunoamplificação.
- O desaparecimento do quadro clínico – quando administrado precocemente – ocorre em menos de 72 horas.
- Da mesma forma, indivíduos que recebem doses profiláticas de MIV não contrairão dengue, mesmo quando inoculados pela picada do mosquito Aedes, o que confirma o efeito viricida do composto.
- Além do mais, estes mosquitos morrerão após tal picada, a uma taxa 6 vezes maior do que o seu ciclo de vida normal.

# IVERMECTINA:

- O desaparecimento do quadro clínico – quando administrado precocemente – ocorre em menos de 72 horas.
- Da mesma forma, indivíduos que recebem doses profiláticas de MIV não contrairão dengue, mesmo quando inoculados pela picada do mosquito Aedes, o que confirma o efeito viricida do composto.
- Além do mais, estes mosquitos morrerão após tal picada, a uma taxa 6 vezes maior do que o seu ciclo de vida normal.
- Isto foi observado em animais de criação, que receberam MIV para evitar doenças transmitidas por mosquitos (Culex, Anopheles, Aedes, etc.).
- Dada esta descoberta, o efeito foi replicado em voluntários humanos, com igual sucesso.
- Yang S et al., identificaram que a molécula de ivermectina pode impedir que fatores importantes do ciclo de replicação viral entrem no núcleo; por exemplo, no caso do HIV, observou-se que a ivermectina inibe a entrada da integrase no núcleo celular

# IVERMECTINA:

- Na dengue, a ivermectina pode inibir a entrada da proteína NS5 da dengue no núcleo do hospedeiro.
- Posteriormente, estes investigadores relataram o ponto preciso de impacto da ivermectina. Para evitar a passagem da integrase e da NS5 para o núcleo celular, a ivermectina teria como alvo uma proteína hospedeira, localizada no citoplasma das células, a proteína IMP $\alpha$ / $\beta$ 1, responsável pelo transporte dessas moléculas para o núcleo da célula hospedeira.
- **ESQUEMA DE PROFILAXIA COM IVERMECTINA**
- MIV, 0,3 mg por quilo de peso, após refeição rica em gordura.
- Repita este esquema duas vezes por semana.
- **ESQUEMA DE TRATAMENTO COM IVERMECTINA**
- CASOS DOSE FREQUÊNCIA DURAÇÃO
- Leve 0,4 mg/Kg uma vez ao dia durante 5 dias
- Grave 0,6 mg/kg uma vez ao dia durante 7 dias

# IVERMECTINA:

- AÇÃO:
- INIBE IL2/TNFALFA /INTERFERON.
- ❑ PERSISTÊNCIA VIRAL (PODE INIBIR OUTROS VÍRUS-EPSTEIN BARR /SARSCOV2).
- ❑ INIBE PORINA OU IMPORTINA ,IMPEDINDO AÇÃO DO INTERFERON NA REDUÇÃO CD8 E AUMENTO REPLICAÇÃO VIRAL .
- ❑ PAPEL PROINFLAMATÓRIO:
- ❑ AÇÃO NAS FRATALQUINAS; REDUZ ENDOTELITE.

# NITAZOXANIDA

⋮

- NITAZOXANIDA: AÇÃO MITOCONDRIAL E ANTIVIRAL /DISBIOSE INTESTINAL.
- A nitazoxanida possui excelente farmacocinética, ou seja, é bem absorvida no trato gastrointestinal, até que chega a seu alvo, efetua sua ação e se transforma em um produto a ser eliminado (metabolização). Ao finalizar sua tarefa, ela é excretada pelas vias fecal e renal....-Veja mais em <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/06/09/nitazoxanida-e-poderosa-contra-parasitas-e-virus-mas-requer-prescricao.htm?cmpid=copiaecola>
- DOSE: 9 MG /KG /DOSE-2 X/D-5 DIAS (0,45 ML/KG). APÓS ALMOÇO E JANTAR
- ADULTOS-1 CP, 500 MG-2 X/D -5 DIAS



# HIDROXICLOROQUINA:

- HCO: IMUNOMODULADORA DA HIPERRESPOSTA E AUXILIA PARA EVITAR DENGUE HEMORRÁGICA .
- AÇÃO: INIBE IL6.
- EXERCERCE AÇÃO DIRETA DOS EFEITOS ANTIVIRAIS
- INIBINDO ETAPAS DEPENDENTES DO PH
- DA REPLICAÇÃO DE VÁRIOS VÍRUS: FLAVOVÍRUS; RETROVIRUS, CORONAVÍRUS.
- INIBE TODOS OS VÍRUS ENCAPSULADOS.
- INIBE ENDOCITOSE .
- AGE VIA HEMATOGENICA .
- AÇÃO IMUNOMODULADORA:
  - REDUZ HIPERINFLAMATORIEDADE E AUTOIMUNIDADE .CONTROLA O DISTÚRBO IMUNOGÊNICO QUE GERA AS RESPOSTAS HIPERINFLAMATÓRIAS.

# HIDROXICLOROQUINA:

Personal view

Antiviral effects of chloroquine

## Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?

Andrea Savarino, Johan R Boelaert, Antonio Cassone, Giancarlo Majori, and Roberto Cauda.

Chloroquine is a 9-aminoquinoline known since 1934. Apart from its well-known antimalarial effects, the drug has interesting biochemical properties that might be applied against some viral infections. Chloroquine exerts direct antiviral effects, inhibiting pH-dependent steps of the replication of several viruses including members of the flaviviruses, retroviruses, and coronaviruses. Its best-studied effects are those against HIV replication, which are being tested in clinical trials. Moreover, chloroquine has immunomodulatory effects, suppressing the production/release of tumour necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 6, which mediate the inflammatory complications of several viral diseases. We review the available information on the effects of chloroquine on viral infections, raising the question of whether this old drug may experience a revival in the clinical management of viral diseases such as AIDS and severe acute respiratory syndrome, which afflict mankind in the era of globalisation.

*Lancet Infect Dis* 2003; **3**: 722–27

Chloroquine is a 9-aminoquinoline that has been known since 1934. Specifically synthesised to be used as an antimalarial agent, chloroquine was subsequently shown to have immunomodulatory properties that have encouraged its application in the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. For this specific pathology, chloroquine and its hydroxy-analogue hydroxychloroquine have represented a valid contribution to the available pharmacological tools, since they proved able to slow down the progress of the disease while showing limited toxicity.<sup>1</sup>

Unfortunately, chloroquine is being gradually dismissed from antimalarial therapy and prophylaxis, due to the continuous emergence of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* strains. However, the tolerability, low cost, and immunomodulatory properties of chloroquine/hydroxychloroquine are associated with biochemical effects that suggest a potential use in viral infections, some of whose symptoms may result from the inflammatory response.<sup>2,3</sup> We raise the question of whether this old drug whose parent compound, quinine, was isolated in the late 19th century from the bark of the tropical cinchona tree, may experience a revival in the clinical management of viral diseases of the era of globalisation.

### General biochemical and cellular effects of chloroquine

Both chloroquine and hydroxychloroquine are weak bases that are known to affect acid vesicles leading to dysfunction of several enzymes. Extracellularly, chloroquine/hydroxychloroquine is present mostly in a protonated form that, due

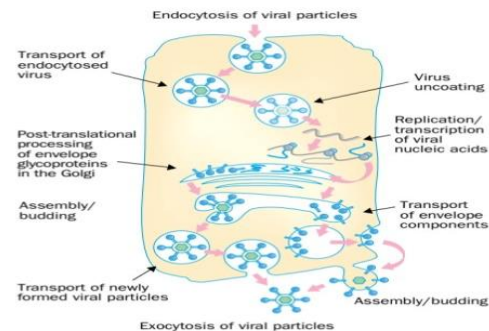


Figure 1. Steps of the replication of different viruses affected by chloroquine (marked by red rectangles). Chloroquine inhibits the replication of different viruses either at the early or late stages of viral replication.

to its positive charge, is incapable of crossing the plasma membrane. However, the non-protonated portion can enter the intracellular compartment, where, in turn, it becomes protonated in a manner inversely proportional to the pH, according to the Henderson-Hasselbach law. It is thus not surprising that chloroquine/hydroxychloroquine is concentrated within acidic organelles such as the endosome, Golgi vesicles, and the lysosomes, where the pH is low and most chloroquine/hydroxychloroquine molecules are positively charged.<sup>4</sup> Chloroquine/hydroxychloroquine is extruded to the extracellular medium mostly by exocytosis

AS and RC are at the Department of Infectious Diseases, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; JRB is at the Unit of Infectious Diseases, AZ Sint-Jan, Brugge, Belgium; AC and GM are at the Departments of Infectious Diseases and Parasitology, respectively, Istituto Superiore di Sanità, Rome.

Correspondence: Dr Andrea Savarino, Laboratory of Viral Immunology, Department of Infectious Diseases, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Agostino Gemelli 8, I-00168 Rome, Italy. Tel +39 06 30155374; fax +39 06 3054519; email asavarino@medscape.com

# ATORVASTATINA:

- UTILIZAR EM CRIANÇAS COM SINAIS DE DOENÇA METABÓLICA:
- (AUMENTO INSULINA /ALTERAÇÃO COLESTEROL E/OU TRIGLICERÍDEO COM COMORBIDADE ).
- AÇÃO: ANTIINFLAMATÓRIA
- INIBE FRATLQUINA (CX3CL1E VEGF).
- MAIORES 10 A: LDL>160 MG/DL
- DOSE: UTILIZAR ATORVASTATINA DOSE: 5/Á NOITE-7 A 10 D
- ADULTOS: 20 MG

# HOMEOPATIA: AGRADEÇO DR RENAN MARINO E DR DEMERVAL REIS

- Uso a combinação em solução de álcool 30%
- Eupatorium perfoliatum 6 CH
- Crotalus horridus 6 CH
- Phosphorus 3CH
- 5 gotas (direto na boca/língua) 3x/dia Esta combinação foi a utilizada pelo Dr. Renan Marino em São José do Rio Preto-SP e que resultou profilaxia significativa de dengue.
- Crotalus é simulacro de FHD

Eupatório da dengue clássica.

Phosphorus simulacro de processos hepatopáticos.

NOTA SENDO ALGUNS CASOS PODE SER FEITO CONCENTRAÇÃO 30 CH .

PROFILAXIA :5 GTS ,1 X/SEMANA /DOENÇA :5 GTS ,VO ,3 A 4 X/D ----7 A 10 DIAS

# POSSIBILIDADES ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS E SUPLEMENTOS:

- A própolis é uma cera produzida pelas abelhas a partir cascas, resinas e botões de flores, e é usada para proteger as colmeias, desinfetar o local onde a abelha-rainha coloca seus ovos e evitar a putrefação de outros insetos dentro do ambiente.

A própolis possui diversas propriedades biológicas e terapêuticas, entre elas estão as ações antimicrobiana, antifúngica, antiprotozoária, antioxidante, antiviral, cicatrizante, anestésica e anticariogênica.

Uma pesquisa confirma que quem ingere diariamente a própolis, exala através do suor dois princípios ativos, flavona e vitamina B, substâncias que repelem, entre outros, o mosquito transmissor da dengue – *Aedes aegypti*.

O tratamento foi comprovado através de uma pesquisa que durou cinco anos na Amazônia. (fonte: textos do biólogo e Apiterapeuta Gilvan Barbosa Gama).

níveis de TNF- $\alpha$  e encurta a duração da hospitalização em pacientes com dengue hemorrágica. Reduz citocinas inflamatórias e tempo de internação.”

# PRÓPOLIS:

- Evidências atuais:

1. As atividades antivirais e imunomoduladoras do própolis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298305/>

“Ensaio in vitro e in vivo demonstraram efeitos de amplo espectro da própolis na infectividade e replicação viral, bem como ações modulatórias na produção de citocinas e na ativação de células imunes como parte das respostas imunes inatas e adaptativas. Ensaio clínico confirmaram o potencial inegável da própolis como agente terapêutico eficaz.”

2. O efeito de um composto de própolis nos resultados clínicos em pacientes com febre hemorrágica da dengue. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525372/>

“O própolis é um produto antiviral e antiinflamatório natural derivado da seiva das plantas e misturado à saliva das abelhas. O produto é um extrato de própolis excepcionalmente potente e solúvel em água, contendo altas concentrações de compostos antiinflamatórios, como o éster fenético do ácido cafeico.”

“Própolis parece acelerar a melhora na contagem de plaquetas e nos níveis de TNF- $\alpha$  e encurta a duração da hospitalização em pacientes com dengue hemorrágica. Reduz citocinas inflamatórias e tempo de internação.”

# PRÓPOLIS:

- PRÓPOLIS VERDE AQUOSO:
- MELHORA IMUNIDADE
- FLAVONOIDE
- ANTIOXIDANTE
- MELHORA DISBIOSE INTESTINAL.
- DOSES:
  - ❑ 10 A 20 KG: 15 A 20 GTS, VO, 1 A 3 X/D-15 D
  - ❑ 20 A 30 KILOS: 25 GTS; VO; 1 A 3 X/D-15 D
  - ❑ MAIOR 30 KG: 30 GTS, VO, 1 A 3 X/D---15 DIAS
  - ❑ ADULTO: 50 A 100 GTS, VO, 1 A 3 X/D-----7 A 15 DIAS

# ALIMENTOS INDICADOS NA DENGUE:

- Alimentos que pacientes com suspeita de [#Dengue](#) devem evitar:

Alimentos que contêm salicilatos e os de ação antitrombótica devem ser evitados em caso de suspeita da doença. Portanto, evite consumir ABRICÓ, AMEIXA FRESCA, AMÊNDOA, AMORA, BATATA, CEREJA, GROSELHA, MAÇÃ, MELÃO, MORANGO, NECTARINA, NOZES, PASSA, PEPINO, PÊSSEGO, PIMENTA, TANGERINA, TOMATE e UVA.

Os alimentos que têm ação antitrombótica são: ALHO, CEBOLA, GENGIBRE.

Tais alimentos que possuem derivados salicílicos, diminuem a biodisponibilidade da [#vitamina](#) C, os níveis séricos de [#folato](#) - ferro e potássio e as [#proteínas](#) plasmáticas. Ao mesmo tempo aumentam a excreção urinária das vitaminas B1, B6 e K. Podem provocar alterações gástricas, hipotensão, alergia, distúrbio do equilíbrio ácido-básico e fenômenos hemorrágicos que poderão gerar [#anemia](#).

Suplementar complexo B, [#ferro](#) e vitamina C é essencial!



# ALIMENTOS INDICADOS NA DENGUE:

- Já o [#Paracetamol](#) interfere na absorção das vitaminas B1 - B6 - K e folacina. Promove também alteração hepática, somada à ação hepatotóxica do vírus. Suplementar com NAC!;NOTA SENDO PARACETAMOL NÃO DEVERIA SER INDICADO DENGUE DEVIDO ALTERAÇÕES HEPATICAS QUE VÓRUS PODE CAUSAR E O PARACETAMOL TAMBÉM .

Hidratação fundamental: A recomendação é ingerir, em média, 60 a 80 ml de líquido por quilo de peso dia. Assim, para uma pessoa de 60kg o volume ingerido deve variar de 3,6 litros a 4,8 litros dia, nos primeiros cinco dias. A administração deve ser fracionada em pequenos volumes de forma a evitar náuseas e vômitos.

O que comer na dengue?

Dieta leve e de fácil digestão e absorção. É importante consumir hortaliças em geral e alimentos ricos em ferro (carne vermelha magra, por exemplo), frutas e sucos ricos em vitamina C. O ferro é fundamental porque pacientes com dengue apresentam queda substancial no número de plaquetas.

Não esqueça também dos alimentos ricos em proteínas como ovos, leite e derivados, pois a imunidade será comprometida.

<https://www.asbran.org.br/noticias/970/alimentos-que-pacientes-com-suspeita-de-dengue-devem-evitar>

# POSSIBILIDADES DE ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS E SUPLEMENTOS:

- ❑ QUERCETINA +VITAMINA C :PODE SER USADA COMO ANTIOXIDANTE /FLAVONOIDE /AÇÃO NAS ESTOMATITES E TEA =AÇÃO :ANTIVIRAL E IMUNOMODULADOR .
- ❑ CASOS REFROTÁRIOS:ASSOCIAR ÔMEGA /FATOR TRANSFERÊNCIA
- ❑ INIBE INTERAÇÃO ENTRE PROTEINAS S X ECA2
- ❑ INIBE A M PRO -PROTEASE SARCOV2
- ❑ MODULA A EXPRESSÃO DO INTERFERON E IL8 /ESTIMULA CELULA T
- ❑ DOSES:
- ❑ 2=4 ANOS:50 MG /DIA ----15 DIAS A 30 DIAS
- ❑ 4-8 ANOS :50 A 100 MG /DIA–15 DIAS A 30 DIAS
- ❑ 8-12 ANOS:100 A 200 MG /DIA - 15 DIAS A 30 DIAS
- ❑ 12-18 ANOS:200 A 40 MG /DIA- 15 DIAS A 30 DIAS
- ❑ ADULTOS -250 MG /DIA --- 15 DIAS A 30 DIAS

# VITAMINA C:

- DOSE VITAMINA C: AÇÃO ANTIVIRAL E ANTIOXIDANTE /AÇÃO STRESS OXIDATIVO
- DOSES:
  - ❑ 0-6 MESES: 40 MG -----7 DIAS.
  - ❑ 7-12 MESES: 50 MG -----7 DIAS.
  - ❑ 1-3 ANOS: 15 MG -----7 DIAS.
  - ❑ 4-8 ANOS: 25 MG -----7 DIAS.
  - ❑ 9-13 ANOS: 45 MG -----7 DIAS
  - ❑ 14-18 ANOS: 75 MG -----7 DIAS.
  - ❑ CRIANÇAS DOENTES: 500 MG /DIA
  - ❑ DIVIDIR A DOSE PARA EVITAR DIARRÉIA, 2 A 3 X/D POR 7 DIAS.
  - ❑ ADULTOS: 500 A 1000 MG /DIA -----7 DIAS .

# VITAMINA D:

- ❑ AÇÃO: AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA E IMUNOMODULADORA -TANTO IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA.
- ❑ DOSES IDEAIS NÃO SÃO PRECONIZADAS PELA ACADEMIA AMERICANA PEDIATRIA:
- ❑ 0-12 MESES: 800UI/DIA==7 A 15 D
- ❑ 1-5 ANOS -1500 UI/DIA--7 A 15 D
- ❑ 5-12 ANOS: 2000UI/DIA---7 A 15 D
- ❑ 12-17 ANOS: 3000 UI/DIA OU 4000 UI /DIA 7 A 15 D -DOSES :IBS CARE KIDS
- ❑ ADULTOS: 5.000 UI A 10.000 UI-1 X/D -----7 DIAS

# VITAMINA A

- VITAMINA A: AÇÃO: ANTIVIRAL /AÇÃO SARAMPO /COGNIÇÃO /IMUNIDADE
- DOSES:
- 0-6 MESES: 400 MCG/1300 UI---7 D
- 7-12 MESES: 500 MCG/1600 UI--AÇÃO: ANTIVIRAL /AÇÃO SARAMPO /COGNIÇÃO /IMUNIDADE
- DOSES:
- 0-6 MESES: 400 MCG/1300 UI
- 7-12 MESES: 500 MCG/1600 UI
- 1-3 ANOS: 300 MCG/1000UI
- 4-8 ANOS: 400 MCG/1300 UI
- 9-13 ANOS: 600 MCG/2000UI
- 14-18 ANOS: MENINOS:900 MCG/3000UI

# ZINCO:

- ❑ ZINCO: AÇÃO:
- ❑ FORTALECE SISTEMA IMUNE: IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA.
- ❑ INIBE ENTRADA ANTIVIRAL.
- ❑ IMPACTO SOBRE APETITE.
- ❑ FONTES ALIMENTARES: OSTRAS/AMÊNDOAS /NOZES E SEMENTES.
- ❑ ZINCO E COBRE-RELAÇÃO GANGORRA.
- ❑ DEFICIÊNCIA DE ZINCO -SUPLEMENTAÇÃO ACEITA COM FACILIDADE/SE NIVEIS NORMAIS: SABOR METÁLICO NA INGESTÃO.
- ❑ DIRETRIZES NA SUPLEMENTAÇÃO: DAR 1 DOSE PERTO DORMIR /AUXILIA SONO
- ❑ MENORES 5 ANOS: 5-10 MG -2 X/D JUNTO COM ALIMENTOS
- ❑ 5-12 ANOS: 10-15 MG-2 X/D
- ❑ 12-18 ANOS: 20-25 MG -2 X/D
- ❑ ADULTO: 30 MG /D -7 D

# B12:

- Vitamina B12: níveis baixos de B12 foram associados à menor recuperação na contagem de plaquetas (hemácias e leucócitos também) e maior tempo de internação. A B12 é necessária na síntese de DNA e maturação dos megacariócitos.

doi: 10.4269/ajtmh.20-0731

doi: 10.4103/2229-5151.147538

doi: 10.4103/2229-516X.192596

PMID: 31321933.

- VALOR NA INFÂNCIA: 500-800pg/ml
- FORMAS DE REPOSIÇÃO:
- IM - Deficiência grave - Se sintomas neurológicos - ORAL: - VO (no polivitaminico ou separado) - SL (spray oral strip orodispersível ou gotas) - Nasal
- Doses sempre em MICROgramas (mcg)

# B12:

- Tratamento IM para deficiência de B12 < 2 anos
  - 100 mcg diariamente por uma semana
  - 100 mcg em dias alternados por uma semana
  - 100 mcg duas vezes por semana
  - 100 mcg mensalmente por 3 meses
- ● Pacientes com mais de 2 anos
  - 1000 mcg diariamente por uma semana
  - 1000 mcg em dias alternados por uma semana
  - 1000 mcg duas vezes por semana
  - 1000 mcg mensalmente por 3 meses
- Tratamento oral
  - 1.000 mcg diariamente por 3 meses
- Exames clínicos e os níveis séricos de vitamina B12 reavaliados em 3 a 6 meses



# NAC:

- A) NAC: N ACETILCISTEINA.
- AÇÃO:
- DESINTOXICAÇÃO COMO ENVENENAMENTO PELO PARACETAMOL
- ANTIVIRAL /TRABALHO RECENTE REDUZ CARGA VIRAL SARSCOV 2 EM 35 %/PROTEÇÃO PULMONAR E HEPÁTICA; PRECURSOR GLUTATIONA .
- DOSE: 50 A 150 MG; 2 X/D -CRIANÇAS 1 A 5 ANOS
- 300 A 600 MG/2 X/D=MAIORES 5 ANOS.
- ADULTOS: 600 MG-3 X/D ===7 A 15 D

# MONTELUCASTE:

- MONTELUCASTE: AÇÃO ANTIVIRAL /ANTIALÉRGICO /ANTILEUCOTRIENOS /INIBE IL6/AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIO/SINALIZADOR DA RESPOSTA IMUNE E ANTIINFLAMATORIA.
- SÍNDROME DO CHOQUE NA DENGUE (REAÇÃO HIPERINFLAMATORIA).
- ❑ DOSE DE ACORDO IDADE /TEMPO DE TRATAMENTO DE ACORDO COM SINTOMAS E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO MÉDIA 4 A 5 MG/D---15 DIAS
- ❑ CUIDADO EFEITOS COLATERAIS:
- ❑ NEUROLÓGICOS/PSICOLÓGICOS
- ❑ MELHOR ADMINISTRAR PELA MANHÃ
- ❑ ASSOCIAR: ÔMEGA /VITAMINA D E CHECAR NÍVEIS DE FERRITINA ANTES USAR-D
- ❑ ADULTO: 10 A 30 MG/D---5 A 10 D

# MONTELUCASTE:

- Uma porcentagem significativa de pacientes com dengue desenvolve a Síndrome do Choque da Dengue (SCD),
- que é caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, insuficiência circulatória e, muitas vezes, morte.
- Montelukaste, um antagonista do receptor de leucotrieno cisteína, regula a permeabilidade vascular e levantamos a hipótese de que ele pode ser eficaz na proteção contra a ESD.
- Um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto, paralelo e controlado (ECR) foi realizado no Mayo Hospital, Department of Medicine, Lahore. Um total de 200 pacientes com dengue foi recrutado e randomizado em dois grupos. O grupo A foi tratado com Montelukaste 10 mg uma vez ao dia por 5 dias, juntamente com tratamento de suporte geral

# MONTELUCASTE

•  
•

- O grupo B recebeu o tratamento de suporte padrão e serviu como grupo controle. A frequência de ESD foi comparada nos dois grupos pelo teste Qui-quadrado. Uma análise de regressão logística binária foi conduzida para avaliar os efeitos do tratamento com montelucaste no início da ESD após ajuste para sexo, idade, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, hematócrito, alanina transaminase sérica (ALT) e aspartato transaminase (AST). Foram calculados o risco relativo (RR), a redução do risco absoluto (RRA), a redução do risco relativo (RRR) e o número necessário para tratar (NNT).
- O nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ . Observamos que apenas 9% dos pacientes do grupo de tratamento desenvolveram ESD em comparação com 31% dos pacientes do grupo B ( $p < 0,001$ ). O efeito protetor do tratamento com montelucaste persistiu ( $p > 0,001$ , Odds ratio=5,01, IC95%=2,17-11,60) mesmo após ajuste para fatores de confusão.
- Montelucaste reduziu o risco absoluto (RRA=22%) e o risco relativo (RRR=71%) da ESD na dengue. O número necessário para tratar foi de 4,55. Concluímos que o tratamento com montelucaste oral pode proteger os pacientes de dengue da ESD e reduzir significativamente a mortalidade.

# MONTELUCASTE:

- Uma porcentagem significativa de pacientes com dengue desenvolve a Síndrome do Choque da Dengue (SCD), que é caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, insuficiência circulatória e, muitas vezes, morte. Montelukaste, um antagonista do receptor de leucotrieno cisteína, regula a permeabilidade vascular e levantamos a hipótese de que ele pode ser eficaz na proteção contra a ESD.

# OUTROS: BETAGLUCAN A

- ❑ A)BETAGLUCANA:
- ❑ 2 TIPOS:
- ❑ **DERIVADO AVEIA:** AÇÃO: PRÉBIOTICA COMO COADJUVANTE DA DIETA ANTIINFLAMATÓRIA E REPARAÇÃO INTESTINAL
- ❑ MELHORA MICROBIOTA INTESTINAL .
- ❑ MELHORA RESPOSTA AOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS.
- ❑ EX: FARELO DE AVEIA SEM GLUTEN.

# BETAGLUCANA



- ❑ **DERIVADOS SACHAROMICESCEREVISAE:** LEVEDURA DE FUNGO
- ❑ VACINA NUTRICIONAL.
- ❑ TREINA SISTEMA IMUNE.
- ❑ PREVENÇÃO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS.
- ❑ AUMENTO IL10.
- ❑ DIMINUI DIARREIA.
- ❑ AUMENTA INTERFERON E CD8.
- ❑ REDUZ TROMBINA-HEPARINA NATURAL.
- ❑ REDUZ REPLICAÇÃO VIRAL COMBINADOS COM NUTRACÊUTICOS E FATORES DE TRANSFERÊNCIA E OLIGOELEMENTOS
- ❑ REDUZ DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E INFECÇÕES VIRAIS E BACTERIANAS (OTITES)/PNM /COVID AGUDA ,INFECÇÕES VIRAIS )
- ❑ DOSE DE ACORDO:
- ❑ COM IDADE
- ❑ QUADRO CLINICO=MÉDIA 100 A 250 MG /DIA

# OUTROS: TIMOMODULINA:

- ❑ TIMOMODULINA: UTILIZADA COMO APOIO AO SISTEMA IMUNE.
- ❑ MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E QUADROS DE INFECÇÕES RECORRENTES.
  - age no sistema imunológico, estimulando a produção de células de defesa e regulando as respostas inflamatórias. Ela também ajuda a reduzir a produção de radicais livres, que causam danos às células do corpo.
- ❑ DOSE: 3 MG/KG /DOSE -1 A 2 X/D



# BRONCHO-VAXOM:

- Broncho-Vaxom [Conceito Suplementar]
  - extrato bacteriano (OM-85 BV)
  - lisado bacteriano usado na terapia da bronquite crônica; cada cápsula contém :3,5 MG OU 7mg de lisado de Haemophilus influenza, Diplococcus pneumonia, Klebsiella pneumonia & ozaenae, Staph. Áureo, Strep. pyogenes & viridans, Neisseria caterrhalis.
  - é um medicamento que estimula o sistema imunológico e assim fortalece a resistência às infecções do sistema respiratório e reduz o risco de recidivas (recaídas).
  - A resposta ao tratamento segundo a posologia recomendada dependerá das condições do sistema imunológico do paciente.
- BRONCHO-VAXOM :CRIANÇAS-3,5 MG =10 A 20 DIAS
  - /ADULTOS :7 MG -JEJUM ===10 D A 20 DIAS

# FATOR DE TRANSFERÊNCIA

- RECONHECIMENTO DOS AGENTES PATOGÊNICOS:
  - ATRAVÉS DA ATUAÇÃO ÀS CELULAS NK
  - (IMPORTANTE NA RESPOSTA RÁPIDA DE AGENTES AGRESSORES E CÉLULAS CANCERIGENAS ).
  - AUMENTO CELULAS T AUXILADORAS (CD4).
  - REGULAM CITOCINAS
  - (MODULA E EQUILIBRA LIBERAÇÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E PRÓ -INFLAMATÓRIAS).

# FATOR DE TRANSFERÊNCIA:

- EQUILÍBRIO ENTRE VIAS TH1/TH2:
- SENDO IMPORTANTE ESSA AÇÃO NA SÍNDROME PÓS COVID, ONDE EXISTE HIPERREATIVIDADE SISTEMA TH1.
- AGE NA ALTERAÇÃO DA DIFERENCIAÇÃO DAS CÉLULAS T.
- ,EQUILIBRA ATIVIDADE CÉLULAS SUPRESSORAS(CD8).
- EQUILIBRA A PRODUÇÃO EXCESSIVA IGE (ASMA).
- REGULA ATIVAÇÃO EXARCEBADA DOS MASTÓCITOS (DOENÇAS ALÉRGICAS E ATOPIAS).
- AUMENTO NIVEL INTERFERON GAMA IMPORTANTE PARA COMBATER QUADROS VIRAI(S COVID E INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS) E DE CÉLULAS CANCERÍGENAS.

# EDUCADORES DO SISTEMA IMUNE: 3 RS

- 1) RECONHECER OS AGENTES PATOGÊNICOS.
- 2) REAGIR E ORGANIZAR UMA REAÇÃO PARA ERRADICAR O ORGANISMO AGRESSOR CAUSADOR DA PATOLOGIA.
- 3) RECORDAR O ANTÍGENO DE TAL FORMA QUE NO PRÓXIMO CONTATO AO AGRESSOR HAJA UMA RESPOSTA MAIS RÁPIDA E EFETIVA SISTEMA IMUNE.

# FATOR PLUS:

- AJUDA EDUCAR E EQUILIBRAR O COMPORTAMENTO DAS CELULAS IMUNES
- AUXILIA ORGANISMO DISCRIMINAR ENTRE SELF E NONSELF.
- QDO ORGANISMO NÃO DESEMPENHA ESSE CONTROLE;  
SURGE AS DOENÇAS AUTOIMUNES.
- AJUDA ACALMAR AS CÉLULAS T OVERACTIVE (SUPERATIVAÇÃO).
- DEVOLVER O SISTEMA IMUNE A UM EQUILIBRIO SAUDÁVEL MODULANDO A ATIVIDADE DAS CÉLULAS T AUXILIADORES.
- DOSE DEVE SER ANALISADA INDIVIDUALMENTE.
- PARA MAIS INFORMAÇÕES PODE LIGAR: 94-981414606 /LEYLEA



# CONSIDERAÇÕES

•

- DENGUE Atenção. Qualquer tratamento ou profilaxia deve ser individualizado mas como estamos diante de um surto segue orientações gerais.
- Em caso de doença, procure um médico ou atendimento de emergência para realizar exames).
- PROFILAXIA (quer se prevenir, está em local infestado):
  - 1- IVM (conforme o peso 6mg pra cada 30 kg após almoço) geralmente mensal (pode ajustar de acordo com o risco)
  - 2 - PRÓPOLIS (Extrato de) - 05 gotas 1 x ao dia após alguma refeição durante os surtos<sup>3</sup> -
  - COMPLEXO B -1 cp ao dia após alguma refeição
  - 4 - Vit D - se usar diariamente a dose pode variar em 2000 UI
- FÓRMULA DE HOMEOPATIA :5 GTS 1 X/SEMANA -ENQUANTO DURAR SURTO - FÓRMULA CITADA .

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Jacques Descotes MD, PharmD, PhD Professor Emeritus, Claude Bernard University of Lyon Fellow, US Academy of Toxicological Sciences Eurotox Registered Toxicologist IMMUNOSAFE CONSULTANCE 120 Chemin des Bouleaux 38480 Saint Jean d'Avelanne, France Tel. +33 (0)616 96 35 97 E-mail = descotes@me.com= EXPERT REVIEW REPORT MEDICAL SAFETY OF IVERMECTIN
- ReviewArticle VitaminD-RegulatedMicroRNAs:AreTheyProtective FactorsagainstDengueVirusInfection? Hindawi Publishing Corporation Advances in Virology Volume 2016, Article ID 1016840, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1016840>
- ❑ HUMANO IMUNE :FLAVIO RAIMUNDO FERREIRA EDITORA POD .
- ❑ FUNDAMENTOS IMUNOLOGIA -ROITT
- ❑ IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR
- ❑ IMUNOLOGIA BÁSICA-ABBAS

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- FLUXOGRAMA DO MANEJO CLINICO DA DENGUE=MINISTÉRIO DA SAÚDE
- **IVERMECTIN IN THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DENGUE**

## **Pecado antigênico original: Uma revisão abrangente**

[Anup Vatti<sup>1</sup>](#), [Diana M Monsalve<sup>2</sup>](#), [Yovana Pacheco<sup>2</sup>](#), [Cristóvão Chang<sup>1</sup>](#), [Juan-Manuel Anaya<sup>2</sup>](#), [M Eric Gershwin<sup>3</sup>](#)

Afiliações

•PMID: 28479213

•DOI: [10.1016/j.jaut.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.008)

•A IVERMECTINA ACELERA A DEPURAÇÃO DA PROTEINA NÃO ESTRUTURAL (NS1)CIRCULANTE EM PACIENTES ADULTOS COM DENGUE: UM ENSAIO RANDOMIZADO DUPLO CEGO CONTROLADO FASE 2/3

•Dengue: conheça a proposta de profilaxia e tratamento dos professores Roberto Hirsch e Héctor Carvalho, cientistas pioneiros contra a COVID-19Recentemente, os conceituados professores de medicina da Argentina publicaram um preprint sobre as evidências da ivermectina contra a dengue, citando inclusive as propriedades antivirais do medicamento contra diversos tipos de vírus.Redação MPV 9 de fevereiro de 2024Professor Héctor Carvalho palestrando durante congresso dos Médicos Pela Vida. Foto: Arquivo MPV

•IVERMECTIN IN THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DENGUE AUTHORS : Hirsch, Roberto R.\*, and Carvalho, Héctor E.\*\* \*Head Dept. Infectious, Htal. Muniz; Prof.Tit. Infectology, UBA; ORCID 0000-0002-3845-603 \*\*Prof. adj. Internal Medici



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

## Efeito de um único composto de própolis (Propoelix™) nos desfechos clínicos em pacientes com dengue hemorrágica

[Lardo Soro](#)<sup>1</sup>, [Sulistyo Bagus](#)<sup>2</sup>, [Iswandi Purnama Yongkie](#)<sup>1</sup>, [Wibisono Djoko](#)<sup>2</sup>

Afiliações

• PMID: 25525372

• PMCID: [PMC4266269](#)

• DOI: [10.2147/IDR.S71505](#)

- Trombocitopenia grave na dengue e nível de vitamina B12
- Sandeep Tak 1, Geethu 2, Jagdambe Singh Rathore 2, Sheshkaran Singh Charan 2, Ramniwas Bijarniya 2, Manoel Lakhotia 3
- Afiliações expandir
- PMID: 31321933

Personal view

Antiviral effects of chloroquine

## Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?

Andrea Savarino, Johan R Boelaert, Antonio Cassone, Giancarlo Majori, and Roberto Cuda.

Chloroquine is a 9-aminoquinoline known since 1934. Apart from its well-known antimalarial effects, the drug has interesting biochemical properties that might be applied against some viral infections. Chloroquine exerts direct antiviral effects, inhibiting pH-dependent steps of the replication of several viruses including members of the flaviviruses, retroviruses, and coronaviruses. Its best-studied effects are those against HIV replication, which are being tested in clinical trials. Moreover, chloroquine has immunomodulatory effects, suppressing the production/release of tumour necrosis factor  $\alpha$  and interleukin 6, which mediate the inflammatory complications of several viral diseases. We review the available information on the effects of chloroquine on viral infections, raising the question of whether this old drug may experience a revival in the clinical management of viral diseases such as AIDS and severe acute respiratory syndrome, which afflict mankind in the era of globalisation.

*Lancet Infect Dis* 2003; 3: 722-27

Chloroquine is a 9-aminoquinoline that has been known since 1934. Specifically synthesised to be used as an antimalarial agent, chloroquine was subsequently shown to have immunomodulatory properties that have encouraged its application in the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. For this specific pathology, chloroquine and its hydroxy-analogue hydroxychloroquine have represented a valid contribution to the available pharmacological tools, since they proved able to slow down the progress of the disease while showing limited toxicity.<sup>1</sup>

Unfortunately, chloroquine is being gradually dismissed from antimalarial therapy and prophylaxis, due to the continuous emergence of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* strains. However, the tolerability, low cost, and immunomodulatory properties of chloroquine/hydroxychloroquine are associated with biochemical effects that suggest a potential use in viral infections, some of whose symptoms may result from the inflammatory response.<sup>2</sup> We raise the question of whether this old drug whose parent compound, quinine, was isolated in the late 19th century from the bark of the tropical cinchona tree, may experience a revival in the clinical management of viral diseases of the era of globalisation.

### General biochemical and cellular effects of chloroquine

Both chloroquine and hydroxychloroquine are weak bases that are known to affect acid vesicles leading to dysfunction of several enzymes. Extracellularly, chloroquine/hydroxychloroquine is present mostly in a protonated form that, due

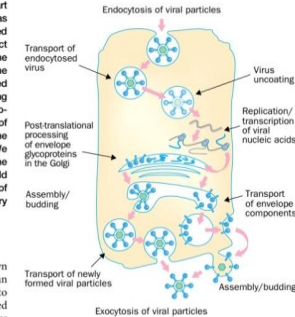


Figure 1. Steps of the replication of different viruses affected by chloroquine (marked by red rectangles). Chloroquine inhibits the replication of different viruses either at the early or late stages of viral replication.

to its positive charge, is incapable of crossing the plasma membrane. However, the non-protonated portion can enter the intracellular compartment, where, in turn, it becomes protonated in a manner inversely proportional to the pH, according to the Henderson-Hasselbalch law. It is thus not surprising that chloroquine/hydroxychloroquine is concentrated within acidic organelles such as the endosome, Golgi vesicles, and the lysosomes, where the pH is low and most chloroquine/hydroxychloroquine molecules are positively charged.<sup>3</sup> Chloroquine/hydroxychloroquine is extruded to the extracellular medium mostly by exocytosis

AS and RC are at the Department of Infectious Diseases, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; JRB is at the Unit of Infectious Diseases, AZ Sint-Jan, Brugge, Belgium; AC and GM are at the Departments of Infectious Diseases and Parasitology, respectively, Istituto Superiore di Sanità, Rome.

Correspondence: Dr Andrea Savarino, Laboratory of Viral Immunology, Department of Infectious Diseases, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo Agostino Gemelli 8, I-00168 Rome, Italy. Tel +39 06 30155374; fax +39 06 3054519; email asavarino@medscape.com

722

THE LANCET Infectious Diseases Vol 3 November 2003 <http://www.thelancet.com>

For personal use. Only reproduce with permission from The Lancet.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

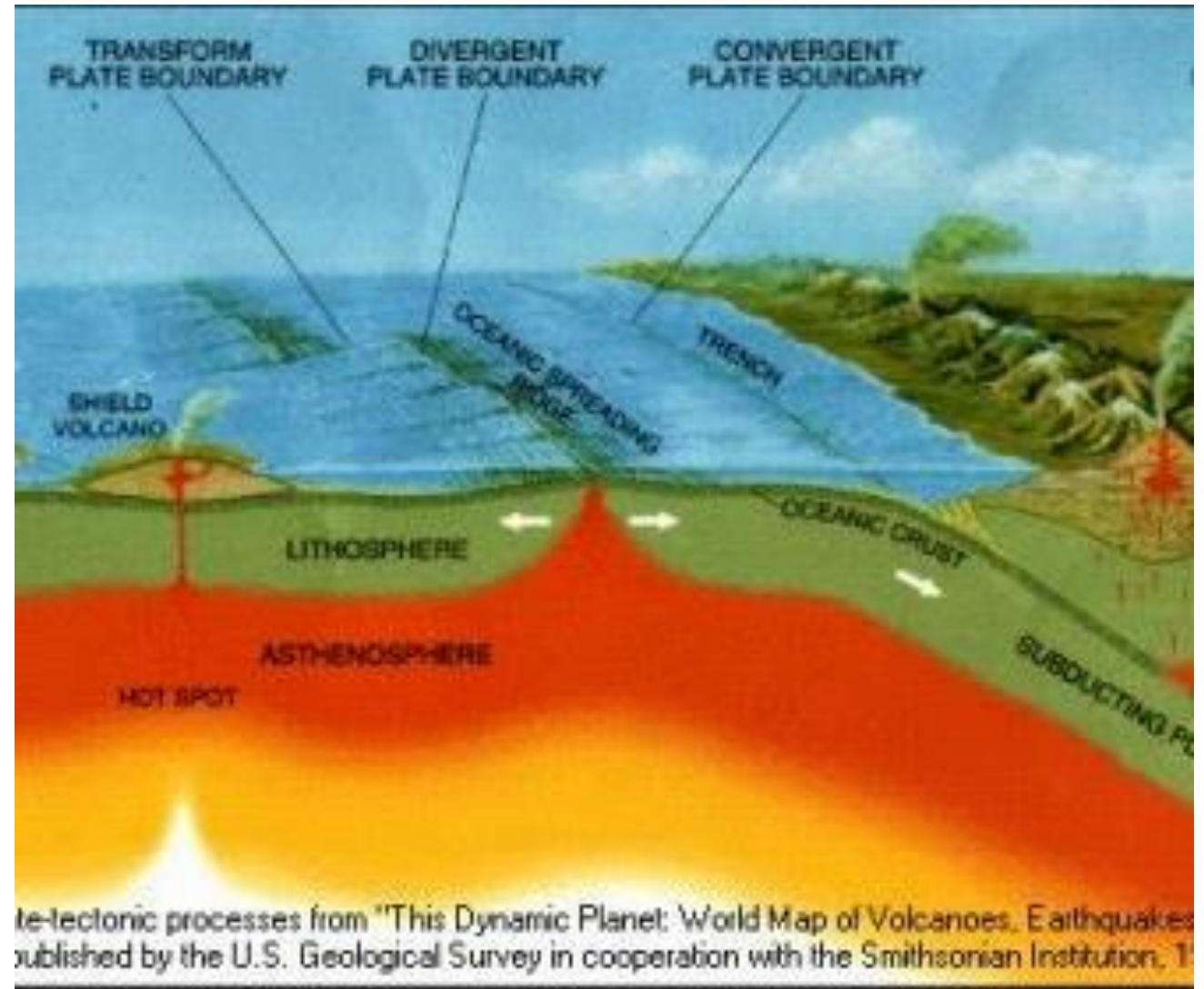
Montelucaste reduz o risco de síndrome do choque da dengue em pacientes com dengue

A pesquisa de Ahmad enquanto afiliado com Allama Iqbal Medical College e outros lugares

**EFEITO DAS QUIMIOCINAS NA ALTERAÇÃO DA PERMEABILIDADE DE CÉLULAS ENDOTELIAIS NA DENGUE**  
**MÁRCIO DA COSTA CIPITELLI**

**Rio de Janeiro Dezembro de 2014**

<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/13351>



# AGRADECIMENTO:

**DR PAZZIN** AGRADEÇO ESPECIALMENTE POR ME ENSINAR TANTO E ME MOSTRAR O VERDADEIRO CAMINHO DA MEDICINA QUE SALVA VIDAS

**DR FLAVIO FERREIRA** QUE ME ENSINOU AMAR IMUNOLOGIA .

**DOMINGOS OLIVEIRA E RUDMAR** QUE ME INSPIRAM TODOS OS DIAS

AGRADEÇO ESPECILMENTE

- ❑ **DR MATEUS DRUMOND**
- ❑ **DR EDMILSON MIGOWSKI**
- ❑ **DR JANDIR LOUREIRO**
- ❑ **DR DEMERVAL REIS**
- ❑ **DR RENAN MARINO**
- ❑ **DRA FABIANA RIBEIRO**
- ❑ **DRA RITA DE CÁSSIA DO ROSÁRIO**
- ❑ **DRA CARINE PETRY**
- ❑ **DRA MARIA BETHÂNIA E DRA CRISTINA .**

**OBRIGADA PELA GENEROSIDADE DE TODOS EM ENSINAR E TORNAR MEU SONHO SALVAR VIDAS POSSÍVEL**

**AGRADEÇO TODOS OS COLEGAS MÉDICOS QUE TODOS OS DIAS ESTÃO BUSCANDO CONHECIMENTO PARA EDIFICAR VIDAS**





Obrigada!!!

reforço que não tenho conflito de interesses e coloco aqui possibilidades terapêuticas que devem ser individualizadas e cuidadosamente utilizadas.