

## COMUNICADO AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### **Recomendações do Grupo de Trabalho de especialistas para rastreamento de dengue vírus e outros flavivírus de importância médica em doadores de sangue no Brasil**



International Society  
of Blood Transfusion



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

**Outubro de 2024**

Este documento foi elaborado por um Grupo de Trabalho (GT) composto por especialistas da Fiocruz, Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) e ANVISA, com o objetivo principal de subsidiar o Ministério da Saúde na inclusão da plataforma molecular PanFlav, baseada na tecnologia de PCR em tempo real, para o rastreamento, em amostras de doadores de sangue, de diversos flavivírus de relevância médica que circulam no Brasil.

É de extrema importância que a triagem para a identificação da presença de flavivírus, como os vírus da dengue, Zika, febre amarela, Oeste do Nilo e Encefalite de *Saint Louis*, seja realizada em doadores de sangue, assegurando a qualidade e segurança de hemocomponentes para a população brasileira.

Destacamos ainda que a plataforma PanFlav pode eventualmente ser adaptada para detectar os vírus recombinantes atenuados dos sorotipos 1 a 4 da dengue que compõe as vacinas Qdenga (Takeda Pharma) e Butantan-DV (Instituto Butantan).

### **Contextualização sobre os flavivírus no Brasil**

Os flavivírus compõem um grupo de vírus de importância significativa para a saúde pública no Brasil, pois são causadores de doenças que representam um grande desafio para o sistema de saúde brasileiro devido à sua alta incidência e potencial epidêmico. A transmissão ocorre principalmente por meio dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, que são amplamente distribuídos em áreas tropicais e subtropicais.

Os flavivírus transmitidos por mosquitos e com relevância médica são motivo de grande preocupação devido ao número elevado de infectados sintomáticos, com altas taxas de complicações e de óbito. Em destaque encontram-se os dengue vírus sorotipos 1, 2, 3 e 4 (DENV-1-4), Zika vírus (ZIKV), vírus da febre amarela (FA), que possuem ampla circulação no Brasil, entre outros.

### **As infecções causadas por flavivírus**

A **dengue** é uma das doenças de maior impacto no país. O Brasil enfrenta epidemias recorrentes da doença desde a década de 1980, com aumento significativo na incidência e na severidade dos casos ao longo dos anos. Os quatro sorotipos do DENV em circulação no Brasil são DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 e podem causar infecções

assintomáticas, quadros leves e autolimitados e até quadros muito graves, como a febre hemorrágica e síndrome do choque da dengue. A infecção por qualquer um dos sorotipos provoca uma resposta imune que oferece imunidade duradoura contra o mesmo sorotipo, mas não confere proteção completa contra os demais. Pelo contrário, a infecção subsequente por um sorotipo diferente está associada a um risco maior de desenvolver formas graves da doença, devido a um fenômeno conhecido como *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE).

Em 2024, o Brasil apresentou o maior número de casos desde o início da série histórica, sendo registrados 6.383.823 casos prováveis e 5.362 óbitos até dia 24/09/2024.

O **Zika vírus** (ZIKV) é endêmico nas Américas e igualmente transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*. A epidemia brasileira de Zika que ocorreu nos anos de 2015-16 foi um episódio curto, intenso e assustador. Registrou-se 200 mil casos de infecção, rapidamente se espalhando para outros países das Américas e gerando um alerta de saúde pública, especialmente devido à transmissão transplacentária do vírus, que se demonstrou estar associada a casos de microcefalia e outras malformações congênitas em bebês. A maioria dos infectados apresenta quadro clínico leve ou até assintomático, sendo os sintomas mais comuns: febre, artralgia, exantema, conjuntivite, mialgia e prostração. Complicações neurológicas foram registradas em adultos, especialmente a síndrome de Guillain-Barré, causando sintomas de fraqueza muscular e paralisia.

A **febre amarela** (FA) é uma infecção febril aguda, imunoprevenível, de início abrupto e gravidade variável, com letalidade elevada nos pacientes que evoluem com sintomas graves. A transmissão do vírus se dá pela picada de mosquitos dos gêneros *Aedes* (febre amarela urbana) e *Haemagogus* ou *Sabethes* (forma silvestre).

No Brasil, o ciclo da doença atualmente é o silvestre, sendo que os últimos casos de febre amarela urbana foram registrados no país em 1942.

Durante a viremia, pessoas infectadas contribuem para transmissão viral através da picada do mosquito que é responsável pelo aumento de casos. Estima-se que, a cada 200 mil casos, ocorram cerca de 30 mil mortes. No país, há uma preocupação de saúde pública recorrente, especialmente em áreas rurais e silvestres endêmicas.

A **Febre do Oeste do Nilo**, causada pelo vírus Oeste do Nilo (WNV), é uma infecção viral aguda transmitida principalmente por mosquitos do gênero *Culex*. A doença pode variar de formas assintomáticas até quadros graves. Usualmente, apresenta-se com sintomas leves como febre, mal-estar e fraqueza. Nos quadros mais graves, com acometimento do sistema nervoso central, os pacientes podem apresentar quadros de meningite, encefalite ou paralisia flácida aguda. A transmissão ocorre através da picada de mosquitos infectados, tendo aves silvestres como hospedeiros naturais. Não há vacina ou tratamento antiviral específico, sendo o tratamento focado em cuidados de suporte.

O vírus da **Encefalite de Saint Louis** (SLEV) é transmitido por mosquitos do gênero *Culex*. Os sintomas podem variar de leves, como febre e dor de cabeça, a graves, incluindo meningite e encefalite, com maior incidência de casos graves entre idosos. No Brasil, o vírus foi isolado pela primeira vez em 2004 em um paciente com suspeita de dengue. Há também registros raros de coinfeções com outros sorotipos do DENV.

### **Relevância da triagem molecular de flavivírus em doadores de sangue**

Nos últimos anos, o aumento dos casos de infecções causadas por flavivírus no Brasil despertou a preocupação das agências sanitárias quanto à possibilidade de transmissão de flavivírus através de transfusões de sangue, especialmente de doadores infectados ou portadores do vírus. A ocorrência de alguns casos elevou a vigilância epidemiológica nos hemocentros, gerando uma crescente preocupação com a segurança do sangue coletado em regiões endêmicas. A transfusão de sangue contaminado pode resultar na transmissão dos vírus para os receptores. Esse risco acentua a necessidade de testes rigorosos e protocolos de triagem para doadores de sangue em áreas endêmicas, além de estratégias para minimizar a transmissão, como o uso de testes de amplificação de ácido nucléico (NAT) para detectar a presença de flavivírus no sangue doado.

Os receptores de sangue frequentemente enfrentam situações como hemorragias graves, anemia severa, leucemias e doenças hemorrágicas, sendo a transfusão uma ferramenta indispensável em terapias para câncer. A disponibilidade de sangue seguro e compatível é fundamental para o sucesso dos tratamentos em situações críticas.

Neste contexto, para garantir a segurança dos pacientes receptores de sangue, é essencial implementar processos rigorosos de triagem e testes dos doadores. O monitoramento de

reações adversas e a gestão eficaz dos sistemas de rastreamento são igualmente cruciais para manter a eficácia e a segurança do sistema de transfusão.

### **Casos de transmissão de flavivírus por transfusão sanguínea**

Vários estudos retrospectivos mostram que doadores de sangue podem estar virêmicos no momento da doação (estima-se que em momentos de pico das epidemias de dengue até 2% e taxas até maiores para ZKV), já que aproximadamente 60-80% dos infectados com DENV são assintomáticos ou têm infecções subclínicas.

Estes percentuais contrastam fortemente com o reduzido número de casos na literatura de transmissão transfusional de algum destes flavivírus, principalmente da dengue, a mais incidente dentre as citadas acima. Ainda que escassos, os casos existem e em alguns deles observaram-se quadros de dengue com sinais de alarme nos receptores.

Uma recente revisão compilou 74 casos publicados de transmissão transfusional de arbovírus nos últimos 20 anos, envolvendo 10 arbovírus distintos. Chama a atenção que dos 74 casos, 72 foram associados ao gênero *flavivírus*, inclusive 3 casos de transmissão do vírus vacinal da FA.

### **Necessidade de triagem molecular para flavivírus em doadores de sangue**

Embora a triagem molecular para dengue de doadores ainda não seja uma prática adotada no Brasil, outros países já lançaram mão desta medida. Portugal, Porto Rico e a Polinésia Francesa introduzem o NAT para dengue em períodos epidêmicos. Mais recentemente, o banco de sangue da Catalunha (Espanha) também passou a realizar a triagem para DENV, ZKV e chikungunya após casos autóctones de DENV no verão de 2023 na região.

Pelo baixo número de casos relatados com impacto clínico no receptor, fica complexa a realização de estudos de custo-efetividade, um aspecto importante a ser considerado antes da tomada de decisão de implantação. No entanto, a identificação de diversos flavivírus de relevância médica por intermédio de um único teste irá aumentar significativamente a eficácia do diagnóstico. Esse teste PanFlav, que ainda não existe em qualquer serviço de triagem de sangue do mundo, terá uma importância não apenas para o Brasil, mas também para outros países da região com circulação potencial ou existente dos mesmos agentes, ao incluir ao menos a detecção de DENV1-4, ZIKV, vírus da FA, WNV e SLEV.

A identificação precoce de doadores com viremia é essencial para reduzir o risco de transmissão por transfusão, especialmente do DENV, protegendo, assim, a saúde dos receptores.

Além disso, uma triagem eficaz para flavivírus em doadores de sangue aumentará a confiança dos pacientes e da sociedade nas práticas de transfusão, assegurando que o sangue doado esteja seguro e livre de patógenos infecciosos.

### **Limitações dos métodos convencionais na triagem de flavivírus**

Nenhum método específico de triagem laboratorial para flavivírus é utilizado hoje em doadores de sangue no Brasil. Por esse motivo, a ANVISA e o Ministério da Saúde atualmente adotam uma abordagem focada na triagem clínica, avaliando os doadores quanto a sinais e sintomas que possam indicar infecção, como febre, dores musculares e outros sintomas compatíveis com a dengue e outras arboviroses. Conforme a Portaria de Consolidação Nº 5/2017 do Ministério da Saúde, doadores diagnosticados com dengue são considerados inaptos temporariamente para doação de sangue por um período mínimo de quatro semanas após a cura clínica da infecção. Em casos graves de dengue, esse período de inaptidão pode ser estendido para seis meses. Em 2020, diante do aumento dos casos de dengue, a ANVISA e o Ministério da Saúde reforçaram essas orientações, recomendando que os serviços de hemoterapia adotassem medidas rigorosas de triagem clínica.

Em 2024, essas orientações foram reiteradas na Nota Técnica Nº 5/2024/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA com uma ênfase adicional em doadores que tenham sido vacinados contra a dengue, considerando o aumento da cobertura vacinal no país e as características da tecnologia vacinal utilizada. Para evitar a transmissão transfusional de vírus vacinal atenuado, é verificado o histórico de vacinação. Doadores que foram imunizados com vacinas vivas atenuadas, como aquelas para FA, SCR, varicela e dengue, são temporariamente inabilitados para doação por um período de quatro semanas.

Os métodos convencionais para diagnóstico de dengue, como a detecção do antígeno NS1 e dos anticorpos IgM e IgG, apresentam limitações significativas de sensibilidade, que

também se refletem na triagem de doadores de sangue e no diagnóstico de outros flavivírus.

A detecção do RNA viral por técnicas de amplificação molecular, como a PCR, pode oferecer uma sensibilidade maior e é capaz de identificar diversos vírus simultaneamente, a depender da tecnologia aplicada. Portanto, a inclusão de testes moleculares na triagem laboratorial de doadores é estratégia crucial para garantir e ampliar a segurança transfusional, além de aprimorar as estratégias de rotinas diagnósticas e epidemiológicas no país.

### **Recomendações finais**

Tendo como referência as informações contidas no documento produzido pelo GT de especialistas e entregue ao Ministério da Saúde, em 14/10/2024, denominado *Recomendações do Grupo de Trabalho de especialistas para subsidiar a inclusão de método PanFlav de rastreio de dengue vírus e demais flavivírus de importância médica em doadores de sangue no Brasil* e, ainda, a Nota Informativa Conjunta N° 2/2024 - DEDT/DPNI/DEMSP e a Nota Técnica N° 16/2024-CGLAB/SVSA/MS, o GT recomenda ao Ministério da Saúde a incorporação da plataforma molecular, baseada na tecnologia de PCR em tempo real, para a triagem de doadores de sangue.

A triagem laboratorial para a identificação de flavivírus, incluindo DENV, ZKV, vírus da FA, WNV e SLEV, é fundamental para garantir a qualidade e a segurança do sangue coletado e disponibilizado em bolsas de sangue pelos hemocentros. Atualmente, o Ministério da Saúde já fornece uma plataforma laboratorial de alta tecnologia, registrada na ANVISA, a todos os serviços de hemoterapia públicos do Brasil, fabricada por Bio-Manguinhos/Fiocruz. Essa plataforma permite a realização de testes laboratoriais sensíveis para a detecção de ácidos nucleicos de patógenos como HIV, HCV, HBV e o plasmódio causador da malária em todas as doações de sangue. A recomendação recente sugere a ampliação dessa tecnologia para incluir também marcadores de flavivírus, fortalecendo ainda mais a segurança do sistema de transfusão nacional.

A implementação deste método de triagem atenderá não apenas à necessidade de proteger os receptores de sangue contra possíveis infecções transfusionais, mas também contribuirá para a vigilância epidemiológica e o monitoramento da prevalência de

flavivírus no Brasil e no mundo, especialmente em tempos de mudanças climáticas e de aquecimento global, que tem trazido impacto perceptível nas arboviroses.

## REFERÊNCIAS

ANTONIOU E, OROVOU E, SARELLA A, et al. Zika Virus and the Risk of Developing Microcephaly in Infants: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 27;17(11):3806.

ANVISA. Nota Técnica Nº 5/2024/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/notas-tecnicas/vigentes/nota-tecnica-conjunta-ndeg-05-de-2020.pdf/view>.

BRASIL. 2024a. Ministério da Saúde. Atualização de Casos de Arboviroses. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>.

BRASIL. 2024b. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde pede atenção para vigilância e vacinação de febre amarela. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/ministerio-da-saude-pede-atencao-para-vigilancia-e-vacinacao-de-febre-amarela>.

BRASIL. 2024c. Ministério da Saúde. NOTA INFORMATIVA CONJUNTA Nº 2/2024/DEDT/DPNI/DEMSP. Alerta para intensificação das ações de vigilância e imunização nas áreas com transmissão ativa do vírus da febre amarela. p. 1-6.

CHUANG V, WONG TY, LEUNG YH, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J*. 2008 Jun;14(3):170-7.

COSTA-LIMA C, BENITES BD, ROCHA DR, et al. Post donation information during dengue outbreaks at a single blood center in Brazil: An ally against transfusion-transmitted infections. *Asian J Transfus Sci*. 2021 Jan-Jun;15(1):82-86.

CUSTER B, GREBE E, BUCCHERI R, et al. Surveillance for Zika, Chikungunya, and Dengue Virus Incidence and RNAemia in Blood Donors at 4 Brazilian Blood Centers During 2016-2019. *J Infect Dis*. 2023 Mar 1;227(5):696-707.

DIAS LL, AMARILLAAA, POLONI TR, et al. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion*. 2012 Aug;52(8):1667-71.

DODD RY, FOSTER GA, STRAMER SL. Keeping Blood Transfusion Safe From West Nile Virus: American Red Cross Experience, 2003 to 2012. *Transfus Med Rev*. 2015 Jul;29(3):153-61.

FADDY HM, OSIOWY C, CUSTER B, et al. International review of blood donation nucleic acid amplification testing. *Vox Sang*. 2024 Apr;119(4):315-325.

FIGUEIREDO LT. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect*. 2000 Nov;2(13):1643-9.

GIANCIECCHI E, CIANCHI V, TORELLI A, et al. Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb; 27;10(3):372.

GIMÉNEZ-RICHARTE A, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2020;16(10):e0010843.

GUZMAN MG, HARRIS E. Dengue. *Lancet*. 2015 Jan 31;385(9966):453-65.

HABARUGIRA, G, SUEN, W, HOBSON-PETERS, J, et al. West Nile Virus: Na Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and “One Health” Implications. *Pathogens*. 2020;9(7):589.

KOK BH, LIM HT, LIM CP, et al. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res*. 2023 Jan; 324:199018.



LEVI JE, NISHIYA A, FÉLIX AC, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue. *Transfusion*. 2015 May;55(5):961-4.

LEVI JE. Dengue Virus and Blood Transfusion. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;213:689–90.

LEVI JE. Emerging Infectious Agents and Blood Safety in Latin America. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 14;5:71.

LINNEN JM, VINELLI E, SABINO EC, et al. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion*. 2008 Jul;48(7):1355-62.

LITVOC MN, NOVAES CTG, LOPES MIBF. Yellow fever. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018 Feb;64(2):106-113.

LOPES N, NOZAWA C, LINHARES REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2014; 5(3):55-64.

LORENZ C, CHIARAVALLOTTI-NETO F. Why are there no human West Nile virus outbreaks in South America? *The Lancet Regional Health Americas*. 2022;19(12):100276.

MARCONDES C.B, CONTIGIANI M, GLEISER R.M. Emergent and Reemergent Arboviruses in South America and the Caribbean: Why So Many and Why Now? *Journal of Medical Entomology*, 2017;54(3):509-532.

MARTINA BE, KORAKA P, OSTERHAUS AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Oct;22(4):564-81.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA N° 5/2020- CGSH/DAET/SAES/MS. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/dengue-nota-tecnica-orienta-sobre-triagem-para-doacao-de-sangue>.

MOHAMMED H, LINNEN JM, MUÑOZ-JORDÁN JL, et al. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion*. 2008 Jul;48(7):1348-54.

MONATH TP, VASCONCELOS PF. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015 Mar;64:160-73.

NASH D, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New England Journal*. 2001;344:1807-1814.

OBEAGU EI, ANYANWU CN, OBEAGU GU. Challenges and Considerations in Managing Blood Transfusion for Individuals with HIV. *Elite Journal of HIV*. 2024;2(2):1-17.

OH HB, MUTHU V, DARUWALLA ZJ, et al. Bitten by a bug or a bag? Transfusion-transmitted dengue: a rare complication in the bleeding surgical patient. *Transfusion*. 2015 Jul;55(7):1655-61.

PAHO. 2024. Dengue. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>.

PEALER, L. N. et al. Transmission of West Nile Virus through Blood Transfusion in the United States in 2002. *New England Journal Medicine*. 2003;349:1236–1245.

PETERSEN LR, BUSCH MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang*. 2010 May;98(4):495-503.

POZZETTO B, MEMMI M, GARRAUD O. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat? *World J Virol*. 2015 May 12;4(2):113-23.

PROENCA-MODENA JL, MILANEZ GP, COSTA ML, et al. Zika virus: lessons learned in Brazil. *Microbes Infect*. 2018 Dec;20(11-12):661-669.

SABINO EC, LOUREIRO P, LOPES ME, et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. *J Infect Dis*. 2016 Mar 1;213(5):694-702.

SANTOS, F.L.S. et al. Vaso-occlusive crisis in a sickle cell patient after transfusion-transmitted dengue infection. *Transfusion*. 2020; 60(9):2139-2143.

STORCH EK, CUSTER BS, JACOBS MR, et al. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev.* 2019 Nov;38:100593.

STRAMER SL, LINNEN JM, CARRICK JM, et al. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion.* 2012 Aug;52(8):1657-66.

TAMBYAH PA, KOAY ES, POON ML, et al. Transfusion-Transmitted Dengue Infection Study Group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med.* 2008 Oct 2;359(14):1526-7.

TEO D, NG LC, LAM S. Is dengue a threat to the blood supply? *Transfus Med.* 2009 Apr;19(2):66-77.

WILDER-SMITH A, CHEN LH, MASSAD E, et al. Threat of dengue to blood safety in dengue-endemic countries. *Emerg Infect Dis.* 2009 Jan;15(1):8-11.

YADAV SK, HUSSEIN G, LIU B, et al. A Contemporary Review of Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *Medicina (Kaunas).* 2024 Jul 31;60(8):1247.