



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

TATIANNE SIQUARA REIS

**EFEITOS DA DENGUE EM GESTANTES E A IMPORTÂNCIA DA SUA
PREVENÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR, BA

2023

TATIANNE SIQUARA REIS

**EFEITOS DA DENGUE EM GESTANTES E A IMPORTÂNCIA DA SUA
PREVENÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: David da Costa Nunes Junior

SALVADOR, BA

2023

TATIANNE SIQUARA REIS

**EFEITOS DA DENGUE EM GESTANTES E A IMPORTÂNCIA DA SUA
PREVENÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Data de aprovação:

Banca examinadora

David da Costa Nunes Junior
Titulação / Instituição

Nome do 2º componente da banca
Titulação / Instituição

Nome do 3º componente da banca
Titulação / Instituição

Dedico carinhosamente este trabalho aos meus pais, minha irmã, e a todos os amigos que também estiveram ao meu lado em cada passo do caminho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Claudio e Dyana, que são minhas grandes inspirações de resiliência e sempre me incentivaram à excelência.

À minha irmã, Gabi, que por toda uma vida foi a melhor das companhias e nunca deixou de acreditar em mim.

À Lis, Giulia e Aricia, que sempre me fortalecem e me mostraram por muitos anos o significado de parceria.

Ao meu orientador, David, que ajudou a guiar as minhas decisões e contribuiu de forma inigualável para a minha evolução durante os últimos 2 anos.

À Gab, Mari, Lara, Duda, Anna, Pedro e muitos outros que me ensinam todos os dias que a parte difícil de tudo isso é na verdade saber que em breve não terei mais a felicidade de dizê-los “até amanhã”.

E por fim à minha avó, Lucy, que deixa muitas saudades e sempre viu o melhor em mim. Acreditar nela torna tudo isso possível.

A todos vocês, o meu mais sincero muito obrigada.

RESUMO

Introdução: A dengue é uma doença que afeta mulheres grávidas em todo o mundo, com uma alta incidência nas Américas e uma sintomatologia que pode trazer prejuízos maiores na gestação. A literatura indica que há uma tendência maior da ocorrência de complicações durante e após a gravidez quando na presença desse vírus, o que torna ainda mais relevante a busca pelas formas mais adequadas de prevenção. **Objetivos:** Identificar os impactos da dengue em gestantes quanto a: mortalidade materna, trombocitopenia ou hemorragia pós-parto e parto pré-termo. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática utilizando-se os descritores “dengue” e “pregnancy” nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. Foram incluídos estudos que abordaram os efeitos da dengue em gestantes, estudos publicados de 2018 a 2022, estudos nos idiomas inglês ou português, estudos cujo grupo amostral se tratava de gestantes e estudos realizados apenas com seres humanos. Foram excluídos artigos de revisão, estudos que não estavam disponíveis gratuitamente em sua integridade e artigos sem resumo. **Resultados:** Dos 226 artigos identificados, 7 foram escolhidos para compor esta revisão. Obteve-se a amostra total de 2.375 mulheres, sendo 1.565 gestantes, nas quais observou-se frequências diversas das variáveis. Para parto pré-termo, variou entre 2,8% e 45%, para trombocitopenia variou entre 24,73% e 70%, para hemorragia pós-parto, entre 2,5% e 25% e para mortalidade materna variou entre 1,1% e 15,9% em gestantes com dengue, todas em sua maioria superiores às estimadas para mulheres não grávidas ou grávidas não infectadas pela dengue. **Conclusão:** Na presente revisão sistemática identificou-se elevadas prevalências de parto pré-termo, trombocitopenia, hemorragia pós-parto e mortalidade materna em gestantes, quando comparadas às mulheres não gestantes ou não infectadas. Os métodos de prevenção na atualidade não são suficientes para impedir o grande número de casos, especialmente para gestantes.

Palavras-chave: Dengue. Gestantes. Complicações na Gravidez. Prevenção Primária.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a disease that affects pregnant women around the world, with a high incidence in the Americas and symptoms that can cause greater harm during pregnancy. The literature indicates that there is a greater tendency for complications to occur during and after pregnancy when this virus is present, which makes the search for the most appropriate forms of prevention even more relevant. **Objectives:** Identify the impacts of dengue on pregnant women in terms of: maternal mortality, thrombocytopenia or postpartum hemorrhage and preterm birth. **Methods:** A systematic review was carried out using the descriptors “dengue” and “pregnancy” in the PubMed, Scielo and LILACS databases. Studies that addressed the effects of dengue on pregnant women, studies published from 2018 to 2022, studies in English or Portuguese, studies whose sample group consisted of pregnant women and studies carried out only with human beings were included. Review articles, studies that were not freely available in their entirety and articles without abstracts were excluded. **Results:** Of the 226 articles identified, 7 were chosen to compose this review. A total sample of 2,375 women was obtained, 1,565 of whom were pregnant, in which different frequencies of variables were observed. For preterm birth, it ranged between 2.8% and 45%, for thrombocytopenia it ranged between 24.73% and 70%, for postpartum hemorrhage, between 2.5% and 25% and for maternal mortality it ranged between 1.1% and 15.9% in pregnant women with dengue, all mostly higher than those estimated for non-pregnant women or pregnant women not infected with dengue. **Conclusion:** In this systematic review, a high prevalence of preterm birth, thrombocytopenia, postpartum hemorrhage and maternal mortality in pregnant women was identified, when compared to non-pregnant or uninfected women. Current prevention methods are not sufficient to prevent the large number of cases, especially among pregnant women.

Keywords: Dengue Fever. Pregnancy. Pregnancy Complications. Primary Prevention.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 JUSTIFICATIVA.....	11
3 OBJETIVO.....	12
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
5 MÉTODOS	18
5.1 Desenho de estudo	18
5.2 Pergunta de investigação	18
5.3 Estratégias de busca.....	18
5.4 Critérios de inclusão e exclusão	18
5.5 Identificação e seleção dos estudos.....	18
5.6 Extração de dados	19
5.7 Plano de análise de dados	19
5.8 Aspectos éticos	19
6 RESULTADOS	20
7 DISCUSSÃO.....	35
8 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose de relevância para a saúde pública mundial. Ela se faz presente em quase todos os continentes de forma epidêmica, com um alto número de pessoas infectadas pelo vírus. Os anos de 2016, 2019 e 2022 tiveram os maiores índices dos últimos anos, com cerca de 3 milhões de casos nas Américas e 2023 se aproxima, chegando a 180.000 no seu primeiro semestre (1). Diante disso, as gestantes representam uma parcela significativa, com 43.772 casos prováveis notificados no Brasil, de 2007 a 2015 (2).

Transmitido pela picada dos vetores infectados, *Aedes aegypti* e *Aedes albicans*, esse vírus pode provocar uma extensa diversidade de sinais e sintomas e até mesmo evoluir para a morte. Quando não assintomática, a doença apresenta um quadro clínico, de 4 a 8 dias após a infecção, com febre alta de início súbito associada a cefaleia, dor retro-ocular, prostração, mialgia intensa, artralgia, exantema, prurido cutâneo, além de manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e anorexia. Após a recidiva da febre, observam-se lesões de pele denominadas de “rash”, erupções cutâneas maculares ou papulares que podem estar acompanhadas de prurido. Além disso, é possível a presença de sintomas hemorrágicos, como epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia. Nos exames laboratoriais, pode-se observar leucopenia, plaquetopenia e elevação das transaminases (3,4). As gestantes, como observam alguns estudos, apresentam sintomatologia semelhante. A dengue representa um risco maior para essa população pois, além de outros possíveis fatores, os sintomas hemorrágicos podem ser confundidos com o da síndrome HELLP, que caracteriza a pré-eclâmpsia com hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia. Além disso, ela pode ser transmitida via transplacentária para o bebê, levando a ainda mais complicações para o binômio mãe-filho (5,6).

Nesse sentido, é importante reconhecer a importância dos métodos de prevenção e buscar compreender quais existem, foram implementados, e se mostram efetivos. Os planos de prevenção da dengue criados no Brasil focam, principalmente, na eliminação ou redução da disseminação do vetor. Combinando visitas domiciliares por agentes que verificam a presença de sítios propícios para sua inoculação, com ações educativas para a população, o estado brasileiro atua desde o final do século XX (7,8). Os estudos mostram, na atualidade, que as pessoas têm um nível de conhecimento

satisfatório sobre a dengue; sabem identificar os seus sintomas e de que forma ocorre a infecção. Porém, evidenciou-se também que a disseminação da dengue ao longo dos anos não apresentou redução (9–11). A combinação desses fatos contraditórios indica que há uma lacuna na prevenção da dengue que precisa ser corrigida de alguma forma.

De outra parte, uma medida de prevenção adotada mais recentemente é a vacinação da população. As vacinas desenvolvidas e aprovadas nos últimos anos contemplam indivíduos dos 9 aos 45 anos no serviço público. Porém, por serem compostas pelo vírus atenuado e não terem sido testadas em gestantes, são contraindicadas para essa população que sofre um maior risco quando infectada (12).

2 JUSTIFICATIVA

A dengue é uma doença de alta prevalência na população mundial e apresenta taxas significativas de gestantes infectadas. É um vírus que apresenta quatro diferentes sorotipos sem imunidade cruzada e que tem potencial para se tornar letal quando na sua forma mais complicada, com mais chances de ocorrer quando na sua segunda infecção. A literatura aponta para as mulheres grávidas como um possível grupo de maior risco para complicações peri e pós-natais. Essa revisão sistemática da literatura busca entender qual a incidência e severidade dessas complicações.

3 OBJETIVO

Identificar os impactos da dengue em gestantes quanto a: mortalidade materna, trombocitopenia ou hemorragia pós-parto e parto pré-termo.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A dengue é uma arbovirose transmitida através da picada do mosquito do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes albopictus* e o *Aedes aegypti*, infectado por um dos sorotipos do vírus dengue. Esse vírus, do gênero *Flavivirus* e da família *Flaviridae*, é um vírus de RNA identificado em quatro sorotipos, chamados de DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, cujos quais não possuem distinção significativa em sua apresentação clínica e epidemiologia. Não há, entretanto, proteção cruzada definitiva entre eles, de modo que um indivíduo pode ser infectado quatro vezes ao longo da sua vida. Além disso, a teoria do aumento da infecção dependente de anticorpos sugere que uma infecção secundária por um sorotipo diferente leva a um quadro mais grave da dengue. A transmissão da dengue também pode ocorrer de forma vertical; quando uma gestante é infectada pelo vírus, ele é capaz de atravessar a barreira placentária (3,13).

O quadro clínico se inicia após um período de incubação médio de 4 a 8 dias, muitas vezes sendo assintomático. Quando manifestada, a doença pode ser autolimitada ou evoluir para a sua forma mais grave. Fatores como características do vírus, primariedade ou não da infecção, idade, estado nutricional e aspectos genéticos do indivíduo podem determinar a gravidade na qual se apresenta a doença (4,14).

Como características do vírus entende-se que há variação de virulência entre os diferentes sorotipos, teoria levantada após observar-se que a maioria dos casos de febre hemorrágica da dengue na América se tratavam de DENV-2. Outrossim, a possibilidade de um quadro clínico mais grave é maior quando na infecção secundária. Isso ocorre pois, após o período de imunização temporária que pode durar de 3 a 6 meses, se houver uma nova infecção por um sorotipo diferente, os anticorpos desenvolvidos na primeira infecção auxiliam na entrada do novo vírus nas células do hospedeiro (3,4).

No que tange ao estado nutricional, um estudo realizado na Tailândia mostrou que crianças eutróficas têm mais chances de desenvolver o quadro hemorrágico da dengue do que as crianças desnutridas. Supõe-se que isso se deva ao fato que, na desnutrição, a imunidade celular esteja suprimida (4).

Por fatores genéticos, um estudo cubano mostrou mais incidência da dengue hemorrágica em pessoas brancas do que negras, embora os mecanismos não estejam ainda bem esclarecidos (4).

Em relação ao fator agravante da idade, o risco de febre hemorrágica diminui a partir dos 11 anos de idade. Todavia, está também muito relacionado à infecção prévia da genitora durante a gestação, especialmente em áreas endêmicas. Nesses casos, ocorre transmissão dos anticorpos IgG anti-dengue da mãe para o feto que, como os recebeu de forma passiva, rapidamente apresenta declínio da imunidade, até que mesmo numa infecção primária seja possível a apresentação mais grave da doença (4,13).

Nesse contexto, o quadro clínico observado de forma geral, quando sintomático, é bem semelhante em gestantes e pode ser classificado como dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave, ou dengue clássica, dengue com complicações e febre hemorrágica da dengue (4,5).

A forma clássica, sem sinais de alarme, da doença se inicia com uma febre alta de início súbito associada a cefaleia, dor retro-ocular, prostração, mialgia intensa, artralgia, exantema, prurido cutâneo, além de manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e anorexia. À redução da febre, em até 6 dias, surge o *rash*, uma erupção cutânea em mácula ou pápula, que pode ser também pruriginosa. Alguns sintomas hemorrágicos podem ocorrer nessa forma da doença, sem apresentar risco de morte como na forma mais grave. Epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia são comuns, bem como o sangramento provocado pela prova do laço positiva. Outros fatores que contribuem para o diagnóstico são laboratoriais, incluindo leucopenia e plaquetopenia, podendo ocorrer também elevação das transaminases (3,5,6).

Já a febre hemorrágica da dengue, com sinais de alarme, apresenta-se inicialmente de forma muito semelhante à dengue clássica. As duas formas se diferenciam quando, ao desaparecimento da febre, há extravasamento do plasma e, por conseguinte, alterações hemodinâmicas e hemorragia mais significativa. A dengue com sinais de alarme, portanto, tem seu diagnóstico de acordo com alguns critérios estabelecidos pela OMS: febre ou história de febre recente até 7 dias, trombocitopenia, sinais de hemorragia - como os citados acima - e extravasamento do plasma por permeabilidade capilar. Adicionalmente, precedendo esse quadro, podem ser

percebidos os sinais de alarme, que incluem dor abdominal intensa, hipotensão postural, pressão arterial convergente, hepatomegalia dolorosa, cianose, diminuição da diurese, entre outros que, de forma geral, denunciam a piora do estado do paciente (4,5).

A dengue com complicações, por fim, é aquela que não se enquadra nos critérios determinados pela OMS para a febre hemorrágica, mas não pode ser considerada como dengue clássica devido às complicações que apresenta. Isso inclui sinais sistêmicos, como, por exemplo, alterações graves do sistema nervoso ou cardiorrespiratório, plaquetopenia importante e derrames cavitários (4).

Diante disso, é importante observar ainda que, no cenário da gestação, tal sintomatologia pode se provar muito prejudicial ao binômio mãe-filho. A dengue representa um risco maior para gestantes, uma vez que seu quadro clínico se assemelha ao da síndrome HELLP, que caracteriza a pré-eclâmpsia, composta por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia em gestantes ou puérperas. Além disso, a presença da própria síndrome dificulta o reconhecimento e subsequente diagnóstico da dengue, retardando o seu tratamento. Nesse sentido, o reconhecimento precoce do quadro pode ser considerado de suma importância antes e durante o parto (6).

Esse fato se deve, também, aos efeitos neonatais já conhecidos e associados à infecção pelo vírus da dengue. É possível que a plausibilidade biológica se encontre nas mudanças patológicas que acontecem na mulher diante da presença do vírus, como o aumento de citocinas pró-inflamatórias. Algumas delas (IL-6, IL-8 e TNF- α) podem levar à produção de proteínas que estimulam a contração uterina e levar ao parto pré-termo. Outrossim, a trombocitopenia e a tendência aumentada de sangramentos, além de representar um risco no momento do parto, podem prejudicar a circulação placentária e, por consequência, o feto (15,16).

A dengue é uma doença de grande relevância para a saúde pública mundial, e também para o Brasil, devido às suas altas taxas de prevalência na população. Considerada uma “doença tropical negligenciada”, estudos estimam que há cerca de 400 milhões de casos por ano mundialmente, com 22.000 deles evoluindo para óbito. Em 2016, 2019 e 2022 ocorreram os maiores números de casos dos últimos anos nas Américas, observando-se cerca de 3 milhões de pessoas infectadas. O ano de 2023,

comparativamente, apresentou um pico maior do que os anos anteriores, alcançando 180000 notificações no primeiro semestre. Dentre os países das Américas, o Brasil se apresenta com a maior incidência por uma grande margem em relação aos demais (1,11).

Ademais, além das Américas, epidemias ocorrem anualmente na Ásia, África e Austrália, representando um grande impacto sobre a economia dos países afetados. Desde o século XVIII em países da África e Estados Unidos e século XIX nos demais, surtos de dengue de todos os sorotipos afetam a população geral (11).

No Brasil, as mulheres grávidas compõem uma grande parcela da população afetada por esse arbovírus. Segundo um estudo realizado em 2017, houveram 43.772 casos prováveis de dengue em gestantes entre 2007 e 2015, sendo 44,3% residentes do Sudeste. Percebeu-se ainda que os anos com maior número de casos eram também os anos com maior incidência nessa população. A maioria das mulheres afetadas estavam entre 20 e 29 anos, eram de etnia branca e parda e tinham 8 a 11 anos de educação formal (2).

Dito isso, é necessário reconhecer a importância da prevenção da dengue para todos. Um estudo mexicano mostra que a população brasileira apresenta um conhecimento satisfatório sobre a doença, porém identifica que os níveis de infestação nas residências são altos. Para essa incongruência, levantaram-se as hipóteses de que o entendimento da cadeia de transmissão é inadequado, que é dada mais importância às medidas curativas do que às preventivas e que se percebe a dengue como uma doença benigna e passageira (10). Um outro estudo, realizado no Rio de Janeiro, revelou a televisão como o mais frequente meio de obtenção de informações sobre a dengue, acompanhada de rádio e conversas informais, além de relativo conhecimento pelos residentes do complexo de favelas da cidade de Manguinhos. Entretanto, constatou também que as práticas preventivas adotadas não condiziam com as medidas necessárias para a redução dos riscos associados à doença, como por exemplo, uso de ventiladores e inseticidas à noite, enquanto o vetor da dengue é um mosquito de hábitos diurnos (17).

Além disso, um terceiro estudo, também produzido no Rio de Janeiro, evidenciou que a precariedade dos serviços de saneamento como fornecimento de água e coleta de

lixo levava a hábitos de reserva de água e destinação do lixo residencial que favoreciam a criação de sítios propícios ao desenvolvimento do vetor (7).

Nesse contexto, as medidas de prevenção no Brasil se iniciaram em 1996, com a criação do Plano de Erradicação do *Aedes aegypti*. Ele incluía operações de campo para combate do vetor, vigilância de locais como portos, aeroportos e fronteiras, medidas para melhorar o saneamento, medidas educativas para a população e legislação de suporte, entre outros. Porém, apesar dos esforços públicos, até 2001 observava-se um aumento crescente dos casos de dengue, o que levou então à criação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Dengue, com os objetivos de reduzir a infestação do vetor, a incidência da dengue e a letalidade pela febre hemorrágica. As ações consistem principalmente, até a atualidade, em educar a população sobre como reduzir o número de criadouros do mosquito (7,8).

Nos anos mais recentes, vem se desenvolvendo a vacina para a dengue. Até então, a única vacina aprovada mundialmente é a tetravalente nominada de Dengvaxia, desenvolvida na França e eficaz contra os quatro sorotipos da doença. Um grande desafio no seu desenvolvimento foi encontrar uma forma de imunizar as pessoas, mas não permitir a contaminação dos mosquitos através da picada. Para isso, foi utilizada como base a cepa da vacina da febre amarela, e para cada cepa do vírus da dengue, os genes da pré-membrana e do envelope correspondentes. Os testes clínicos realizados mostram imunogenicidade favorável e segurança em curto prazo da vacina em indivíduos de 2 a 45 anos. Foi então aprovada para administração em pessoas maiores de 9 anos, que já tiveram contato prévio com o vírus, em 3 doses sequenciais. Não foi, entretanto, testada em mulheres grávidas e por ser composta pela versão atenuada do vírus, não é permitida ainda para essa população para qual a prevenção da dengue é de ainda maior relevância (18).

Uma segunda vacina foi desenvolvida e por fim aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em março de 2023 no Brasil. É de origem japonesa, chamada Qdenga e ainda disponível apenas na rede particular de saúde, para pessoas de 4 a 60 anos de idade e que já tiveram ou não contato prévio com a dengue. Todavia, é também contraindicada para indivíduos imunodeprimidos, gestantes e lactantes (19).

5 MÉTODOS

5.1 Desenho de estudo

Revisão sistemática.

5.2 Pergunta de investigação

Qual o impacto da dengue em gestantes em relação a frequência de mortalidade materna, trombocitopenia ou hemorragia pós parto e parto pré-termo?

5.3 Estratégias de busca

Foi realizada revisão sistemática. A estratégia de busca utilizada foi a pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e LILACS em julho de 2023. A partir da busca avançada, utilizando os termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações de descritores correspondentes a “dengue” e “pregnancy”, obtendo-se o detalhamento de busca: (Dengue[MeSH Terms]) AND (Pregnancy[MeSH Terms]). A revisão sistemática abrangeu publicações em português e inglês. Foi utilizado o protocolo PRISMA para análise qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática.

5.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: Estudos que abordem os efeitos da dengue em gestantes; Estudos publicados a partir de 01/01/2018, visando contemplar os estudos mais atualizados, abrangendo o período de 5 anos; Estudos nos idiomas inglês ou português; Estudos cujo grupo amostral se tratava de gestantes; Estudos realizados apenas com seres humanos.

Os critérios de exclusão foram: Artigos de revisão; Estudos que não estavam disponíveis gratuitamente em sua integridade; Artigos sem resumo.

5.5 Identificação e seleção dos estudos

Os trabalhos foram identificados por dois autores que, de forma independente, avaliaram seus títulos e resumos, triando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos com resumo insuficiente para avaliação, não excluídos pelo título, foram também triados para leitura do texto completo. Cada autor avaliou

separadamente os textos completos, para inclusão nesta revisão sistemática. Nos casos de divergências, um terceiro foi consultado.

5.6 Extração de dados

Foram coletados os seguintes dados dos artigos selecionados: título; autor(es); ano de publicação; país de origem; revista científica de publicação; idioma; palavras-chave; objetivo(s); desenho de estudo; método; período de realização; critérios de inclusão e exclusão; tamanho da amostra; mortalidade materna; trombocitopenia; hemorragia pós-parto; e parto pré-termo.

A qualidade de cada estudo foi analisada com base no Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (20). Os itens que compõem o STROBE são relacionados a informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Dezoito itens são comuns a estudos de coorte, caso-controle e estudos seccionais e quatro itens são específicos para cada um desses três desenhos de estudo. Os artigos incluídos na revisão sistemática foram analisados em consenso pelos autores, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item do STROBE: item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade na presente revisão sistemática obtiveram pelo menos 11 itens integral ou parcialmente atendidos.

5.7 Plano de análise de dados

Os dados extraídos dos artigos serão apresentados em forma de tabela.

5.8 Aspectos éticos

O presente estudo não requer submissão ao Comitê de Ética uma vez que se trata de Revisão Sistemática da Literatura.

6 RESULTADOS

Aplicando-se a combinação e contração de descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), correspondentes a “dengue” e “pregnancy”, obtiveram-se nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS o total de 226 trabalhos. O procedimento de escolha dos estudos está detalhado na Figura 1.

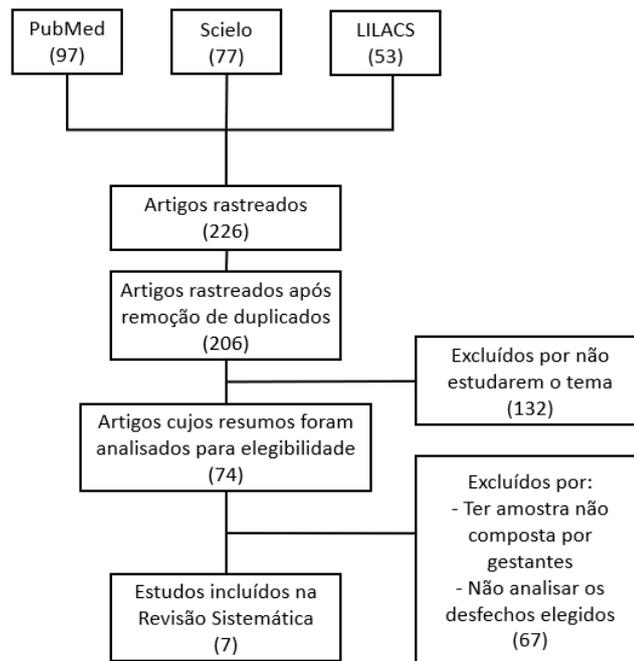


Figura 1. Fluxograma do procedimento de escolha dos estudos

Os artigos selecionados eram observacionais, sendo 3 deles coortes retrospectivas, 1 coorte prospectiva, 3 transversais retrospectivos e 1 descritivo prospectivo. As características gerais estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação

Autores (ano)	Periódico publicado	País de origem	Desenho do estudo	Amostra (n)	Variáveis analisadas
Basurko <i>et al.</i> (2018) (21)	PLOS ONE	Guiana Francesa	Coorte prospectiva	363	Parto pré-termo, trombocitopenia/HPP*
Kallur <i>et al.</i> (2019) (22)	Tropical Doctor	Índia	Transversal retrospectivo	44	Parto pré-termo, trombocitopenia/HPP, mortalidade materna
Sondo <i>et al.</i> (2019) (23)	BMC Infectious Diseases	Burquina Faso	Transversal retrospectivo	835 (25 gestantes)	Parto pré-termo, trombocitopenia/HPP, mortalidade materna
Tougma <i>et al.</i> (2020) (24)	PLOS One	Burquina Faso	Coorte retrospectiva	424	Parto pré-termo, mortalidade materna
Mubashir <i>et al.</i> (2020) (25)	Wiener klinische Wochenschrift	Paquistão	Coorte retrospectiva	85	Mortalidade materna
Brar <i>et al.</i> (2021) (26)	Archives of Gynecology Obstetrics	Índia	Descritivo prospectivo	216	Parto pré-termo, trombocitopenia/HPP, mortalidade materna
Sagili <i>et al.</i> (2022) (27)	The Indian Journal of Medical Research	Índia	Transversal retrospectivo	408	Parto pré-termo, trombocitopenia/HPP, mortalidade materna

*HPP: Hemorragia pós-parto

Na presente revisão sistemática, a amostra somada dos 7 estudos resultou no n total de 1.939 participantes. A frequência de cada desfecho pesquisado nos estudos está descrita nos gráficos abaixo. A frequência do parto pré-termo variou de 2,8% a 45%; da trombocitopenia variou de 24,73% a 70% e hemorragia pós-parto, de 2,5% a 25%; e da mortalidade materna variou de 1,1% a 15,9%.

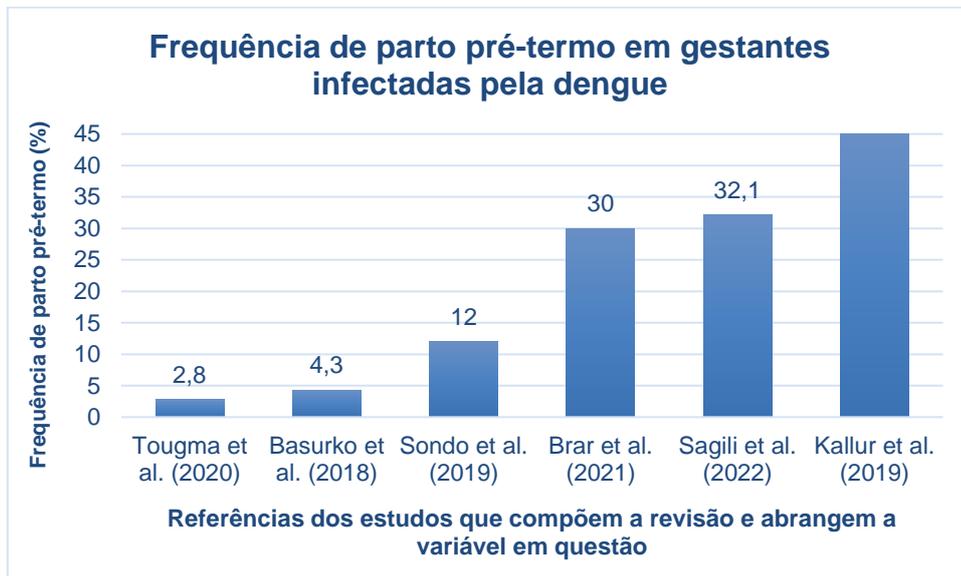


Gráfico 1. Frequência de parto pré-termo em gestantes infectadas pela dengue nos estudos selecionados

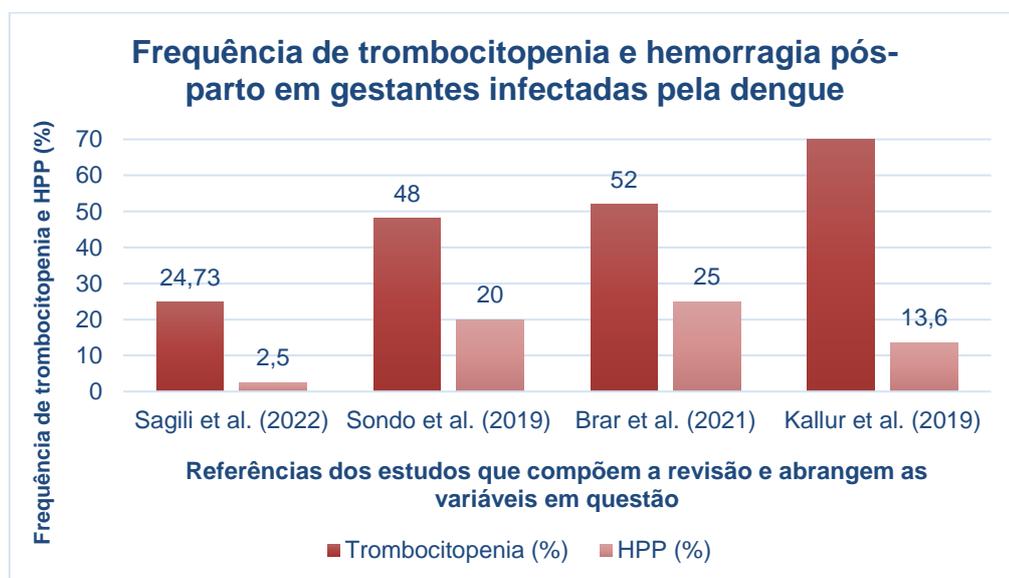


Gráfico 2. Frequência de trombocitopenia e hemorragia pós-parto em gestantes infectadas pela dengue nos estudos selecionados

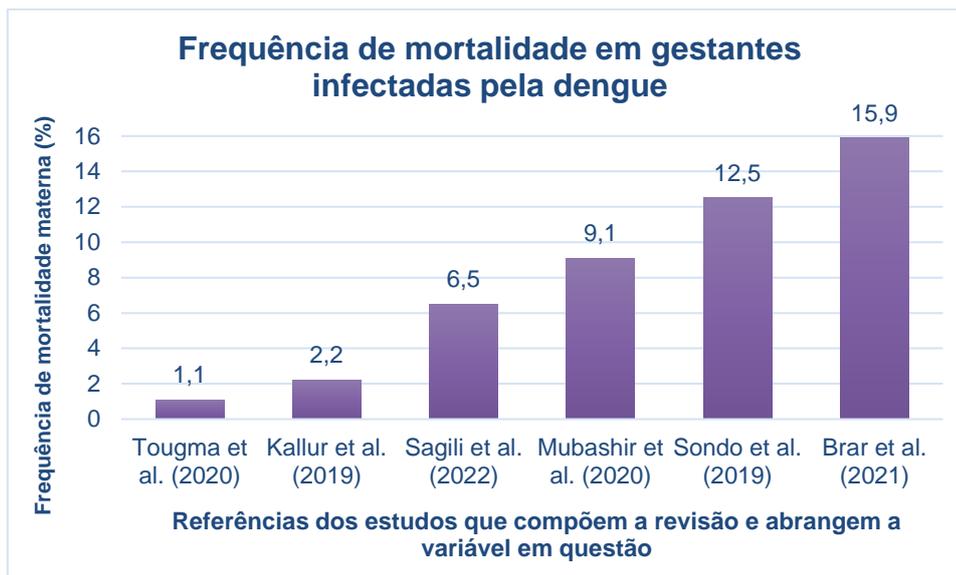


Gráfico 3. Frequência de mortalidade em gestantes infectadas pela dengue nos estudos selecionados

Tougma *et al.* (24) realizaram um estudo no modelo coorte retrospectiva, com o objetivo de estimar os efeitos da dengue nos desfechos da gravidez, em Uagadugo, capital de Burquina Faso. Esse estudo foi realizado em cinco instituições de saúde que continham maternidades capazes de receber e hospitalizar mulheres grávidas. Todas as gestantes com sintomas febris admitidas nessas instituições eram elegíveis para esse estudo. Como critérios de inclusão, considerou-se 1) febre com temperatura > 37.5 °C ou histórico referido de febre nos últimos 7 dias, e 2) estar hospitalizada e ser acompanhada até a alta. Os critérios de exclusão foram mulheres grávidas cujos registros médicos eram inexistentes ou inacessíveis, aquelas com perda de seguimento durante a hospitalização ou que receberam alta sem orientação médica. A principal variável a ser analisada era o desfecho da gravidez (positivo ou desfavorável). Era considerado desfavorável em casos que ocorreu pelo menos um dos seguintes eventos: risco de aborto, aborto espontâneo, risco de parto prematuro, parto prematuro, hemorragia durante o parto, morte fetal no útero, morte materna, parto cesárea, parto distócico. Outrora, o parto era considerado positivo. A análise de dados foi realizada utilizando o software STATA para realizar os testes estatísticos, foram utilizados os testes qui-quadrado ou de Fisher para variáveis categóricas e testes t para variáveis contínuas, nos cálculos das características da população do estudo. Além disso, foram utilizados modelos de regressão logística para investigar os fatores associados ao desfecho da gravidez. Variáveis com valor de p menor que 0,25 na análise univariada e os dados faltantes que não excederam 10% foram

selecionados em um processo descendente de análise multivariada. As variáveis foram incluídas no resultado final se significativamente associadas ao resultado da gravidez (valor de $p < 0,05$) (24).

Ao conduzir o estudo, percebeu-se que a média da idade das participantes foi de 27.1 anos, variando entre 16 e 49 anos e com uma maioria entre 26 e 35 anos, sendo o grupo entre 16 e 25 o mais afetado pela dengue. Dentre as participantes, 45,1% eram donas de casa, a mesma porcentagem estava no terceiro trimestre da gestação, 86% eram casadas e quase todas apresentavam gravidez com um único feto (98,03%). E num total de 424 gestantes hospitalizadas com febre, 121 foram diagnosticadas com dengue, representando 28,54% da amostra. Ao longo do seguimento dessas gestantes, 29,01% apresentou desfechos desfavoráveis (123 mulheres), ao apresentarem pelo menos um dos eventos supracitados. Observou-se nesse grupo que 12 das mulheres apresentaram parto pré-termo, representando 9,9% dos casos positivos para dengue. Além disso, 5 das 121 infectadas vieram a óbito (4,1%). Determinou-se, portanto, que o risco de desfecho desfavorável a gestação era significativamente maior em mulheres em estado febril infectadas pela dengue, com um *odds ratio* de 2.09, ou seja, duas vezes maior do que em mulheres não infectadas (24).

Já Sondo *et al.* (23) desenvolveram, também em Uagadugo, um estudo transversal descritivo envolvendo 15 instituições de saúde, públicas e privadas, tendo como objetivo descrever os aspectos sociodemográficos, clínicos e biológicos, bem como a evolução da dengue na gestação. Os métodos diagnósticos utilizados para identificar a dengue foram testes rápidos, com capacidade de detecção de proteína não-estrutural 1 para dengue (NS1Ag) e imunoglobulinas M e G (IgM e IgG). Para classificar as mulheres infectadas pela dengue, foram utilizados os parâmetros da OMS. A população de estudo consistia em todos os pacientes diagnosticados com dengue nessas unidades de saúde, desde novembro de 2015 a janeiro de 2017 e o grupo amostral foi composto por todas as mulheres grávidas que receberam tratamento nessas instituições. Os critérios de inclusão eram positividade no teste do antígeno NS1 e/ou IgM e/ou IgG. IgG positivo isoladamente era considerado cicatriz sorológica da dengue, mas não foi possível titular esse anticorpo. Os dados foram coletados a partir dos registros clínicos, laboratórios e de consultas e analisados utilizando o software EPI INFO versão 3.5 (23).

Diante disso, dentre os 835 pacientes diagnosticados com dengue, 399 eram mulheres, incluindo 25 gestantes. Na análise do perfil socioepidemiológico identificou-se que 68% das mulheres grávidas estavam entre 25 e 35 anos de idade, com uma média de 30 anos, numa mínima de 18 e máxima de 45 anos. No que tange o nível de formação, 44% tinham segundo grau completo e 36% tinham primeiro grau completo. Em relação à ocupação, 32% eram trabalhadoras do setor público e privado, 24% correspondiam a donas de casa e estudantes e 20% estavam no mercado informal de trabalho. Sobre os efeitos da dengue, evidenciou-se que no grupo das mulheres gestantes infectadas pela dengue, 8 estavam no primeiro trimestre, 8 no segundo e 9 no terceiro. A partir da classificação da OMS, 16 mulheres (64%) apresentaram dengue com sinais de alarme, enquanto 9 (36%) apresentaram dengue hemorrágica. Alguns efeitos da dengue foram observados, incluindo anemia em 15 das gestantes, o que corresponde a 52% do grupo amostral. Duas delas receberam transfusão sanguínea. O critério de definição da trombocitopenia foi número de plaquetas abaixo de 150.000/mm³, e 48% das mulheres apresentaram essa alteração laboratorial. Dentre elas, 6 apresentaram menos de 50.000/mm³ e 5 receberam transfusão plaquetária. Além disso, houveram 3 partos pré-termo, correspondendo a 12%, e hemorragia durante o parto em 5 casos, equivalente a 20%. Por fim, uma das mulheres veio a óbito, evento que foi atribuído a insuficiência hepática e hemorragia pós-parto, determinando uma letalidade de 4% nesse estudo (23).

Um outro estudo comparativo, de produção de Basurko *et al.* (21), tinha como objetivo determinar a frequência em que ocorriam desfechos patológicos na gravidez de mulheres infectadas e apresentando sintomas da dengue, em relação àquelas não infectadas. No modelo de coorte prospectiva observacional, foi realizada em hospitais, centros de cuidado a mãe e ao bebê e instituições privadas na Guiana Francesa. O grupo amostral se tratava de mulheres grávidas com febre e/ou suspeita de dengue, baseado na presença de: cefaleia, dor retro orbital, mialgia, artralgia ou *rash*. Os critérios de inclusão e exclusão se determinavam de tal forma: Após obtenção do consentimento via termo assinado, a participante cedia uma amostra de sangue periférico que foi utilizada para testagem para o vírus da dengue a partir de RT-PCR (do inglês, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) e antígeno NS1 da dengue, além de IgM e IgG. Uma vez confirmado o diagnóstico laboratorialmente, a paciente era incluída no grupo "exposto" (EG) e nos demais casos, era excluída do

estudo. Para cada mulher exposta incluída no estudo, três mulheres gestantes e sem febre foram recrutadas para o grupo controle, "não exposto" (NEG). Após as mulheres do grupo NEG assinarem o termo de consentimento, também cediam uma amostra de sangue periférico e eram testadas para o vírus da dengue. Aquelas que testavam positivo ou demonstravam sinais biológicos de infecção recente foram excluídas do estudo. Por fim, as mulheres do grupo NEG e EG foram agrupadas a partir da instituição onde estavam sendo acompanhadas, período da gestação (<14 semanas ou >14 semanas) e local de residência (Caiena, a região central da Guiana ou Guiana ocidental). Isso foi realizado para reduzir vieses de medida e seleção, uma vez que situação socioeconômica, estilo de vida e histórico obstétrico variam na Guiana Francesa de acordo com o local de residência e centro médico de acompanhamento. Os dados foram coletados a partir dos registros médicos em prontuário (21).

Para análise estatística desse estudo (21), foi utilizado o software STATA 12.0. Os testes de Fisher, Wald e Pearson foram utilizados para análise da estatística descritiva para variáveis individuais e testes de hipótese para cada variável com o desfecho investigado (de interesse para esta revisão sistemática da literatura, incluem-se parto pré-termo e hemorragia pós-parto). A regressão condicional de Poisson foi utilizada para padronizar associações multivariadas para cada mulher exposta (EG) e as três mulheres não expostas (NEG) em sua classe social correspondente. Cada resultado foi considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$ (21).

Diante desses testes (21), observou-se que o grupo de gestantes expostas foi composto por 82 mulheres, correspondendo a 22,6% das 363 identificadas com febre. Por conseguinte, 290 mulheres sem febre compuseram o grupo não exposto. Destas, por problemas técnicos ou omissão de resultados dos exames laboratoriais, ao final obtiveram-se 73 mulheres no grupo EG e 219 no grupo NEG. Todas as 73 mulheres do grupo exposto apresentaram dengue sintomática durante sua gestação. Os sintomas ocorreram após a 28ª semana em 55% dos casos e 27% apresentaram ao menos um sinal de alarme: dor ou sensibilidade à palpação abdominal, derrame pleural, derrame peritoneal, hemorragia em mucosas, elevação de hematócritos associado a baixa de plaquetas. No grupo das mulheres expostas, 3 tiveram parto pré-termo (4,3%), e 6 tiveram hemorragia pós-parto (9%), porém ambos com um $p > 0,05$ na análise comparativa. Todavia, identificou-se que a dengue com ao menos um sinal

de alarme era um fator de risco para hemorragia durante o parto e no período imediatamente após o parto, com risco relativo bruto de 6 e $p = 0,039$ (21).

O estudo por Brar *et al.* (26) teve como finalidade verificar desfechos maternos associados a dengue, bem como os impactos da dengue na gestante, no feto e no neonato. Esse é um estudo prospectivo descritivo, realizado em um hospital de atenção terciária, referência para gestações de alto risco, em Chandigar, Índia. Em relação à amostra, todas as mulheres recebidas no hospital apresentando febre foram analisadas para inclusão no estudo. Foram captadas 216 mulheres com febre, que a partir do resultado positivo em NS1 para dengue ou anticorpos IgM, independentemente da idade gestacional, foi possível incluir 44 nesse estudo. Para realizar a coleta e análise de dados, as mulheres receberam acompanhamento e tratamento da forma que já era instituído como protocolo pela instituição (26).

Nesse estudo (26), efeitos maternos foram observados em todas as mulheres e os fetais foram observados em 40 delas, devido a questões de morte materna anterior ao parto e perda de seguimento. Os dados sociodemográficos demonstraram que a média de idade das mulheres era de 24,5 anos, variando entre 18 e 37 anos de idade. A maioria estava no terceiro trimestre da gestação (84,1%), com uma média de período da gestação de 31,89 semanas. De outra parte, a complicação mais comum foi a trombocitopenia, com 23 mulheres (52,3%) apresentando plaquetas abaixo de $100.000/\mu\text{L}$ e 19 mulheres (43,2%) abaixo de $50.000/\mu\text{L}$. Nesse contexto, 10 (25%) das gestantes cursaram com hemorragia pós-parto, 11 (25%) necessitaram de transplante plaquetário, 8 (18,2%) precisaram de transplante de hemácias e mais 8 (18,2%) receberam transfusão de plasma. Ainda, 12 dos partos ocorreram pré-termo, representando 30% dos casos observados. Por fim, houveram 7 mortes maternas, determinando uma taxa de fatalidade de 15,9% (26).

Para Sagili *et al.* (27), o meio de comparar os desfechos maternos e perinatais em mulheres apresentando febre e diagnosticadas com dengue, em relação às gestantes sem dengue, era um estudo transversal e retrospectivo, que conduziram em um hospital para mulheres e crianças em Pondicheri, na Índia. Foram captadas para esse estudo mulheres admitidas com febre na gestação. Essas mulheres foram então testadas para dengue, utilizando como exames confirmatórios a proteína NS1 e IgM para dengue. Aquelas com resultados positivos foram incluídas no grupo "caso". O

grupo "controle" foi composto pelas gestantes admitidas com febre e que testaram negativo para dengue. O tamanho ideal da amostra foi calculado utilizando o software nMaster2.0, baseado no estudo por Friedman et al (INCLUIR REFERÊNCIA). Admitindo nível de erro tipo alfa duplo de 5%, poder de 80% e proporção de dengue positivo para negativo de 1:4, determinou-se um mínimo de 55 gestantes com dengue e 220 gestantes sem dengue. Entretanto, foram incluídas todas as grávidas admitidas no hospital com febre que testaram positivo para o vírus da dengue no período de duração do estudo. Os dados foram extraídos dos prontuários e incluíam trombocitopenia, HPP, parto pré-termo (considerado quando o parto ocorreu antes que se completassem 37 semanas) e mortalidade materna. Para análise dos dados coletados, foi utilizado o software STATA 15.0, também considerando resultados como estatisticamente relevantes quando $p < 0,05$ (27).

Durante o período do estudo (27), foram identificadas 408 mulheres grávidas com febre, das quais 91 (22,3%) foram diagnosticadas com dengue e incluídas no grupo caso as 317 remanescentes foram incluídas no grupo controle. Dentre o grupo de casos, houveram 6 mortes maternas, das quais 5 foram atribuídas a síndrome do choque associado a dengue e uma a dengue hemorrágica. Dentre o grupo de controles, não houveram óbitos. Em relação aos demais desfechos, observou-se que a trombocitopenia ocorre mais em mulheres infectadas pelo vírus da dengue (24,73% dos casos) do que em mulheres não infectadas (14,6% dos controles), com um valor de $p = 0,022$. Todavia, a necessidade de transfusão de plaquetas e hemácias foi similar nos dois grupos, e a quantidade de mulheres que apresentaram hemorragia pós-parto foi pequena, com um p insignificante. Além disso, houve uma proporção maior de parto pré-termo no grupo infectado, com 32,1% dos casos, em relação ao grupo não infectado, com 22,7% dos controles, mas também com um $p > 0,05$ (27).

Kallur *et al.* (22), a partir de uma coorte retrospectiva, realizada no Hospital Fernandez, uma maternidade de cuidado terciário na Índia, buscavam analisar os efeitos da dengue em gestantes que tinham o benefício de serem observadas com maior atenção médica na unidade. Foram então coletados os dados dos prontuários eletrônicos de 2011 a 2016, a fim de encontrar gestantes com diagnóstico positivo para dengue, a partir da presença do antígeno NS1 e IgM positivo. Desses prontuários, foram extraídas informações sociodemográficas, comorbidades, resultados laboratoriais, intervenções (como transfusão sanguínea) e desfechos

fetais. Assim, de um total de 41.899 partos realizados na instituição nesse período de 5 anos, 44 gestantes tinham diagnóstico confirmado de dengue, com uma prevalência de 1:952 (incluindo apenas aquelas que precisaram ser admitidas no hospital). Dentre elas, 31 apresentaram valores de plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L$, caracterizando uma frequência de 70,4% de trombocitopenia. Adicionalmente, os autores observaram que a presença desse efeito da dengue estava associada a uma maior proporção de outras complicações como falência hepática, falência múltipla de órgãos, e injúria renal aguda, além de coagulação intravascular disseminada. Por conseguinte, 5 das mulheres apresentaram hemorragia pós-parto, representando 12,6% dos casos. Adicionalmente, houve uma morte materna (2,2%), que ocorreu dois dias após o parto e foi atribuída a síndrome do choque da dengue. Dentre os efeitos fetais, 20 das mulheres tiveram um parto pré-termo (antes de 37 semanas completas), num percentual de 45,4% (22).

E Mubashir *et al.* (25), com uma coorte retrospectiva, realizada no Hospital da Universidade Aga Khan, um centro de cuidado terciário em Carachi, no Paquistão, tinha como o objetivo de investigar os efeitos maternos, fetais e neonatais em gestantes admitidas com dengue ou malária. Para isso, foram analisados os registros médicos dos pacientes admitidos com dengue ou malária de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. Os pacientes foram selecionados a partir de uma busca no banco de dados de prontuários que é codificado utilizando o ICD-9-CM (do inglês, *International Classification of Diseases, 9th Revision Clinical Modification*). Utilizando as palavras-chave "dengue" ou "malária", foram obtidos os registros médicos, incluindo diagnóstico de dengue e/ou malária, além de quaisquer outras infecções concomitantes, dados sociodemográficos, dados laboratoriais, evolução do estado de saúde e intervenções realizadas. Foram considerados casos de dengue quando resultados positivos em RNA, NS1 ou IgM. Análise estatística: As variáveis foram analisadas separadamente para pacientes com dengue, pacientes com malária e pacientes com infecções concomitantes. As análises comparativas entre os grupos foram realizadas utilizando o teste de Fisher para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas. Foi considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. Como resultado, foram incluídas 85 gestantes infectadas com dengue e/ou malária. A idade média foi de 28 anos, variando entre 25 e 32. Dentre elas, 48 contraíram dengue (56% da amostra). Foi observado nesse grupo uma média de contagem de plaquetas

de $114 \times 10^9/L$, que variou entre 47 e 170. Além disso, 14 das mulheres receberam transfusão sanguínea, numa frequência de 29%. Ao final, 3 das mulheres diagnosticadas com dengue evoluíram para óbito, caracterizando uma fatalidade de 9,1% nesse estudo (25).

Quanto à qualidade dos estudos selecionados, nenhum dos artigos cumpriu todos os critérios propostos pelo STROBE (20), como demonstra a figura 2. Os estudos que apresentaram melhor desempenho foram os de autoria de Basurko *et al.* (21), Sondo *et al.* (23) e Tougma *et al.* (24), com até 3 itens parcialmente cumpridos. Apenas um dos trabalhos declarou possuir financiamento e o descreveu apropriadamente (item 22 do STROBE).

Tópico	Item	Basurko <i>et al.</i> (2018)	Kallur <i>et al.</i> (2019)	Sondo <i>et al.</i> (2019)	Tougma <i>et al.</i> (2020)	Mubashir <i>et al.</i> (2020)	Brar <i>et al.</i> (2021)	Sagili <i>et al.</i> (2022)
Título e resumo	1	●	●	●	●	○	●	●
Introdução								
Contexto/Justificativa	2	●	●	●	●	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●	●	●	●	●
Métodos								
Desenho de estudo	4	●	●	●	●	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●	●	●	●	●
Participantes	6	●	○	●	●	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●	●	●	●	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●	●	●	●	●
Viés	9	●	●	●	●	●	●	●
Tamanho do estudo	10	●	●	●	●	●	●	●
Variáveis quantitativas	11	N/A*	N/A	N/A	N/A	●	●	●
Métodos estatísticos	12	●	○	●	●	●	●	●
Resultados								
Participantes	13	●	●	●	●	○	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●	●	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●	●	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●	●	●	●	●
Outras análises	17	●	●	●	●	●	●	●

Tópico	Item	Basurko <i>et al.</i> (2018)	Kallur <i>et al.</i> (2019)	Sondo <i>et al.</i> (2019)	Tougma <i>et al.</i> (2020)	Mubashir <i>et al.</i> (2020)	Brar <i>et al.</i> (2021)	Sagili <i>et al.</i> (2022)
Discussão								
Resultados principais	18	●	○	●	●	●	●	○
Limitações	19	●	○	●	●	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●	●	●	●
Generalização	21	○	●	●	●	●	●	●
Outras informações								
Financiamento	22	N/A	N/A	N/A	○	N/A	N/A	●

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

*N/A: Não se aplica

Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (20).

Basurko *et al.* (21) tiveram como limitação o número limitado de participantes no grupo de casos quando considerado o tempo designado ao estudo. Apesar de não haverem diferenças significativas entre os grupos e o seguimento ter sido semelhante, a amostragem de conveniência urge cautela ao aplicar os resultados à população geral.

Kallur *et al.* (22) também utilizaram de uma amostra de conveniência, além de terem chegado a um n reduzido; apenas 44 gestantes foram inclusas no estudo. Além disso, ao se tratar de um estudo retrospectivo, a análise limitou-se ao que havia sido registrado em prontuário durante o seguimento das pacientes, sem que fossem determinados critérios diagnósticos previamente.

Sondo *et al.* (23) tiveram como limitação o desenho do estudo, uma vez que o modelo transversal não é suficiente para determinar uma relação causal entre a dengue e os desfechos da gravidez. Ademais, não houve análise dos dados sociodemográficos das participantes, o que limitou a identificação de possíveis vieses de seleção ou amostragem.

Tougma *et al.* (24) apresentaram limitações ao incluir apenas mulheres com febre e comparar aquelas que apresentavam teste rápido positivo para dengue, com aquelas que testaram negativo. Isso limitou a amostra, mas permitiu uma análise por outro ângulo e mais precisa da relação da infecção pela dengue com os desfechos negativos da gravidez, *versus* apenas a presença de febre de outras etiologias.

Mubashir *et al.* (25), de forma semelhante a Kallur *et al.*, buscaram analisar os registros em prontuários dos hospitais inclusos na sua coorte retrospectiva, e de forma semelhante a Sondo *et al.*, não incluíram informações sociodemográficas. De outra parte, esse estudo também incluiu gestantes infectadas pela malária, porém realizou análise em grupos separada, de forma que não restringiu a avaliação das pacientes infectadas pela dengue. Entretanto, não foram observados e, portanto, utilizados para comparação, os eventos adversos presentes em gestantes saudáveis.

Brar *et al.* (26), por outro lado, realizaram uma coorte prospectiva, o que possibilitou observar e documentar os efeitos da dengue de forma mais padronizada. Entretanto, um número limitado de gestantes apresentou resultados positivos para dengue em relação a amostra total (20,37%), o que pode ter levado a uma superestimação da relevância dos achados.

Sagili *et al.* (27) apresentaram como principal limitação o modelo retrospectivo do seu estudo e conseqüente ausência de critérios diagnósticos estabelecidos de antemão. Além disso, reconhecem que algumas pacientes podem ter sido excluídas do estudo por apresentarem sintomas mais brandos e não terem sido identificadas quando receberam atendimento no hospital. Por fim, não atingiram a proporção ideal de número de casos e controles, o que foi compensado com análises multivariadas para entender os fatores associados aos desfechos negativos da gestação.

7 DISCUSSÃO

A dengue é uma condição clínica com diversas repercussões sistêmicas, cujas quais podem representar um prejuízo maior no momento da gestação, pois aumentam as chances da ocorrência de hemorragia em um contexto que esse risco já estaria presente (6,14). Para melhor observar essas repercussões, foram utilizados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática critérios iguais ou similares para diagnóstico da dengue nas pacientes, bem como para avaliação do estado geral e dos sintomas, de acordo com o que é estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (4). Obteve-se a amostra total de 2.375 mulheres, sendo 1.565 gestantes, nas quais observou-se uma ampla variação nas frequências das variáveis. A média para parto pré-termo foi de 21,03%, para trombocitopenia e hemorragia pós-parto foi, respectivamente, de 48,68% e 15,27%, e para mortalidade materna foi de 7,8%. Dentre os estudos que avaliaram os dados sociodemográficos das gestantes, não houve uma grande variação na média de idade das mulheres infectadas pela dengue e o trimestre da gestação em que foram infectadas, estando na sua maioria na faixa dos 20 aos 25 anos e no terceiro trimestre (21–27).

Paixão *et al.* (28) denotam que a manifestação mais tardia da doença em gestantes pode ser atribuída às mudanças fisiológicas associadas a gestação, que incluem a hemodiluição e o estar em uma condição mais pró-coagulante. Assim, observa-se mais próximo do parto a elevação dos hematócritos, bem como a trombocitopenia. Entende-se que os demais desfechos podem ter uma relação de causalidade com essas alterações (28).

Os efeitos da dengue em gestantes foram estudados também por Agarwal *et al.* (29), que observaram que as taxas de mortalidade materna são maiores em casos de dengue hemorrágica e dengue com complicações, bem como que uma grande parte das gestantes (41%) obteve parto pré-termo. Com isso, concluíram que o desfecho da gravidez é muito melhor em mulheres com dengue típica do que em mulheres com o quadro hemorrágico, o que reforça a ideia de que as repercussões hemorrágicas associadas a dengue podem ser relevantes para a gestação (29).

Em contraponto, Gutiérrez-Aguirre *et al.* (30) encontraram resultados contrários ao da literatura geral e desta revisão em seu estudo retrospectivo. Ao avaliar 64 pacientes em dois hospitais no México, das quais 14 eram mulheres grávidas, notou-se que elas

demonstraram valores de plaquetas mais elevados do que o grupo geral ($141,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $51,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ da amostra completa). Além disso, o tempo necessário para recuperação da plaquetopenia foi menor no grupo das gestantes. Compreende-se que a infecção pela dengue não é de forma alguma um fator protetor na gravidez, porém esses dados reforçam a hipótese de que são necessários estudos mais robustos para melhor entender de que forma a dengue repercute na mulher gestante, e se é de alguma forma distinto dos efeitos na população geral (30).

A revisão sistemática por Paixão *et al.* (28), envolvendo 16 diferentes estudos, constatou que a maior parte dos desfechos fetais eram parto pré-termo e baixo peso ao nascer. Entendem também que o risco aumentado da ocorrência desses eventos era variado dentre os estudos, o que atribuíram a heterogeneidade de local, modelo de estudo e controle das variáveis de confusão. O mesmo pode ser dito a respeito desta revisão sistemática. Soma-se também o fato de que alguns dos 7 trabalhos inclusos não analisavam todas as 3 variáveis propostas. Isso limitou a comparação de frequência da ocorrência dos desfechos da gravidez (28).

Além disso, entre os estudos elencados houve uma divergência nos resultados encontrados para todas as variáveis. Em relação ao parto pré-termo, embora todos considerassem como pré-termo os partos realizados antes de 37 semanas completas, três dos estudos encontraram uma prevalência igual ou maior do que 30% na sua amostra (22,26,27), enquanto um dos estudos encontrou prevalência de 2,8% na parcela da sua amostra correspondente às gestantes infectadas pelo vírus da dengue (24). Essa discrepância de resultados pode ser devido às diferenças no número total de participantes nas pesquisas; o estudo com maior prevalência de parto pré-termo teve um n total de 44 mulheres, enquanto o de menor prevalência incluiu 424 mulheres. Além disso, por terem sido desenvolvidos em países amplamente diferentes em cultura e condições socioeconômicas, as características da própria população amostral podem levar a divergências nos desfechos da gravidez.

Observando a trombocitopenia e hemorragia pós-parto, as frequências variam também em certa intensidade. Enquanto Sagili *et al.* (27) encontraram que menos de 25% das gestantes apresentaram trombocitopenia, os outros 3 estudos verificaram uma prevalência maior do que 45% (22,23,26). De forma congruente, esse primeiro estudo constatou 2,5% de hemorragia pós-parto (27), enquanto os demais

demonstraram mais de 13% desse desfecho na amostra (22,23,26). Além dos fatores de divergência associados a amostra e local dos estudos, pode-se considerar os critérios diagnósticos designados para trombocitopenia e HPP em cada um deles. Para Brar *et al.* (26), e Kallur *et al.* (22), a paciente diagnosticada com trombocitopenia era aquela cuja contagem de plaquetas de encontrava abaixo de 100.000/ μ L. Já no conceito de Sagili *et al.* (27) e Sondo *et al.* (23), o valor limite seria de 150.000/ μ L. Somente um dos estudos afirmou que para diagnosticar a hemorragia pós-parto seria necessário que a mulher perdesse mais de 500 ml de sangue durante o parto ou imediatamente após (até 5 dias), cujos resultados não foram inclusos na análise e no gráfico por não haverem registros da frequência de trombocitopenia (21).

Jayanthi & Tulasi (31) constataram com seu estudo prospectivo observacional que o valor médio de plaquetas em pacientes com dengue foi de 79.000/ μ L, com uma forte correlação com a ocorrência de complicações da doença ($p = 0.0006$), indicando que quanto menor o valor plaquetário, mais são as complicações (31). Muitos estudos propõem teorias sobre os mecanismos da dengue que levam a trombocitopenia, todavia, não há um consenso global sobre a contagem de plaquetas necessária para determinar a essa condição. O risco de hemorragia severa é considerado baixo, porém, quando ocorre está associada a alta letalidade, principalmente em gestantes, como indicam os estudos incluídos nesta revisão sistemática (32).

Tais efeitos da dengue em gestantes, observados nos estudos analisados, reforçam a importância dos métodos de prevenção dessa moléstia. Os estudos documentam que não têm efetividade satisfatória os métodos empregados atualmente para evitar os mosquitos. O uso incorreto de mosquiteiros e inseticidas e não contenção dos focos de proliferação do *Aedes* corroboram para os altos índices de infecção da população geral, cuja significativa parcela corresponde a gestantes (2,9,10,17). Apenas em 2019, foram notificados no Brasil aproximadamente 1,5 milhões de casos de dengue e dentre as mulheres em idade fértil, 44,8% eram gestantes ($p = 0,03$) (33). Nesse contexto, entram como opções de interesse as vacinas para a dengue, reconhecidas como os instrumentos mais eficientes no controle e prevenção de infecções. As vacinas desenvolvidas até então, Dengvaxia e QDenga, embora já passaram por diversos estágios de estudo em seres humanos e já serem aplicáveis à população geral, por se tratarem de vacinas de vírus atenuado não são recomendadas pela Febrasgo ou outras organizações de obstetrícia para gestantes e lactantes (12,18,19).

Algumas limitações desta revisão sistemática devem ser consideradas. A heterogeneidade dos estudos no que se trata dos critérios para determinar a presença ou não de trombocitopenia, bem como a ausência de critérios estabelecidos para a hemorragia pós-parto restringiu a análise comparativa entre os trabalhos. Além disso, foram excluídos os trabalhos que não apresentavam os dados no formato proposto pela revisão; listavam em formato de tabela os valores individuais dos exames laboratoriais e desfechos da gestação de cada participante da pesquisa. Também foram excluídos os estudos cujos participantes apresentavam coinfeções por outros vírus, fossem eles arbovírus ou não. Esse critério restringiu a amostra, porém permitiu uma análise mais precisa dos efeitos da dengue em gestantes.

8 CONCLUSÃO

Diante do presente estudo, identificamos que a dengue impacta as gestantes da seguinte forma:

Quanto a mortalidade materna: Diante da presença da trombocitopenia e hemorragia pós-parto, o risco de mortalidade é significativamente aumentado.

Quanto a trombocitopenia ou hemorragia pós-parto: Esses desfechos ocorrem com certa frequência e parecem estar mais associados à febre hemorrágica da dengue do que à forma clássica da dengue.

Quanto ao parto pré-termo: Os estudos demonstraram grande divergência nos resultados quando a esse desfecho, não sendo possível estabelecer uma relação de causalidade e estimar o risco com confiança.

Os autores consideram que é necessária uma ampliação na busca por meios de prevenção da dengue para mulheres gestantes, haja vista o risco de desfechos desfavoráveis e a lacuna presente na atualidade.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial da Saúde. Atualização Epidemiológica Dengue, chikungunha e Zika [Internet]. 2023. Available from: <https://opendata.paho.org/es>
2. Nascimento LB do, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira Júnior JB, Nascimento LB do, Siqueira CM, et al. Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Aug 2];26(3):433–42. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742017000300433&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
3. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: Epidemiology, biology, and disease aetiology. Vol. 67, *Canadian Journal of Microbiology*. Canadian Science Publishing; 2021. p. 687–702.
4. Dias LBA, Almeida SCL de, Haes TM de, Mota LM, Roriz-Filho JS. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. In: *Conduitas em enfermagem de clínica médica de hospital de média complexidade*. 2010. p. 143–52.
5. Ministério da Saúde. DENGUE: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança. Vol. 4. 2013.
6. Howard-Jones AR, Pham D, Sparks R, Maddocks S, Dwyer DE, Kok J, et al. Arthropod-Borne Flaviviruses in Pregnancy. *Microorganisms* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jul 26];11(2). Available from: [/pmc/articles/PMC9959669/](https://pmc/articles/PMC9959669/)
7. Ferreira BJ, Souza M de FM, Filho AMS, Carvalho AA. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2019;14(3):961–72.
8. Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto, Secretaria Municipal de Saúde. Manual de diretrizes e procedimentos no controle do *Aedes aegypti*. 2001.
9. Gordon AJ, Rojas Z, Tidwell M. Cultural Factors in *Aedes Aegypti* and Dengue Control in Latin America: A Case Study from the Dominican Republic.

<http://dx.doi.org/10.2190/MJXC-5FCF-6UQD-NPCY> [Internet]. 1989 Oct 1 [cited 2023 Aug 2];10(3):193–211. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.2190/MJXC-5FCF-6UQD-NPCY?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

10. Kendall C, Winch P, Lloyd L, Godast MD, Kendall C, usA M. Beliefs about the prevention of dengue and other febrile illnesses in Mérida, Mexico. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1991;94–377. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/21397798>
11. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496.
12. FEBRASGO. <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/105-vacina-contra-a-dengue>. 2017. Vacina Contra a Dengue.
13. Breve C, Maroun SLC, Marliere RCC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JRM, et al. Case report: vertical dengue infection Relato de caso: transmissão vertical de dengue. 2008 [cited 2023 Aug 2]; Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
14. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Obstetrícia de Williams*. 25th ed. 2021. 369–369 p.
15. Cornish EF, Filipovic I, Åsenius F, Williams DJ, McDonnell T. Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2023 Aug 23]; 11:572567. Available from: </pmc/articles/PMC7556209/>
16. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schendel D, Skogstrand K, Flanders WD, et al. Mid-pregnancy maternal plasma levels of interleukin 2, 6, and 12, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1103–10.

17. Clao LBL, Tomassini HCB, Rosa MLG. Prevenção e controle do dengue: uma revisão de estudos sobre conhecimentos, crenças e práticas da população. *Caderno de Saúde Pública*. 2004;20(6):1447–57.
18. Guy B, Saville M, Lang J, Bosco Siqueira Jr J, Ferro Bricks L. Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue. *Revista Pan-Amaz Saude [Internet]*. 2011 [cited 2023 Aug 2];2(2):51–64. Available from: <http://revista.iec.pa.gov.br>
19. Wu B, Qi Z, Qian X. Recent Advancements in Mosquito-Borne Flavivirus Vaccine Development. Vol. 15, *Viruses*. MDPI; 2023.
20. Malta M, Oliveira Cardoso L, Inacio Bastos F, Maria Ferreira Magnanini M, Marcelo Furtado Passos da Silva C. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica [Internet]*. 2010 [cited 2023 Oct 1];44(3):559–65. Available from: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>
21. Basurko C, Everhard S, Matheus S, Restrepo M, Hildéral H, Lambert V, et al. A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy. *PLoS One [Internet]*. 2018 [cited 2023 Aug 30];13(10). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202005>
22. Kallur SD, Surapaneni T, Boorugu HK, Aziz N, Gala AR, Donnuri S. Need for guidelines for the combined management of pregnancy and dengue: a retrospective study from an Indian tertiary care maternity hospital. *Trop Doct*. 2019 Jan 1;49(1):7–9.
23. Sondo KA, Ouattara A, Arnaud Diendéré E, Diallo I, Zoungrana J, Zémané G, et al. Dengue infection during pregnancy in Burkina Faso: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2019 [cited 2023 Aug 26];19(997). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4587-x>
24. Tougma SA, Yaméogo WNZ, 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. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9).

25. Mubashir M, Ahmed KS, Mubashir H, Quddusi A, Farooq A, Ahmed SI, et al. Dengue and malaria infections in pregnancy: Maternal, fetal and neonatal outcomes at a tertiary care hospital. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Aug 23];132(7–8):188–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997066/>
26. 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. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 30];304:91–100. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05930-7>
27. 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 J Med Res*. 2022;156(4–5):619–23.
28. Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul 1;16(7):857–65.
29. Agarwal K, Malik S, Mittal P. A retrospective analysis of the symptoms and course of dengue infection during pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2017 Oct 1;139(1):4–8.
30. Gutiérrez-Aguirre CH, Palomares-Leal A, Soto-Flores L, Colunga-Pedraza P, Jaime-Pérez JC, Zambrano-Velarde M, et al. Dengue during pregnancy, less incidence of thrombocytopenia than in general population. *Revista de Salud Publica*. 2019;21(5).
31. Jayanthi H, Tulasi S. Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in dengue fever with thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(1):120.
32. Hottz E, Tolley ND, Zimmerman GA, Weyrich AS, Bozza FA. Platelets in dengue infection. Vol. 8, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. Elsevier Ltd; 2011.

33. 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 Infect Dis.* 2022 Dec 1;22(1).