

DENGUE EM GESTANTES: UMA POTENCIAL AMEAÇA PARA OS DESFECHOS MATERNO- FETAIS?

 <https://doi.org/10.56238/arev6n3-049>

Data de submissão: 06/10/2024

Data de publicação: 06/11/2024

Marcela Pereira Romão

Acadêmica do 5º ano do Centro Universitário FMABC

Lara Zaccarelli Rubira

Acadêmica do 5º ano do Centro Universitário FMABC

Ethel Zimberg Chehter

Doutora em Medicina do Centro Universitário FMABC
Orientadora

RESUMO

INTRODUÇÃO: a dengue é uma doença febril aguda, causada pelo vírus DENV e transmitida principalmente pelo mosquito do gênero Aedes. Trata-se de uma patologia endêmica majoritariamente em países da Ásia e da América. A evolução clínica costuma dividir-se em três fases: febril, crítica e de recuperação, sendo a febre o sintoma inicial, por vezes acompanhada de anorexia, vômito, diarreia e exantema maculopapular. A fase crítica caracteriza-se pelo aumento da permeabilidade capilar, que resulta em hemorragia, choque e disfunção orgânica pelo acúmulo de líquido, gradualmente reabsorvido na fase de recuperação. O diagnóstico de dengue é fechado a partir da detecção do antígeno NS1; do genoma, por RT-PCR; ou dos anticorpos IgM ou IgG. O tratamento é somente sintomático. Na gestação, estudos sugerem haver aumento de resultados materno-fetais adversos diante da infecção por DENV, além de o diagnóstico desafiador, devido às adaptações fisiológicas gravídicas. Nesse contexto, esta revisão sistemática objetiva analisar como comporta-se a dengue em gestantes e o desfecho da infecção. **MÉTODO:** foram realizadas buscas no PubMed, com as palavras-chave “dengue pregnancy”, no LILACS, utilizando “dengue gravidez” e “dengue embarazo”, e no Scielo, a partir de “dengue gravidez”. Foram obtidos 188, 18, 21 e 1 resultados, respectivamente, sendo que, após a exclusão por título e resumo, e por texto completo, foram incluídos 32 artigos. **RESULTADO:** dos desfechos maternos, trombocitopenia grave e morte foram os mais citados nos artigos, seguidos por hemorragia pós-parto, formas mais graves da doença, necessidade de cesárea e pré-eclâmpsia. A repercussão fetal mais prevalente foi a prematuridade, além de natimortos, mortes neonatais, baixo peso ao nascer e oligoâmnio. **DISCUSSÃO:** os artigos analisados sugerem que a dengue na gravidez eleva o risco de formas graves da doença, hemorragia pós-parto, morte materna, abortamento, natimortos, restrição de crescimento fetal, prematuridade e oligoâmnio, em especial diante de infecções adquiridas no 3º trimestre gestacional. A transmissão vertical também aumenta no final da gestação. **CONCLUSÃO:** esta revisão destaca que a dengue é especialmente relevante durante a gestação, com significativo impacto negativo nos desfechos maternos e fetais. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para maior aprofundamento, já que não há consenso.

Palavras-chave: Dengue. Gestação. Arbovirose. Febre.

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa aguda, causada por um arbovírus e transmitida por artrópodes, em especial pelo mosquito do gênero *Aedes*, principalmente a espécie *Ae. aegypti*. A doença apresenta um quadro sistêmico e dinâmico, com amplo espectro de manifestações clínicas, que variam desde casos não complicados com apresentações leves, espontâneas ou induzidas, como trombocitopenia, até formas complicadas como a febre hemorrágica da dengue e a síndrome do choque da dengue [1]. Além disso, a dengue pode ser considerada como um problema de saúde pública mundial, tanto pela sua ocorrência em todo o globo, de forma endêmica, esporádica ou na forma de epidemias, mas também pelo seu impacto epidemiológico e econômico significativo [1, 2,3].

O vírus da dengue, DENV, é pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus, possuindo quatro sorotipos diferentes (DENV 1-4), cada um possuindo distintos genótipos e linhagens [1, 2, 3].

Ademais, o vírus da dengue caracteriza-se por ser envelopado com simetria icosaédrica, diâmetro de aproximadamente 50nm e ter seu genoma composto por uma única fita de RNA de polaridade positiva [3]. Esse RNA codifica uma única poliproteína que é clivada nas proteínas estruturais do capsídeo (C), da membrana (M) e do envelope (E), além de oito proteínas não estruturais (NS). Nesse contexto, a glicoproteína estrutural E relaciona-se ao reconhecimento celular e promoção de entrada, enquanto as proteínas NS auxiliam na replicação do genoma viral [3].

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A dengue é uma das principais doenças transmitidas por vetores, representando um importante problema de saúde pública no mundo, sendo que cerca da metade da população mundial está sob o risco de se infectar com o vírus, com estimativas de 100 a 400 milhões de novos casos por ano, segundo dados da OMS de 2021. [3,4]. Em 2019, a mesma instituição citada declarou a dengue como uma das “dez principais ameaças à saúde global” naquele ano, o que reitera sua relevância, seriedade e potencial impacto à saúde [3]. Além disso, a dengue é considerada endêmica em mais de 100 países, com predomínio em áreas tropicais e subtropicais, como as regiões da África, das Américas, do Mediterrâneo Oriental, do Sudoeste Asiático e do Pacífico Oriental; dessas, as Américas são uma das mais gravemente afetadas e a Ásia corresponde a aproximadamente 70% da carga global da doença. [4]

No contexto global, a incidência da infecção pelo vírus da dengue cresceu significativamente em todo o globo nas últimas décadas, com um aumento de 505.430 casos notificados à OMS em 2000

para 5,2 milhões em 2019. Esse aumento no número de casos e a disseminação mundial relaciona-se à rápida urbanização com crescimento das áreas urbanas e semiurbanas, aliado a um planejamento inadequado de infraestruturas, o que favorece o ciclo de vida do mosquito e dificulta seu combate, além do grande número de viagens entre os continentes, o que favorece a que a doença seja transmitida para novos ambientes. [3]

Em relação aos dados mais atuais, o ano de 2023 foi o ano de maior registro de casos de dengue na região das Américas, com um total de 4.565.911 casos e 2.340 óbitos [5]. Essa situação se estendeu até 2024, em que dados da semana epidemiológica de 1 a 5 mostram um aumento de 157% no número de casos em relação ao mesmo período de 2023 e 225% em comparação com a média dos últimos 5 anos [5]. Até a semana epidemiológica 12, a tendência de aumento de casos em 2024 em relação ao mesmo período em 2023 se manteve [6].

Ainda no ano de 2024, até o momento deste estudo, existem 2.573.293 casos prováveis de dengue, 1.456 óbitos em investigação e 923 óbitos confirmados. Em relação ao sexo, a doença é mais prevalente nas mulheres, que representam 55,4% dos casos prováveis, enquanto homens totalizam 44,6%. Já em relação a raça, pardos relacionam-se com 39,8% dos casos, seguidos pela raça branca (36,7%), sem informação (16,3%) e pretos (5,7%). No quesito etário, a infecção é mais incidente na faixa etária dos 20 aos 29 anos, em ambos os sexos, e mais grave na faixa etária a partir dos 80 anos. Por fim, os estados mais acometidos são Distrito Federal, Minas Gerais, Espírito Santo, Paraná e Goiás. [6]

1.3 FISIOPATOLOGIA

Um indivíduo se infecta com o DENV através da picada do mosquito *Aedes aegypti* e, a partir de então, este inicia o seu ciclo de vida dentro do organismo humano, com a entrada e fixação viral, passando por várias etapas até chegar na liberação de partículas maduras de DENV.

Na sua forma madura, os vírus podem circular livres no plasma ou no interior de monócitos/macrófagos, células pelas quais o DENV tem tropismo e são os maiores sítios de replicação viral, bem como em células musculares estriadas, lisas, fibroblastos e linfonodos locais. Nesse cenário, os sintomas gerais como febre e mal estar coincidem com o período de viremia, momento em que estão elevados os níveis séricos de citocinas. Observam-se também altos teores séricos de interleucinas, fator de necrose tumoral, interferons e fator de ativação de plaquetas. [7]

Em relação a resposta imunológica frente a infecção pelo vírus da dengue, as células dendríticas são as conectoras entre as respostas imunes inatas e adaptativas durante a invasão de partículas virais.

Essas células apresentam o antígeno alvo as células T, em especial TCD8 e TCD4, como ponto de partida da resposta imune inata [8].

Ademais, o sistema complemento é de grande relevância para bloquear a infecção pelo vírus na fase inicial da resposta imune inata. Porém, a evasão imunológica do DENV pode ser facilitada pela NS1, quando essa interage com os respectivos componentes do complemento em diferentes vias de sua ativação. Como consequência, isso altera a funcionalidade dos componentes do complemento e gera inibição de sua resposta. Outro mecanismo envolvido é a produção de interferons, que controlam a replicação viral em sua fase inicial, como primeira linha de defesa. [8]

Ainda há um mecanismo de resposta imune paradoxal, que prejudica o indivíduo infectado e é responsável pela imunopatologia da dengue hemorrágica. Essa ocorre após infecções sequenciais pelo DENV, em que os anticorpos previamente produzidos pela infecção por outro tipo viral, não neutralizam o segundo vírus infectante e amplificam a infecção, facilitando ao novo tipo infectante a penetração em macrófagos. Trata-se do fenômeno de facilitação por anticorpos da penetração viral em macrófagos, que leva a sua ativação pelos linfócitos e agressão pelas células citotóxicas, resultando na liberação de tromboplastina, iniciando fenômenos da coagulação e liberação de proteases ativadoras do complemento, causadoras de lise celular e choque [7].

Em resumo, a dengue hemorrágica é causada por uma resposta imune anômala, que envolve leucócitos, citocinas e imunocomplexos, levando a aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial, sem destruição do endotélio, com extravasamento de líquidos para o interstício, causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia [7].

Em relação a produção de anticorpos, a proteína estrutural E define a produção de anticorpos específicos para o tipo viral através de seus epítopos, além de ser vital para a ligação do vírus ao receptor de membrana e possuir os mais importantes domínios antigênicos. Já os anticorpos produzidos contra NS1 promovem lise viral fixando o complemento, no entanto, esses não são capazes de neutralizar as partículas virais, atuando como mediadores de fenômenos de citotoxicidade por linfócitos, através de seus receptores para a porção Fe de imunoglobulinas. Para mais, a resposta humoral produzida por plasmócitos resultantes da ativação de linfócitos B costuma ser vigorosa [7].

Por fim, a suscetibilidade ao DENV é universal, ou seja, quando ocorre uma infecção pelo vírus, a imunidade adquirida é permanente e duradoura para um sorotipo específico (homóloga). Além disso, pelo mecanismo de imunidade cruzada (heteróloga), o indivíduo também adquire proteção parcial contra a infecção causada pelos outros três sorotipos de DENV, mas essa dura apenas dois ou três meses após a primeira infecção. Isso ocorre porque a proteína NS1 compartilha sua sequência semelhante em

até 70% dos sorotipos de dengue e também apresenta semelhanças que variam de 40-50% com outros flavivírus [2, 3].

1.4 CICLO DE VIDA

A principal forma de transmissão da dengue aos humanos, no ciclo urbano, é pela via vetorial, através da picada de fêmeas de *Ae. aegypti* infectadas, no ciclo humano-vetor-humano [2]. Esse é iniciado quando um mosquito pica uma pessoa infectada com o vírus, que inicialmente gera uma infestação das células epiteliais do intestino médio do mosquito, seguida pela disseminação viral rápida dentro do artrópode, chegando até as glândulas salivares e outros tecidos, tornando então o mosquito capaz de transmitir o DENV a humanos não infectados através de sua picada, fechando o ciclo humano-vetor-humano [9].

Ainda em relação ao *Ae. aegypti*, ele é um mosquito com hábitos oportunistas, que vive perto do homem, principalmente em áreas urbanas e em regiões com alta densidade populacional, principalmente aquelas com ocupação desordenada que fornece mais criadouros para as fêmeas desovarem. Nesse contexto, os principais criadouros são caixas d'água, galões e tonéis, mas também pequenos reservatórios como vasos de plantas, calhas entupidadas, garrafas, lixo a céu aberto, entre outras. São nesses locais, associados a água limpa e parada, que a fêmea do mosquito pode depositar seus ovos, na parede dos criadouros, bem próximos à superfície da água [10].

Em relação a atividade do mosquito, ele é mais ativo no início da manhã e ao anoitecer, sendo esses os períodos de maior risco para picadas e consequente transmissão da doença [5]. No geral, as fêmeas se alimentam a cada 3-4 dias, sendo a hematofagia importante para o desenvolvimento completo dos ovos e sua maturação nos ovários [5, 10].

1.5 QUADRO CLÍNICO

A dengue é, por definição, uma doença febril aguda, sistêmica e dinâmica, com um espectro clínico amplo. [1] Pode haver pacientes assintomáticos, mas, em geral, trata-se de uma patologia debilitante e autolimitada, com evolução benigna na maioria dos casos. No entanto, alguns podem evoluir para formas graves ou mesmo para óbito. [2]

A evolução costuma se dar em três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação. Na fase febril, em geral o primeiro sintoma é a febre acima de 38°C, mas esta pode variar de 39 a 40°C, com início abrupto e duração de dois a sete dias. Pode haver, ainda, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia associados, além de exantema maculopapular, principalmente em face, tronco e membros. Após a fase febril, boa parte dos pacientes se recupera gradativamente. [2]

A fase crítica inicia-se com o declínio da febre, entre o terceiro e o sétimo dia. Os sinais de alarme, decorrentes do aumento da permeabilidade capilar, podem evoluir para choque por extravasamento de plasma, hemorragias graves e disfunção grave de órgãos. Alguns dos sinais de alarme são: dor abdominal intensa (referida ou ao exame físico), vômitos contínuos, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotimia, letargia e/ou irritabilidade, hepatomegalia maior do que 2cm abaixo do rebordo costal, sangramento de mucosa e aumento progressivo de hematócrito [2]. Pensando na identificação precoce dos sinais de alarme, é essencial fazer a prova do laço, ainda na suspeita da dengue.

Dessa maneira, conforme supracitado, sem o manejo adequado da fase crítica, os pacientes evoluem para as formas graves de dengue, marcadas por choque, acúmulo de líquidos, decorrente do extravasamento de plasma, desconforto respiratório, sangramento grave e sinais de disfunção orgânica em coração, pulmão, rim, fígado e sistema nervoso central. A síndrome do choque da dengue (SSD) ocorre diante da perda de um volume crítico de plasma devido ao extravasamento, em geral entre o 4º e o 5º dia de doença. O choque instala-se rapidamente e tem duração rápida, de forma que o paciente pode evoluir a óbito em 12 a 24h.

O terceiro período característico da dengue é intitulado “fase de recuperação” e acontece de 24 a 48h após a fase crítica, com a reabsorção gradual do fluido que tinha extravasado para o compartimento extravascular, sendo que este processo persiste nas 48 a 72h seguintes. Com isso, há melhora do estado geral e do apetite, diminuição dos sintomas gastrointestinais, estabilização hemodinâmica e melhora do débito urinário. O exantema pode se manter nessa fase, e pode haver, também, bradicardia e mudanças no eletrocardiograma. [2]

1.6 DIAGNÓSTICO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere que métodos sorológicos sejam usados para o diagnóstico de DENV e que técnicas genômicas sejam aproveitadas pensando na detecção direta do vírus. [1]

A partir da simples suspeita, é necessário coletar uma amostra de sangue para o diagnóstico. Em até 8 dias (preferencialmente, 5) após o início dos sintomas, as amostras de sangue devem ser processadas para detecção de NS1, e para detecção de genoma e sorotipo, pela técnica de RT-PCR. De 8 a 15 dias após o princípio do quadro, é feita a procura por IgM, pela técnica de ELISA; e, após 15 dias, a busca de IgG. [1]

A proteína não estrutural 1 (NS1) é uma glicoproteína altamente conservada, presente em altas concentrações no soro de pacientes infectados pelo vírus e, por conta disso, pode ser identificada logo

depois do surgimento de sintomas agudos e antes da positividade de anticorpos. Trata-se de um método direto para o diagnóstico.

[2] Tendo em vista que a detecção de NS1 é bastante específica, mas não tão sensível, amostras negativas para este antígeno não podem ser consideradas negativas para dengue, devendo ser confirmadas pela detecção de IgM e IgG. [1]. Além disso, pensando em potenciais diagnósticos diferenciais, todas as amostras negativas para dengue são rastreadas para zika vírus e, após, para chikungunya. [1] Outros métodos diagnósticos indiretos incluem: demonstração de soroconversão nos títulos de anticorpos por inibição da hemaglutinação (IH); alteração de 4x no título do teste de neutralização por redução de placas (PRNT), em amostras pareadas, sendo a primeira coletada a partir do 6º dia do início dos sintomas e a segunda 15 dias após a primeira; ou anatomopatológico, com histopatológico e pesquisa de antígenos virais pela imunohistoquímica (IHQ), no máximo 48h após o óbito. [2]

1.7 PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O controle vetorial, na tentativa de reduzir a propagação do *Aedes aegypti*, pode ser feito evitando o acúmulo de água, que favorece a reprodução do mosquito, além do uso de inseticidas e repelentes, compostos por N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET), o qual é bastante eficaz contra o mosquito. O controle vetorial parte do pressuposto de que, reduzindo a concentração abaixo do limiar entomológico, a transmissão pode ser retardada [9].

O controle da dengue no país esbarra em dificuldades e desafios como: burocracias impostas pelas responsabilidades compartilhadas e favorecimento da propagação do mosquito, diante de desmatamento, precariedade do saneamento básico e mudanças climáticas. O saneamento básico insatisfatório inclusive favorece o acúmulo de água em ambientes peridomiciliares. Além disso, para que a população evite o acúmulo de água parada em casa, é necessária a atuação da vigilância epidemiológica periódica e a conscientização dos moradores acerca da importância dessa medida. Por conta desses desafios, apesar do robusto investimento governamental, não foi notada uma redução da densidade de vetores que pudesse diminuir a propagação da doença, nos últimos anos. [1]

O desenvolvimento de vacinas para a dengue é bastante desafiador, considerando que a proteção contra um determinado sorotipo gerará proteção homóloga a longo prazo, mas terá proteção heteróloga apenas a curto prazo, por aproximadamente 2 anos, podendo inclusive desencadear o agravamento da doença durante uma segunda infecção heterotípica [8]. Ademais, a reação imunológica adaptada ao vírus não é totalmente conhecida, mesmo porque não existe um modelo animal acessível que espelhe as respostas imunológicas humanas após a infecção. [9]

Diversas vacinas vivas atenuadas vêm sendo desenvolvidas, pela técnica de DNA recombinante, incluindo a vacina tetraviral de vírus atenuado contra a dengue (DENVax), a vacina recombinante mutante DENV-4, com deleção de 30 nucleotídeos (rDEN4Δ30), e a vacina tetravalente contra dengue, com vírus quimérico da febre amarela 17D (CYD-TDV). Nessa última, o componente infeccioso do DNA da vacina contra a febre amarela foi modificado para incorporar os genes estruturais da dengue. [12]

O Brasil foi o primeiro país do mundo a disponibilizar uma vacina contra a dengue no sistema público universal. Trata-se da vacina Qdanga, fabricada pela farmacêutica Takeda, a qual é feita com tecnologia atenuada e inclusive passou a ser recomendada pela OMS em outubro de 2023, para locais com alta carga e transmissão da doença. Estudos preliminares demonstraram eficácia na proteção contra os quatro sorotipos de dengue em crianças - os resultados indicaram 80,2% de redução de contaminações e 90,4% de prevenção de casos graves. O esquema vacinal envolve duas doses, com intervalo de três meses entre elas, e a prioridade, ao longo de 2024, inclui os municípios de grande porte, com alta transmissibilidade nos últimos 10 anos, e população residente igual ou maior a 100 mil habitantes. Outrossim, o foco do Ministério da Saúde brasileiro, em 2024, é vacinar as crianças e adolescentes de 10 a 14 anos, por conta do maior número de hospitalizações decorrentes da dengue nessa faixa etária. [13] A vacina já foi inclusive incorporada ao Programa de Imunização (PNI). [12]

No que tange ao tratamento, não existe terapêutica especificamente voltada para a dengue. A terapia é unicamente sintomática, sendo que a hospitalização é necessária em casos mais graves, a fim de repor fluidos e possibilitar a transfusão sanguínea, se necessário. [1]

Dessa maneira, o tratamento é baseado na reposição volêmica adequada, considerando o estadiamento entre os grupos A, B, C e D, conforme o quadro clínico [2]. O grupo A é caracterizado pela ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas, sinais de alarme, comorbidades, risco social e condições clínicas especiais, além de prova do laço negativa, podendo receber acompanhamento ambulatorial, dessa maneira. [2]

O grupo B envolve sangramento espontâneo de pele (petéquias) ou induzido (prova do laço positiva), mas sem sinais de alarme. Ainda dentro do estadiamento B, grupos específicos incluem: lactantes, gestantes e adultos com mais de 65 anos pessoas com comorbidades (como hipertensão, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica e hepatopatias) e indivíduos com risco social. O grupo B deve ser acompanhado em unidades de saúde com leitos de observação até que saiam os resultados de exames e seja feita a reavaliação clínica. [2]

O grupo C, por sua vez, tem algum sinal de alarme, mas não apresenta sinais de gravidade, devendo ser acompanhado em leito de internação até a estabilização. Os pacientes do grupo C devem

ser atendidos, inicialmente, em qualquer serviço de saúde, independentemente da complexidade, devendo ser feita a hidratação venosa rápida e o acompanhamento em leito de internação até estabilização e condições para alta, por pelo menos 48h. Se não houver melhora clínica e laboratorial, a condução deve ser igual à do grupo D. [2]

O grupo D é definido pela presença de sinais de choque e desconforto respiratório, além de comprometimento grave orgânico e manifestações hemorrágicas graves. Desse modo, faz-se necessário o acompanhamento em leito de UTI até a estabilização, por pelo menos 48h, seguido pela permanência em leito de internação. [2]

1.8 DENGUE E GRAVIDEZ

No que se refere à dengue, pertencente à mesma família do zika vírus, a OMS e a Organização Pan Americana de Saúde recomendam que é necessária uma observação rigorosa em relação aos riscos para a mãe e o conceito. Destacam-se, nesse ínterim, os riscos de sangramentos de origem obstétrica, de modo que gestantes com este quadro sempre devem ser questionadas quanto à presença de febre ou histórico de febre nos últimos 7 dias. De acordo com um estudo realizado no Brasil, a letalidade por dengue em gestantes é superior à de mulheres em idade fértil não gestantes, principalmente no 3º trimestre de gestação. Ademais, alguns outros estudos brasileiros mostram que gestantes com infecções sintomáticas têm maior risco de morte fetal e nascimento prematuro. [2]

De acordo com um estudo de revisão publicado em janeiro de 2023, a fim de avaliar a gravidade da dengue em gestantes, é necessário atentar-se à resposta imunológica da paciente, já que os resultados podem ser piores naquelas com doenças prévias ou condições imunossupressoras, a exemplo de lúpus eritematoso sistêmico, aumentando inclusive o risco de dengue grave. Os resultados são influenciados, também, pelo acesso ao diagnóstico oportuno e à assistência pré-natal regular, para identificação, tratamento e controle mais ágeis da dengue. A dengue também aumenta o risco de sangramentos, o que resulta na necessidade de supervisão e manejo adequado durante o parto. Em 7,2 a 7,9% dos casos, pode haver problemas durante o trabalho de parto, às vezes com necessidade de evolução para a cesárea, em caso de dengue grave ou outras complicações. [14]

O vírus da DENV tem a capacidade de atravessar a placenta e acometer a circulação fetal, o que é mais provável quando a infecção é adquirida logo antes do parto. Níveis mais elevados de viremia materna aumentam o risco de transmissão vertical, a qual ocorre em 1 a 6% dos casos. Porém, vale salientar que, em caso de vacinação ou mesmo infecção prévia, o feto pode receber proteção devido aos anticorpos maternos, os quais diminuem a probabilidade e o impacto da transmissão vertical. A

transmissão vertical pode variar, ainda, de acordo com as cepas virais, a região geográfica e a prevalência de dengue na população. [14]

Em relação aos resultados perinatais, esta mesma revisão mostrou que pode haver prejuízo ao crescimento fetal e ao desenvolvimento do recém-nascido, às vezes inclusive com restrição de crescimento intrauterino (RCIU), aumentando o risco de doenças crônicas e baixo peso ao nascer. Embora seja raro, a dengue gestacional pode acarretar na mortalidade fetal, a qual é diretamente proporcional a complicações como falência de órgãos e aumento de sangramento. A amamentação não é contraindicada em mães com dengue, porque não ocorre transmissão viral pelo leite, além de a prática de aleitamento fornecer nutrientes e anticorpos essenciais para a proteção do bebê. [14]

Uma revisão sistemática, publicada em junho de 2022, analisou 36 estudos e estabeleceu que a infecção por DENV na gravidez está ligada a um risco aumentado de mortalidade materna, natimortos e mortes neonatais. Porém, não houve associação estatística entre a infecção e parto prematuro, sangramento materno, baixo peso ao nascer e abortamento espontâneo. [15]

Um estudo retrospectivo observacional, realizado em um centro terciário de referência no sul da Índia, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018, comparou os desfechos adversos entre mulheres grávidas diagnosticadas com dengue e mulheres internadas por conta de um quadro febril, mas com teste negativo para dengue. Houve, no período estudado, seis mortes maternas decorrentes de complicações da infecção, sendo cinco delas por conta da síndrome de choque e uma devido à febre hemorrágica, e nenhuma morte no grupo controle. [16]

Portanto, estas análises permitem inferir que há aumento de resultados maternos e fetais adversos em gestantes diagnosticadas com dengue. As complicações gravídicas podem ser explicadas porque as alterações fisiológicas da gestação, como o estado pró-coagulante e a hemodiluição, podem retardar o aumento de hematócrito ou a trombocitopenia, durante da infecção por dengue. Ademais, complicações gravídicas, a exemplo de hemólise, síndrome HELLP e pré-eclâmpsia, podem dificultar o reconhecimento das complicações infecciosas ocasionadas por DENV. Os mediadores pró-inflamatórios decorrentes da infecção, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa, podem gerar contrações uterinas e parto prematuro, enquanto a trombocitopenia e a tendência hemorrágica podem acarretar na disfunção e na hipóxia placentárias, afetando a nutrição fetal, com consequentes restrição de crescimento ou mesmo morte neonatal, em casos mais graves. [16]

2 JUSTIFICATIVA

Esta revisão sistemática justifica-se por se propor a estudar os desfechos maternos e fetais diante da infecção pelo vírus da dengue durante a gestação. Conforme disposto acima, alguns estudos

vêm mostrando que há relação entre a contaminação pelo vírus da DENV ao longo da gravidez e potenciais complicações, a exemplo de baixo peso ao nascer e mortalidade materna. No entanto, há discordâncias, entre os artigos, em relação às implicações que têm significância estatística, quando comparadas entre gestantes infectadas e gestantes saudáveis. Desse modo, a literatura não é muito bem definida quanto à incidência e ao prognóstico da infecção na gestação. Por conta disso, o presente estudo mostra-se relevante, até mesmo para possibilitar que sejam pensadas em novas estratégias visando à prevenção dos desfechos negativos e à garantia do bem-estar materno e fetal. Vale ressaltar que, em um contexto de reemergência do vírus da dengue, inclusive no Brasil, este planejamento faz-se especialmente necessário.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação entre a infecção por dengue em gestantes e os desfechos materno-fetais, com enfoque nas complicações obstétricas e sua importância clínica, além dos resultados neonatais, em comparação com gestantes não infectadas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os fatores de risco associados à infecção por dengue em gestantes, incluindo características demográficas, exposição ao mosquito vetor e história médica pregressa
- Analisar os desfechos obstétricos em gestantes infectadas por dengue, incluindo complicações durante a gestação, óbito materno, trombocitopenia e hemorragia pós parto e abortamento.
- Avaliar os desfechos neonatais em bebês nascidos de mães infectadas por dengue, incluindo prematuridade, baixo peso ao nascer, natimortos e complicações neonatais.
- Fornecer recomendações baseadas em evidências para a prevenção, diagnóstico e manejo da dengue em gestantes, com o objetivo de proteger a saúde materno-fetal e reduzir a carga da doença em áreas endêmicas.

4 MÉTODO

Foram feitas quatro buscas concomitantes. A primeira delas, executada a partir do PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), usou, como palavras-chave, “dengue pregnancy” e obteve 188 resultados, nos dias 08, 09 e 10 de abril de 2024. A segunda e a terceira foram realizadas na base de dados LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/>), tendo como referência as palavras-chave “dengue

gravidez”, a princípio, e “dengue embarazo”, a posteriori. Nelas, foram encontrados 18 e 21 artigos, respectivamente, em 10 de abril de 2024. A quarta busca, por fim, foi feita no Scielo (<https://www.scielo.br/>), com as palavras-chave “dengue gravidez”, obtendo apenas 1 artigo como resultado, também em 10 de abril de 2024. Estas quatro buscas utilizaram como filtro artigos publicados entre 2020 e 2024.

A exclusão dos artigos que não seriam contemplados no trabalho foi realizada, inicialmente, com base no título e no resumo. Para este fim, os trabalhos obtidos nas quatro pesquisas foram igualmente divididos entre as duas pesquisadoras principais. Os critérios de inclusão foram: textos que abordavam grávidas e dengue (ainda que não de forma exclusiva), atendendo à pergunta do trabalho (como se comporta a dengue em mulheres grávidas e qual é o desfecho dessa infecção), artigos escritos em inglês, português ou espanhol e estudos de mulheres em qualquer idade gestacional. Os critérios de exclusão envolveram: artigos que não respondiam à pergunta do trabalho, análise apenas da soroprevalência da dengue na gestação (estudo epidemiológico), estudos realizados em ratos, enfoque somente no manejo clínico da infecção em gestantes (sem a abordagem da repercussão infecciosa em si), foco apenas na transmissão vertical ou na repercussão neonatal e análise só de marcadores sorológicos ou da vacinação em gestantes. Diante disso, dos 188 artigos alcançados na busca no PubMed, 152 foram excluídos, a priori, e 36 foram incluídos. Nas buscas realizadas no LILACS, os 18 artigos encontrados com as palavras-chave “dengue gravidez” também estavam incluídos nos 21 resultados obtidos com “dengue embarazo”, de modo que, desses 21, 16 foram excluídos e 5 foram incluídos. O único artigo obtido no Scielo foi excluído.

Partiu-se, então, para a exclusão pelo texto completo. Com isso, dos 35 artigos inicialmente incluídos na busca pelo PubMed, 8 foram excluídos por serem pagos e um por não atender os objetivos do trabalho. Chegou-se, então, ao resultado de 27 artigos incluídos por esta base de dados. Os 5 textos incluídos a partir da busca no LILACS foram mantidos, por outro lado. Desse modo, obteve-se, ao final, 32 artigos para um estudo mais detalhado.

Estes 32 artigos foram, por fim, novamente divididos entre as duas pesquisadoras principais para que fossem analisados, com a descrição das informações mais relevantes em uma tabela de fichamento. Tais dados foram subdivididos em: identificação do artigo (DOI, ano, local e tipo de artigo); população estudada (número de pacientes, idade predominante, cor, trimestre da gestação, comorbidades e co-infecção), quadro clínico e laboratorial e desfechos (desfecho materno, desfecho fetal e tratamento em gestantes).

5 RESULTADO

Dos 32 artigos incluídos no trabalho, 6 foram publicados no ano de 2020, 6 em 2021, 8 em 2022, 10 em 2023 e 2 em 2024.

Em relação ao local de origem, houve predomínio de artigos da Índia, com 9 ao todo. Ademais, foram encontrados 7 artigos multicêntricos, sendo que dois deles especificaram as localidades: um utilizou dados de Ásia, América Latina e África, enquanto o outro se referiu apenas ao sudoeste da Ásia (Brunei, Mianmar, Camboja, Timor-Leste, Indonésia, Laos, Malásia, Filipinas, Singapura, Tailândia e Vietname). Houve, ainda, 4 artigos brasileiros, sendo que três deles detalham os estados de origem: Paraná, Recife e Ceará, além de 3 artigos do México e 2 da Indonésia. Por fim, foi achado um artigo de cada um dos seguintes países: Burkina Faso, Peru, Sri Lanka, Nigéria, Austrália e Paquistão, enquanto um artigo não especificou o seu país de origem.

Do ponto de vista do delineamento do estudo, houve predomínio de relatos de caso, com 9 ao todo. Além disso, foram encontradas 8 revisões, 7 estudos retrospectivos, 6 prospectivos, uma meta-análise e um estudo observacional de duas fases (a primeira de corte e a segunda transversal).

O número de pacientes estudadas variou de uma, em 7 dos 9 relatos de casos encontrados, a 2.121.582, em um estudo retrospectivo. 9 artigos não especificaram o número de pacientes envolvidas. Além disso, foi encontrado um artigo com cada uma das seguintes amostras: 3, 4, 41, 57, 62, 91, 136, 181, 216, 424, 780, 1.006, 27.605, 39.632 e 94.832. Vale dizer que nem todas as pacientes incluídas nos artigos foram, de fato, diagnosticadas com dengue, já que isto variou de acordo com o delineamento do estudo.

No que tange à idade, notou-se predomínio de mulheres entre 20 e 39 anos, o que coincide com o período fértil. A título de exemplo, o estudo retrospectivo brasileiro que estudou 2.121.582 mulheres definiu que 70,3% dos casos de dengue se concentravam entre 20 e 39 anos. [17] 6 artigos delinearão as médias de idade, sendo estas: 24,5 com desvio padrão (DP) de 0,71 (variação de 18 a 37 anos); 26 na fase 1 (variação de 18 a 35 anos) e 27,4 anos na fase 2 (com a mesma variação); 26,5 anos, com DP de 3,6; 27,1 com DP de 6,23 (variação de 16 a 49 anos); 28,6 com DP de 2,88 (variação de 18 a 37 anos); 29 (variação de 15 a 49 anos). Em relação à variação de desfechos de acordo com a faixa etária, apenas 2 estudos conseguiram estabelecer uma relação: um deles encontrou que todas as faixas etárias aumentam o risco de hospitalização, comparando com o período entre 10 e 19 anos. Este estudo utilizou uma amostra de 16% de mulheres grávidas e 19,8% de não grávidas entre 10 e 19 anos; 48,6% grávidas e 26,7% não grávidas, de 20 a 29 anos; 27% grávidas e 27,7% não grávidas, de 30 a 39 anos; 8,4% grávidas e 25,8% não grávidas, entre 40 e 49 anos. [18] O outro estudo encontrou maior risco de efeitos adversos entre 26 e 35 anos, tendo se baseado em uma amostra com 42,28% das pacientes entre 16 e

25 anos; 47,74% de 26 a 35 anos; e 9,98% de 36 a 49 anos. [19] 10 estudos não especificaram as idades das pacientes estudadas.

Apenas 4 dos 32 artigos incluídos detalharam a cor das pacientes. No estudo de coorte retrospectivo que incluiu 27.605 pacientes com dengue confirmada, sendo 949 (3,49%) grávidas e 26.656 não gestantes, 20.082 (72,3%) eram brancas, sendo 689 (72,6%) grávidas e 19.393 (72,8%) não grávidas, ou seja, não houve diferença significativa entre os grupos, em termos de cor. Outras 6.307 eram pretas, das quais 216 (22,8%) estavam grávidas e 6091 (22,9%) não estavam. [17] O estudo prospectivo realizado em Recife, no Brasil, analisou amostras de sangue de 780 mulheres que deram entrada na maternidade com 27 semanas ou mais de gestação, tendo 15 anos ou mais e na vigência de alguma complicação obstétrica. Destas pacientes estudadas, 480 (61,7%) eram de raça misturada, 157 (20,2%) eram brancas, 141 (18,1%) eram pretas, e 2 não especificaram. [20] O estudo retrospectivo brasileiro realizado com 2.121.582 mulheres em idade fértil dividiu-se entre: 26,9% de mulheres brancas, 3,9% pretas, 0,9% amarelas, 33,5% marrons, 0,3% indígenas, 23,5% de raça ignorada e 11% omissas no sistema. Ainda conforme este mesmo estudo, 32,2% dos casos de dengue ocorreram em brancos e 43,3% em pardos. [17] Ademais, o estudo prospectivo realizado com 1006 mulheres nigerianas definiu que eram todas da raça preta [17].

Em termos de idade gestacional, há um claro predomínio de pacientes no 3º trimestre da gravidez. Em um estudo prospectivo realizado na Índia, por exemplo, a média foi de 31,89 semanas, com desvio padrão de 7,31, sendo: 2 gestantes no 1º trimestre (4,5%); 5 no 2º trimestre (11,4%) e 37 no 3º trimestre (84,1%) [22]. Dois artigos identificaram maior risco de desfechos ruins no 3º trimestre de gestação - em um deles, o índice correspondeu a 34,78% dos casos, seguido pelo 2º tri, com 25,78% [19] Em outro, com distribuição de 4,9% das gestantes no 1º trimestre gestacional, 17,1% no 2º e 78% no 3º, dos 6 óbitos maternos, 1 ocorreu no 1º trimestre e 5 no 3º. [19] Entretanto, 12 artigos não especificaram a idade gestacional das pacientes estudadas. Vale dizer, também, que, em um dos estudos, houve predomínio de mulheres não grávidas (51%), uma vez que o critério de inclusão era estar em idade fértil e ter sido notificada com dengue [17]. Ademais, um dos relatos de caso abordou uma mulher no 8º dia pós-natal, com hepatite fulminante induzida por dengue. [23]

Apenas 5 dos 32 artigos detalharam as comorbidades das mulheres incluídas. Em um deles, 5,3% grávidas e 4,8% das não grávidas tinham pelo menos uma comorbidade. Diabetes Mellitus estava presente em 1,7% das grávidas e 1,1% das não grávidas; as doenças hematológicas, em 0,6% grávidas e 0,4% não grávidas; as doenças hepáticas, em 0,2% grávidas e 0,5% não grávidas. Ademais, 0,3% de ambos os grupos tinham doença renal crônica, 2,6% das gestantes e 3% das não gestantes tinham hipertensão, 0,3% das grávidas e 0,5% das não grávidas tinham doenças ácido-pépticas; e 0,4% das

grávidas e 0,5% das não grávidas tinham doenças autoimunes. Este mesmo estudo averiguou que diabetes mellitus aumentou o risco de hospitalização. [18] Em outro estudo, das 216 gestantes com febre incluídas, 12 (27,2%) tinham anemia, 10 (22,7%) tinham hipotireoidismo, 2 (4,5%) tinham hipertensão, e 2 (4,5%) tinham diabetes mellitus. [22] Em relação aos relatos de caso, apenas um deles detalhou as comorbidades prévias da paciente: diabetes mellitus gestacional. [24]

No que se refere à co-infecção por outros agentes, no estudo prospectivo realizado em Recife, das 780 pacientes estudadas, 16,6% tinham infecção recente ou ativa por arbovírus, sendo 2,3% (3) com infecção ativa/ recente por dengue, 41,5% (54) com infecção por ZIKV, 53,1% (69) por CHIKV e 3,1% (4) com infecção dupla ativa/ recente (CHIKV e ZIKV). [20]. Já um estudo prospectivo realizado no México revelou 11 co-infecções com DENV e CHIKV, 3 com DENV e ZIKV, 2 com ZIKV e CHIKV e 2 com DENV, ZIKV e CHIKV. [25] Já um dos estudos de revisão relatou uma co-infecção por dengue e malária [26], enquanto um relato de caso realizado em Fortaleza descreveu uma co-infecção por dengue e chikungunya [27]. Já um estudo prospectivo nigeriano encontrou co-infecções significativas por ZIKV, DENV e CHIKV, compreendendo a 24,5% de todas as infecções IgM positivas. Entre as coinfeções, 67,3% incluíam CHIKV e DENV e 18,4% ZIKV e CHIKV. [21]

Do ponto de vista clínico, o sintoma mais comum foi febre, citada em 19 estudos, com variação de duração de 2 dias a 2 meses. De acordo com um estudo prospectivo indiano, a mediana foi de 37,7°C, e a febre se fez presente em 100% dos pacientes incluídos [22]. Outros sinais e sintomas bastante comuns foram: cefaleia (citada em 11 estudos), mialgia (averiguada em 10 artigos, sendo estimada uma prevalência de 90,9% [22] no estudo indiano), artralgia (9, com prevalência de 88,6% [22]), vômito (6, com prevalência de 47,5% [22]), dor retro-orbitária (5), exantema (erupção cutânea) (5), icterícia (3, com prevalência estimada de 2,3% [22]), hipertensão (3, considerando pressão arterial maior ou igual a 140x100mmHg), taquicardia (3, considerando frequência cardíaca maior do que 100bpm), astenia (2), dispneia (2, com prevalência de 6,8% [22]), dor abdominal (3), petéquias (2), ascite e frêmito líquido (2), edema e aumento de peso (2), conjuntivite (1), rash (1), hipotensão (1, considerando pressão arterial menor ou igual a 90x60mmHg), esplenomegalia (1), dor torácica (1) e sangramento gengival (1). No que tange ao sistema sensorial, a prevalência estimada de alteração comportamental foi de 9,1% [22], sendo que 2 estudos relataram convulsão (com prevalência estimada de 2,3% [22]), e um artigo relatou cada um dos seguintes quadros: encefalopatia e perda de consciência (prevalência também de 2,3% [22]). Houve, ainda, relatos de gestantes assintomáticas em 2 estudos e de uma gestante com contrações uterinas.

Do ponto de vista laboratorial, a alteração mais prevalente foi a plaquetopenia, descrita em 10 artigos. Ademais, 4 relataram aumento de TGO e TGP, denotando alterações da função hepática, 2

descreveram leucopenia, 2 relataram leucocitose e 2 referenciaram anemia (aqui considerando hemoglobina abaixo de 10mg/dL). Um estudo abordou aumento de bilirrubinas e, outro, aumento de LDH. De acordo com um estudo retrospectivo indiano, as pacientes com dengue no final da gestação tiveram menor contagem de plaquetas ($92.564,10 \pm 388$ vs $110.777,78 \pm 340$) (valor de $p = 0,435$). A TGO e a TGP também foram maiores em pacientes com dengue no final da gravidez ($149,03/156,77$), com diferença significativa para TGP (valor de $p = 0,048$) [28]

Em relação aos desfechos maternos, a ocorrência de trombocitopenia foi muito frequente e citada em 12 dos 32 artigos, com uma prevalência que variou de 29,3% a 96,5% das pacientes, a depender do trabalho avaliado [29, 30]. Também tendo sido citada em 12 artigos diferentes, a evolução para óbito foi um desfecho muito significativo e preocupante, que atingiu de 0,2% das grávidas em um estudo retrospectivo do SINAN com 2.121.582 mulheres em idade fértil até 15,9% em um estudo prospectivo indiano com 216 gestantes com febre, das quais 44 foram positivas para dengue [22]. No entanto, um estudo colocou esse desfecho como incomum, estando mais relacionado ao atraso no diagnóstico, atenção médica insuficiente ou consequências, incluindo falência de órgãos ou sangramento significativo [14]. De igual frequência nas pesquisas, o abortamento espontâneo foi repetidas vezes citado e relacionado principalmente com idades gestacionais mais precoces, exemplificado por um artigo retrospectivo indiano, em que a prevalência atingiu 71,4% nas gestantes com dengue antes das 12 semanas de idade gestacional. [28]

Ainda nesse contexto, a hemorragia pós-parto foi encontrada em 10 artigos com uma oscilação de 2,5% a 25% dos casos; na sequência, a necessidade de parto cesárea foi relatada em 8 trabalhos, alguns deles no contexto emergencial. Em seguida, as formas graves de dengue foram abordadas em 7 pesquisas, mostrando que gestantes têm um maior risco quando comparadas às não gestantes [18], maior relação com 3º trimestre e com DENV 4 [31]. Outros desfechos menos comuns foram: pré eclâmpsia (citada em 5 trabalhos), descolamento prematuro de placenta (4), dengue com sinais de alarme (averiguada em 4 artigos e tendo maior impacto no início da gestação [28]), febre hemorrágica da dengue (3), dengue com complicações (1), internação em UTI (3), choque (3), insuficiência hepática fulminante (2), insuficiência renal aguda (2), síndrome do desconforto respiratório agudo (3), hemorragia vaginal (2), convulsão tônico clônica generalizada (2), parto com distócia (2), síndrome HELLP (1), diabetes mellitus gestacional (1), CIVD (1), ameaça de abortamento (1), complicações (1), encefalopatia (1), hipertensão induzida pela gravidez (1), sepse grave pós parto (1) e síndrome hemofagocítica (1).

Do ponto de vista dos desfechos fetais, vale ressaltar que apenas 20 artigos trouxeram informações a respeito. Dentre eles, a prematuridade foi citada 12 vezes e mostra-se como o resultado

mais comum, variando de 5,1% dos casos, quando o vírus é adquirido após as 24 semanas de idade gestacional, até 42,3% em um estudo retrospectivo indiano [30]. Nesse contexto, natimortos também foi outra repercussão frequente, tendo sido abordada em 11 pesquisas diferentes, com prevalência de 10,3% após 24 semanas de gestação [28]. Esses dados foram seguidos pelas mortes neonatais, que foram detalhadas em 7 artigos, com ocorrência máxima de 16,7% em um artigo do Paquistão de 2022; e pelo baixo peso ao nascer, que foi descrito em 8 estudos diferentes, com prevalência de 29,5% [22]. Ainda, oligoâmnio foi outro achado frequente, que foi evidenciado em 5 trabalhos diferentes e mostrou-se mais relevante quando a infecção pela dengue ocorre antes de 24 semanas quando comparada a infecção posterior (66,7% x 17,9%) [28]. No que tange a taxa de transmissão, essa foi discutida em 5 artigos, com dados que convergem para maior incidência quando o vírus é adquirido no terceiro trimestre, principalmente 15 dias antes do parto. Por fim, manifestações menos prevalentes foram: restrição de crescimento fetal (citada em 4 artigos, com 55,6% dos casos antes de 24 semanas [28]), necessidade de internação em UTI (2 trabalhos), necessidade de ventilação mecânica (1), asfixia (1), encefalite (1), mal estado geral ao nascer (1), infecção neonatal grave (1) e distúrbios do neurodesenvolvimento (2). Malformações congênitas não estão associadas de forma consistente, só foram relatadas em um estudo pequeno.

Por fim, a respeito do tratamento realizado nas gestantes infectadas pelo vírus da dengue, apenas 12 artigos salientaram o que foi realizado. Vale destacar que dentre esses, a maioria tratava-se de relatos de caso, somando 8, seguidos por 3 revisões e 1 estudo prospectivo. Nesse contexto, medidas de suporte como terapia de reposição de fluidos, uso de analgésicos como Paracetamol e observação cuidadosa foram as medidas mais adotadas, sendo descritas em 8 trabalhos diferentes, acompanhadas pela transfusão de concentrado de plaquetas, que foi detalhada em 7 artigos. Nesse cenário, também foram utilizadas transfusão de sangue, plasma fresco congelado e crioprecipitado, 4, 2 e 1 vez, respectivamente. Corticóide foi abordado em 7 textos, com seu uso variando entre metilprednisolona, prednisolona e dexametasona; uso de antibiótico foi citado duas vezes. Para casos específicos, foram necessárias medidas como balão pós parto para controle de sangramento, sulfato de Mg para prevenção de eclâmpsia, Nifedipino e Hidralazina para controle de pressão arterial, e a associação de benzodiazepínico, sulfato e Nifedipino para convulsão. Finalmente, ácido ursodesoxicólico e vitamina B12 foram citados em apenas 1 artigo, já internação em UTI foi necessária 4 vezes.

6 DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos nessa pesquisa, nota-se que há uma preocupação crescente em relação ao comportamento da infecção por dengue nas mulheres grávidas, o que é evidente pela quantidade de artigos encontrados. [4]

No que se refere ao público englobado pelos artigos estudados, não é possível estabelecer uma relação entre a cor e a idade das pacientes com o maior perfil de acometimento ou com os piores desfechos diante da infecção por dengue, uma vez que poucos trabalhos incluíram estes dados. As co-infecções, principalmente por zika vírus e chikungunya, parecem ser relativamente comuns, no contexto do acometimento por dengue, mas também é difícil de estabelecer uma conclusão, tendo em vista a escassez de dados.

No que tange às comorbidades prévias, pressupõe-se que mulheres grávidas com problemas de saúde subjacentes, como diabetes, hipertensão ou doenças imunológicas, tenham maior probabilidade de desenvolver dengue grave. [32] No entanto, como poucos artigos detalham as comorbidades do público incluído, esta análise não permite chegar à nenhuma conclusão a este respeito.

No que se refere à apresentação clínica, sabe-se que a própria gravidez pode dificultar o diagnóstico de dengue, porque a infecção pode se sobrepor ou mesmo compensar as alterações fisiológicas da gestação. [18] Ademais, por mais que alguns estudos tenham citado febre, cefaleia, mialgia e artralgia, na apresentação clínica das gestantes, sabe-se que o quadro clínico característico da dengue é menos evidente nas mulheres grávidas do que no restante da população. [18] Nesse sentido, vale ressaltar que nenhum dos 32 artigos analisados citou a prova do laço positiva.

Do ponto de vista laboratorial, a plaquetopenia é mais comum em mulheres grávidas do que nos demais setores da população, tendo sido descrita em diversos artigos analisados. Outra alteração bastante prevalente é o aumento das enzimas hepáticas (TGO e TGP). Nesse sentido, a diferenciação da infecção por dengue para a síndrome HELLP pode ser bastante desafiadora, uma vez que esta se caracteriza por hemólise, enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia, podendo coincidir com a apresentação clínica da dengue. [23]

Pode haver evolução para hemorragia pós-parto, formas graves da dengue ou mesmo óbito materno, como ficou evidente em muitos dos artigos contemplados. A morte em geral se dá por conta da ativação de sistema imune, com conseguinte liberação de citocinas/ quimiocinas, autofagia de células endoteliais e apoptose de células T. Isto ocasiona o extravasamento de plasma, a contração de volume intravascular e a perda de líquido para o terceiro espaço. Assim, pode evoluir para depleção de volume intravascular, choque, hipoperfusão orgânica e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. [23]

A este respeito, os desfechos maternos parecem ser piores no 3º trimestre da gestação, uma vez que 2 dos estudos analisados relataram maior evolução para óbito nesse período. Vale dizer, nesse contexto, que o diagnóstico pode ser ainda mais difícil em fases avançadas da gravidez, por conta do aumento do volume plasmático em aproximadamente 40% no final do 3º trimestre, com anemia dilucional resultante, o que mascara a hemoconcentração característica da dengue [33] e pode subestimar a carga infecciosa [29]. Ademais, a própria gravidez envolve redução da resposta inflamatória, com mudanças imunológicas, para melhorar a tolerância fetal e, desse modo, pode aumentar o risco de complicações infecciosas [34].

Em termos de repercussões fetais, alguns estudos detectaram relação entre a infecção por dengue e o aumento do risco de abortamentos e natimortos, mas não se sabe se a perda fetal é secundária à hipertermia ou à ação do vírus DENV em si. Nota-se, também, que vários artigos relataram associação com restrição de crescimento fetal, prematuridade e baixo peso. Assim, por mais que não haja consenso a este respeito, até maiores esclarecimentos, é interessante monitorar adequadamente o crescimento fetal, prestando especial atenção para baixo peso e prematuridade. [26] Por outro lado, parece não haver relação entre a ação de DENV e malformações fetais.

Em relação à via de parto, não existe uma preferencial. Todavia, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG, na sigla em inglês), recomenda que seja feita uma transfusão de plaquetas para mantê-las acima de 50.000 antes de cirurgias de grande porte (como cesariana) e acima de 70.000 para anestesia peridural e espinal. Isto se dá para diminuir o risco de hemorragia pós-parto. [33]

É essencial atentar-se para sintomas a princípio benignos, como febre, e de fato investigar dengue mesmo em gestantes assintomáticas ou oligossintomáticas, especialmente em áreas endêmicas [23]. Além disso, é interessante que sejam criadas maternidades sentinela para monitorar a transmissão vertical e os potenciais resultados adversos materno-fetais da infecção por DENV, a partir da triagem clínica e laboratorial [20], uma vez que ainda não há consenso a este respeito.

7 CONCLUSÃO

A dengue em gestantes representa uma preocupação significativa devido aos riscos potenciais tanto para a mãe quanto para o feto. A infecção pelo vírus da dengue durante a gravidez pode levar a complicações graves, incluindo trombocitopenia, hemorragias graves e até mesmo morte materna. Além disso, também há relação com impactos adversos sobre o desenvolvimento fetal, como prematuridade, oligoâmnio e morte fetal. A complexidade da dengue em gestantes é ampliada pela

dificuldade no diagnóstico diferencial dos sintomas, que muitas vezes podem ser disfarçados pelas alterações fisiológicas gravídicas.

Nesse sentido, é interessante que seja estabelecida uma diretriz nacional para o manejo da dengue em mulheres grávidas, visto que muitos profissionais de saúde não estão familiarizados com as complicações potenciais associadas. O manejo ideal envolve diagnóstico precoce, realização de testes sorológicos apropriados, monitoramento cuidadoso do estado de fluidos e hemodinâmico, e prevenção da evolução para formas mais graves da doença. Além disso, é crucial implementar medidas preventivas robustas, como o controle eficaz do mosquito *Ae. aegypti* e programas educativos direcionados às gestantes em áreas endêmicas.

Esta revisão sistemática destaca-se por ter reunido artigos de diferentes nacionalidades e delineamentos clínicos, permitindo um maior aprofundamento nas repercussões materno-fetais da dengue, as quais ainda não estão completamente elucidadas. Entretanto, ela apresenta algumas limitações, uma vez que nem todas as mulheres incluídas nos artigos analisadas de fato tinham dengue ou estavam gestantes, já que isto variou de acordo com os objetivos e as metodologias dos trabalhos. Ademais, alguns estudos foram realizados somente em hospitais, podendo ter superestimado as complicações decorrentes da infecção, enquanto outros foram afetados pela omissão de dados das fichas de notificação enviadas ao SINAN, diante da suspeita de infecção por DENV.

Em suma, enfrentar os desafios impostos pela dengue em gestantes requer uma abordagem multidisciplinar e colaborativa entre profissionais de saúde, pesquisadores e autoridades de saúde pública. Dessa forma, a pesquisa contínua é crucial para expandir e aprofundar o conhecimento sobre os efeitos da infecção por dengue na gravidez e para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e manejo clínico, sendo necessários mais estudos para elucidar questões ainda não totalmente esclarecidas por essa revisão.

REFERÊNCIAS

- Salles TS, da Encarnação Sá-Guimarães T, de Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, de Meneses MDF, de Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & Vectors* [Internet]. 2018 Apr 24;11(1). Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2830-8>
- GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 6a edição. Brasília DF 2023 VOLUME 2 MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet], págs. 728-757. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6ed.pdf.
- Ilic I, Ilic M. Global Patterns of Trends in Incidence and Mortality of Dengue, 1990– 2019: An Analysis Based on the Global Burden of Disease Study. *Medicina- lithuania* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Mar 31];60(3):425–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10972128/>
- World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. World Health Organization. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Dengue - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>
- Painel de Monitoramento das Arboviroses [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>
- Figueiredo LTM. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 1999 Mar 30 [cited 2022 Feb 8];32(1):15–20. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7749/9287>
- Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Research*. 2023 Jan;324:199018
- Akter R, Faria Tasneem, Das S, Mahfuza Afroz Soma, Ilias Georgakopoulos- Soares, Rifat Tasnim Juhi, et al. Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Frontiers in Immunology*. 2024 Feb 29;15.
- Dengue [Internet]. www.ioc.fiocruz.br. Available from: <https://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/oportunista.html>
- Ciclo de vida del mosquito [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/spanish/MosquitoLifeCycle-sp.pdf>
- Vacina de dose única do Butantan contra dengue é segura e eficaz e seguirá para aval da Anvisa [Internet]. *Jornal da USP*. 2024. Available from: <https://jornal.usp.br/ciencias/vacina-de-dose-unica-do-butantan-contra-dengue-e-segura-e-eficaz-e-seguira-para-aval-da-anvisa/>
- Chegam ao Brasil as primeiras doses da vacina contra a dengue. Confirma cursos do Campus Virtual referentes ao tema [Internet]. Campus Virtual Fiocruz. [cited 2024 Mar 28]. Available from: <https://campusvirtual.fiocruz.br/portal/?q=noticia/76475>
- Ahuja S, Gharde PM, Ahuja S, Gharde PM. A Narrative Review of Maternal and Perinatal Outcomes of Dengue in Pregnancy. *Cureus* [Internet]. 2023 Nov 11 [cited 2024 Jan 5];15(11). Available from: <https://www.cureus.com/articles/174221-a-narrative-review-of-maternal-and-perinatal-outcomes-of->

dengue-in- pregnancy?score_article=true#

Rathore SS, Oberoi S, Hilliard J, Raja R, Ahmed NK, Vishwakarma Y, et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. *Tropical Medicine & International Health*. 2022 Jun 11;27(7):619–29.

Sagili H, Krishna RS, Dhodapkar R, Keepanasseril A. Maternal & perinatal outcome of fever in pregnancy in the context of dengue - A retrospective observational study. *Indian Journal of Medical Research [Internet]*. 2022 Oct 1;156(4&5):619. Available from: https://journals.lww.com/ijmr/Fulltext/2022/10000/Maternal_perinatal_outcome_of_fever_in_pregnancy.9.aspx

Barbosa A, Tiago Ricardo Moreira, Mayumi Duarte Wakimoto, Sylvia, Minardi R, Dias G. Data quality and arbovirus infection associated factors in pregnant and non- pregnant women of childbearing age in Brazil: A surveillance database analysis. *One health*. 2021 Jun 1;12:100244–4.

Martin BM, Evans AA, de Carvalho DS, Shimakura SE. Clinical outcomes of dengue virus infection in pregnant and non-pregnant women of reproductive age: a retrospective cohort study from 2016 to 2019 in Paraná, Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2022 Jan 4;22(1).

Tougma SA, Zoungrana/Yaméogo WN, Dahourou DL, Salou/Kagoné IA, Compaoré TR, Kaboré A, et al. Dengue virus infection and pregnancy outcomes during the 2017 outbreak in Ouagadougou, Burkina Faso: A retrospective cohort study. *Ansari AA, editor. PLOS ONE*. 2020 Sep 4;15(9):e0238431.

Jacques, Katz L, Sena, Beatriz A, Silva YL, Diniz G, et al. High Incidence of Zika or Chikungunya Infection among Pregnant Women Hospitalized Due to Obstetrical Complications in Northeastern Brazil—Implications for Laboratory Screening in Arbovirus Endemic Area. *Viruses*. 2021 Apr 23;13(5):744–4.

Ogwuche J, Chang CA, Ige O, Sagay AS, Chaplin B, Kahansim ML, et al. Arbovirus surveillance in pregnant women in north-central Nigeria, 2019-2022. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology [Internet]*. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 2];169:105616. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37944259/>

Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Jan 2;304(1):91–100.

Tayade S, Madaan S, Kumar S, Talwar D, Chadha A. Tropical Infections Induced Fulminant Hepatitis in Peripartum Managed Successfully: Tales of Fate. *Cureus [Internet]*. 14(2):e22223. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8928236/>

Mayurathan P, Mayurathan P. Dengue Hemorrhagic Fever Causing Postpartum Hemorrhage and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Young Woman: A Case Report. *Cureus [Internet]*. 2024 Feb 8 [cited 2024 Feb 28];16(2). Available from: <https://www.cureus.com/articles/228518-dengue->

hemorrhagic-fever-causing-postpartum-hemorrhage-and-hemophagocytic-lymphohistiocytosis-in-a-young-woman-a-case-report#

Brar R, Sikka P, Suri V, Singh MP, Suri V, Mohindra R, et al. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Jan 2;304(1):91–100.

Zhao H, Dai Y, Zhou YH. Overview of infection causing hepatitis other than non-A to E hepatitis virus during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020 Oct;68:89–102.

Viana TS, Barreto FK de A. Codeteção de dengue e chikungunya durante a gestação: relato de caso. *Journal of Health & Biological Sciences [Internet]*. 2023 Aug 17 [cited 2024 Apr 26];11(1):1–4. Available from: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/4842>

Sinha R, Datta MR. Dengue in Early Pregnancy: A Neglected Problem? *Cureus [Internet]*. 2023 May 8 [cited 2023 Nov 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10247336/pdf/cureus-0015-00000038740.pdf>

Mulyana RS, Pangkahila ES, Pemayun TGA. Maternal and Neonatal Outcomes during Dengue Infection Outbreak at a Tertiary National Hospital in Endemic Area of Indonesia. *Korean Journal of Family Medicine [Internet]*. 2020 May 20 [cited 2022 May 23];41(3):161–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272366/#:~:text=Severe%20dengue%20infection%20has%20been>

Sinha R, Datta MR, Singh V. A study on maternal and foetal prognosis and predictive factors for adverse outcome in pregnant patients with dengue in an endemic state of India. *Journal of Family Medicine and Primary Care [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2023 Mar 12];11(3):912–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35495816/>

Annan E, Nguyen USDT, Jesús Treviño, Fairós W, Mangla S, Ashok Kumar Pathak, et al. Moderation effects of serotype on dengue severity across pregnancy status in Mexico. *BMC infectious diseases [Internet]*. 2023 Mar 10 [cited 2024 Apr 28];23(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10247336/>

Ahuja S, Gharde PM, Ahuja S, Gharde PM. A Narrative Review of Maternal and Perinatal Outcomes of Dengue in Pregnancy. *Cureus [Internet]*. 2023 Nov 11 [cited 2024 Jan 5];15(11). Available from: https://www.cureus.com/articles/174221-a-narrative-review-of-maternal-and-perinatal-outcomes-of-dengue-in-pregnancy?score_article=true#

Saroyo YB, Sungkar A, Irwinda R, Surya R. Case Series of Dengue Fever in Peripartum Period: Maternal and Foetal Outcome. *Infectious Disease Reports [Internet]*. 2020 Nov 2 [cited 2022 Oct 22];12(3):51–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7768497/>

Romero Guzmán I, Amador Ahumada C, Padilla Choperena C, Benitez Cheij L. Riesgos maternos, reproductivos y perinatales de las enfermedades tropicales: Dengue. *Revista avances en salud*. 2020 May 22;4(1):41–9.

Chong V, Zi J, Valliammai Jayanthi Thirunavuk Arasoo. Dengue in Pregnancy: A Southeast Asian Perspective. 2023 Jan 27;8(2):86–6.

Maurice A de S, Ervin E, Chu A. Ebola, Dengue, Chikungunya, and Zika Infections in Neonates and Infants. *Clinics in Perinatology* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Feb 15];48(2):311–29. Available from: [https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108\(21\)00019-1/abstract](https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108(21)00019-1/abstract)
Arbovirus en Uruguay, un problema potencial Revisión desde una óptica perinatal. *REVISTA MEDICA DEL URUGUAY*. 2021 Feb 1;37(1).

Butantan. Butantan e NIH: parceria entre instituições públicas do Brasil e dos EUA resultou em vacina da dengue eficaz e acessível [Internet]. *Butantan.gov*. 2024 [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-nih-parceria-entre-instituicoes-publicas-do-brasil-e-dos-eua-resultou-em-vacina-da-dengue-eficaz-e-acessivel>

Kallás EG, Monica A.T. Cintra, Moreira JA, Patiño EG, Patricia Emilia Braga, Juliana C.V. Tenório, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 1;390(5):397–408.

SBMT. OMS passa a recomendar vacina da dengue da Takeda; entenda a diferença do outro imunizante [Internet]. *SBMT*. 2023 [cited 2024 Mar 28]. Available from: <https://sbmt.org.br/oms-passa-a-recomendar-vacina-da-dengue-da-takeda-entenda-a-diferenca-do-outro-imunizante/>