

# Arboviroses e gravidez – zika, dengue, chikungunya e febre amarela

---

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia – nº 73 – 2018



## DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**  
Presidente

**Corintio Mariani Neto**  
Diretor Administrativo/Financeiro

**Marcos Felipe Silva de Sá**  
Diretor Científico

**Juvenal Barreto B. de Andrade**  
Diretor de Defesa e Valorização  
Profissional

**Alex Bortotto Garcia**  
*Vice-Presidente*  
Região Centro-Oeste

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**  
*Vice-Presidente*  
Região Nordeste

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**  
*Vice-Presidente*  
Região Norte

**Agnaldo Lopes da Silva Filho**  
*Vice-Presidente*  
Região Sudeste

**Maria Celeste Osório Wender**  
*Vice-Presidente*  
Região Sul



## COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM DOENÇAS INFECTO-CONTAGIOSAS – 2016 / 2019

### **Presidente**

José Eleutério Junior

### **Vice-Presidente**

Paulo César Giraldo

### **Secretária**

Ana Katherine da Silveira Gonçalves

### **Membros**

Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho

Geraldo Duarte

Iara Moreno Linhares

Maria Luiza Bezerra Menezes

Mario Cezar Pires

Mauro Romero Leal Passos

Newton Sérgio de Carvalho

Plínio Trabasso

Regis Kreitchmann

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

Rose Luce Gomes do Amaral

Victor Hugo de Melo

# Arboviroses e gravidez - zika, dengue, chikungunya e febre amarela

Artur Timerman<sup>1</sup>

## Descritores

Arboviroses; Gravidez; Dengue; Zika; Chikungunya; Febre amarela

### Como citar?

Timerman A. Arboviroses e gravidez - zika, dengue, chikungunya e febre amarela. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 73/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infecto-contagiosas).

## Introdução

As manifestações clínicas das infecções neonatais são variáveis conforme o seu agente virótico causador, assim como também da idade gestacional na qual se deu a exposição. Como conceito geral, o risco de infecção é tanto maior quando mais precoce for a exposição durante o ciclo gravídico; muitas vezes, essa infecção acaba por acarretar síndrome de más-formações congênitas. Neste capítulo, abordam-se as possíveis repercussões na mulher grávida que se infecta por alguns vírus transmitidos por artrópodes (arbovírus): dengue, zika, chikungunya e febre amarela. Os vírus da dengue, zika e febre amarela são arbovírus da família *Flaviviridae*; são mantidos na natureza por intermédio de sua multiplicação em mosquitos hematófagos. O vírus da dengue apresenta quatro sorotipos, sendo doença caracteristicamente urbana, com transmissão basicamente

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Doenças Infecto-contagiosas e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 73, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

por mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente, *A. aegypti*. Desde o início da década de 1980, várias epidemias de grande expressão têm sido relatadas em diferentes pontos do Brasil.<sup>(1)</sup> Com relação ao acometimento no período gravídico, revisões de literatura evidenciam incidência aumentada de natimortalidade, baixo peso ao nascimento, pré-eclâmpsia e partos por via cesariana. Há também relatos de transmissão vertical.<sup>(2)</sup> Antes de 2007, são raros os relatos de casos de infecção humana por ZIKV.<sup>(3)</sup> A partir de então, houve, inicialmente, relato de um grande surto acometendo 74,6% da população da ilha de Yap, na Micronésia.<sup>(4)</sup> No surto iniciado em 2015 no Brasil, foram identificados mais de 1,3 milhão de casos suspeitos de infecção pelo ZIKV em um período de 9 meses.<sup>(5)</sup> Além da transmissão por intermédio da picada do mosquito do gênero *Aedes*, foi também evidenciada possibilidade de transmissão dessa infecção por via sexual.<sup>(6)</sup> Em 2015, pesquisadores brasileiros relataram incremento de 20 vezes na incidência de microcefalia relativamente ao observado nos anos anteriores e conjecturaram acerca da correlação entre tal observação e a vigência da epidemia de ZIKV. Essa tendência levou a Organização Mundial da Saúde a declarar como verdadeira essa presunção e a decretar, em 1º de fevereiro de 2016, a epidemia por ZIKV como “Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)”.<sup>(7)</sup> A maioria dos estudos atinentes à repercussão da infecção pelo vírus da febre amarela (FA) na gestação diz respeito aos efeitos no feto e no recém-nascido consequentes à administração da vacina contra a doença durante a gravidez.

## Etiologia

Os vírus da dengue, zika e febre amarela são arbovírus da família *Flaviviridae*; já o vírus da chikungunya pertence à família

*Togaviridae* (a mesma à qual pertence o vírus da rubéola), do gênero *Alfavírus*. O vírus *chikungunya* foi isolado, pela primeira vez, em 1952, em Tanganika (atual Tanzânia). Desde 2004, tem-se observado expressiva extensão mundial na circulação desse agente infeccioso, sendo relatadas epidemias de grande monta na Ásia e África.<sup>(8)</sup>

## Fisiopatologia das arboviroses na mulher grávida e do acometimento fetal

Há peculiaridades relativas ao acometimento de cada um desses vírus na mulher grávida e em seu feto; os dados relativos à interação do vírus da febre amarela em mulheres grávidas são muito escassos e, por esse motivo, aqui, atem-se às repercussões da infecção pelo vírus vacinal dessa patologia. No que tange a infecções pelos vírus da dengue, na maioria dos casos nos quais a infecção incide na mulher grávida, não há relatos de danos mais sérios à mãe, como também ao feto; os inúmeros relatos de casos não fazem referência a achados clínicos e/o laboratoriais peculiares.<sup>(9)</sup> Em trabalho de revisão sistemática e metanálise mais recentemente publicado,<sup>(10)</sup> Paixão et al. apresentam dados que estimaram o aumento do risco de quatro desfechos clínicos fetais desfavoráveis quando o diagnóstico de infecção pelo vírus da dengue ocorre durante a gravidez:

1. Óbito fetal;
2. Abortamento;
3. Nascimento pré-termo;
4. Baixo peso ao nascer.

Neste estudo, compilaram-se dados relatados de 292 mulheres grávidas expostas ao vírus da dengue durante a gestação. Com relação ao abortamento, o incremento na probabilidade (OR

- odds ratio) foi de 3.51 (95% CI 1,15–10,77,  $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,765$ ) para mulheres grávidas com diagnóstico de dengue durante a gravidez quando comparadas a mulheres com as mesmas características sem diagnóstico de dengue. Esse mesmo grupo de autores publicou, em setembro 2017,<sup>(11)</sup> estudo com análise caso-controle de mulheres que tiveram feto natimorto no Brasil, entre 2016-2012. Das 162.188 mulheres que deram à luz a natimortos, 275 (0,2%) tiveram dengue durante a gestação, ao passo que 1.507 (0,1%) dentre 1.586.105 grávidas que deram à luz a termo tiveram o mesmo diagnóstico durante a gravidez. Dessa forma, evidenciou-se que a ocorrência de casos sintomáticos de dengue durante a gestação, praticamente, dobrou a probabilidade da ocorrência de natimortalidade (mOR 1,9, 95% CI 1,6–2,2). Esse risco aumentado mostrou-se semelhante quando se restringiram as análises aos casos laboratorialmente confirmados de infecção pelo vírus da dengue (1,8, 1,4–2,4). Quando se estabeleceu diagnóstico clínico de dengue em sua forma clínica grave, o risco de óbito fetal acresceu em quase cinco vezes (4,9, 2,3–10,2). Brasil et al<sup>(12)</sup> alertam para a importância de serem utilizadas novas bases de dados para configuração do real impacto da incidência de dengue durante a gestação, levando-se em consideração também o fato da cocirculação de outros arbovírus, em especial, zika, chikungunya e febre amarela e a dificuldade diagnóstica trazida por essa concomitância. Os dados até agora coletados indubitavelmente apontam para efeito da infecção pelo vírus da dengue no período gestacional; sua real magnitude e a importância das infecções sequenciais ou concomitantes por outros arbovírus são temas ainda a serem esclarecidos com mais consubstanciação científica. Já no que se refere às infecções pelo vírus Zika, no tocante especi-

ficamente ao Brasil, Brasil et al.<sup>(13)</sup> publicaram dados relativos ao acompanhamento de coorte de mulheres grávidas com suspeita de infecção pelo ZIKV na cidade do Rio de Janeiro, entre setembro 2015 a maio de 2016. Verificaram que, entre 125 mulheres grávidas nas quais o diagnóstico foi confirmado, 46,4% apresentaram alterações na evolução da gravidez. As infecções agudas foram diagnosticadas entre a 6<sup>a</sup> e 39<sup>a</sup> semana de gestação, sendo que as complicações foram evidenciadas, em 55% dos casos, quando a infecção deu-se no primeiro trimestre; em 52%, quando o diagnóstico foi estabelecido no segundo trimestre; e, em 29% das mulheres infectadas, durante o terceiro trimestre de gestação. Casos de aborto espontâneo responderam por 25% dos casos observados no 1<sup>o</sup> trimestre e em 3% das mulheres com diagnóstico estabelecido no 2<sup>o</sup> trimestre; 2 casos de óbito fetal foram observados entre 34 mulheres grávidas com diagnóstico de infecção pelo ZIKV estabelecido no último trimestre da gravidez. Dos 117 neonatos, em 42%, verificaram-se anomalias no primeiro mês de vida, com praticamente todos os casos apresentando alterações no Sistema Nervoso Central. Microcefalia foi diagnosticada em 3,4% dos casos, ao passo que restrição ao crescimento fetal deu-se em 9% dos recém-nascidos. As alterações neurológicas relatadas foram similares às aquelas descritas em outros estudos: calcificação cerebral, atrofia cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia de estruturas cerebrais e hemorragia do parênquima cerebral. No que diz respeito a infecções pelo vírus chikungunya em mulheres grávidas, evidencia-se potencial risco para os neonatos nascidos de mães sintomáticas,<sup>(14)</sup> sendo os sinais clínicos mais comumente encontrados: febre, irritabilidade, exantema, síndrome hiperálgica, edema difuso das pernas, meningoencefalite e derma-



tite bolhosa. O risco de transmissão vertical do CHIKV eleva-se em 50% quando a viremia materna ocorria durante o trabalho de parto,<sup>(15)</sup> que evidenciaram ser o risco de transmissão materno-fetal aumentado quando a infecção aguda é diagnosticada no período intraparto. Tais constatações sugerem que o intraparto é o período mais crítico em termos de risco de transmissão vertical. Em termos gerais, não se recomenda a administração da vacina FA durante a gestação ou amamentação, excetuando-se situações em que esteja ocorrendo epidemia de severa magnitude ou quando há necessidade de viagem a local onde a doença é endêmica. Não obstante essa recomendação, estudos nos quais se analisou a vacinação contra FA em mulheres grávidas não demonstraram risco aumentado de eventos adversos tanto na gestação quanto em termos de acometimento do feto.<sup>(16,17)</sup> Caso se requeira empregar vacinação durante a gestação, é preferível que seja administrada durante o primeiro trimestre, quando aparentemente a resposta imunogênica mostra-se mais satisfatória. A vacina pode ser administrada à mãe no período de amamentação desde que a esta seja interrompida durante os 10 dias subsequentes à administração da vacina.

## Diagnóstico

O diagnóstico das arboviroses deve levar em consideração os aspectos clínicos mencionados; as pesquisas etiológicas se assemelham: nos 5 primeiros dias da infecção são positivos os testes genéticos (PCR – polymerase chain reaction); a partir do 5º dia de doença, devem-se pesquisar os anticorpos da classe IgM específicos para os vírus. Com relação aos recém-nascidos é mais relevante a pesquisa direta do vírus, além dos testes de PCR.

## Tratamento

Não há tratamento antivirótico específico para nenhuma dessas arboviroses, sendo indicado apenas tratamento dos sintomas quando presentes. Comum a todas elas é a recomendação do não emprego de ácido acetilsalicílico, tampouco anti-inflamatórios para o alívio das dores agudas, uma vez que tal procedimento pode levar a aumento no risco de desenvolvimento de complicações hemorrágicas.

## Referências

1. Timerman A, Nunes E, Luz K. Dengue no Brasil: doença urbana. São Paulo: Limay; 2012.
2. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, Buekens P. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(2):107-18.
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954 Mar;48(2):139-45.
4. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-43.
5. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas – yet another arbovirus threat. *N Engl J Med.* 2016;374(7):601-4.
6. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(8):215-6.
7. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet.* 2016;387(10019):621-4.
8. Hamer DH, Chen LH. Chikungunya: establishing a new home in the Western hemisphere. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):827-8.
9. Phupong V. Dengue fever in pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2001;1(1):7.
10. Paixão ES, Teixeira MG, Costa MD, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):857-65.
11. Paixão ES, Costa MDCN, Teixeira MG, Harron K, de Almeida MF, Barreto ML, Rodrigues LC. Symptomatic dengue infection during pregnancy and the risk of stillbirth in Brazil, 2006-12: a matched case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):957-64.
12. Brasil P, Lupi O. Dengue infection during pregnancy and risk of preterm birth. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):885-6.

13. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321–34.
14. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M, et al. Congenital chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr*. 2015;61(5):386–92.
15. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):811–5.
16. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87(3):337–9.
17. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaioordanou PM; Campinas Group on Yellow Fever Immunization during Pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*. 2006 Feb;24(9):1421–6.

