

DETECÇÃO DE ARBOVIROSES EM GESTANTES NA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO

Milena Polotto de Santi¹
Fernanda Modesto Tolentino Binhardi²
Luciana Martins Aguiro³
Érica Valessa Ramos Gomes Pagnoca⁴
Mirella Fontana Batista Binhardi⁵
Maricélia Navarro Pinheiro Flores⁶
Márcia Maria Costa Nunes Soares⁷

SANTI, M. P. de; BINHARDI, F. M. T.; AGUERO, L. M.; PAGNOC, E. V. R. G.; BINHARDI, M. F. B.; FLORES, M. N. P.; SOARES, M. M. C. N. Detecção de arboviroses em gestantes na região noroeste do Estado de São Paulo. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 25, n. 1, p. 37-42, jan./abr. 2021.

RESUMO: As infecções ocasionadas pelos vírus da Dengue (DENV), Zika (ZIKV) e Chikungunya (CHIKV) em gestantes são de grande preocupação pelos possíveis danos causados pelos mesmos às mães e fetos. O ZIKV está relacionado à microcefalia e outras anomalias cerebrais graves em neonatos e a infecção por CHIKV em gestantes no período intraparto pode levar à transmissão vertical, com possibilidade de agravamento no quadro do neonato. E, apesar de ainda não haver relatos de ocorrência de malformações congênitas associadas à infecção por DENV em gestantes, as mesmas são consideradas um grupo de risco, pois apresentam maiores chances de evolução para formas graves ou óbito e aumento no risco de partos prematuros decorrente da infecção materna perinatal. Neste estudo, foi realizada uma análise retrospectiva dos resultados envolvendo os vírus DENV, ZIKV e CHIKV para determinar a taxa de positividade destas arboviroses em gestantes no município de São José do Rio Preto-SP, nos anos de 2018 e 2019. Para isso, foram coletados resultados de PCR em tempo real (RT-PCR) para DENV, ZIKV e CHIKV de amostras de soro e urina obtidas de 557 gestantes com histórico de febre, bem como 93 amostras de recém-nascidos (RN). Na análise dos resultados foi verificado que o sorotipo-2 de Dengue (DENV-2) foi detectado em 106/557 correspondendo a 19% das amostras, o sorotipo-1 (DENV-1) foi detectado em apenas uma amostra e o ZIKV foi detectado em duas amostras. CHIKV não foi detectado. Não foi detectado arbovírus nas amostras de RN testadas pela técnica de RT-PCR. Quanto à idade, 40% das gestantes pertenciam à faixa etária de 25 a 32 anos, seguidas pelas faixas de 33 a 40 anos e 17 a 24 anos com percentuais de 31 e 29%, respectivamente. No período, uma gestante que estava na 13ª semana de gestação foi a óbito por DENV-2. Os resultados obtidos evidenciam a importância do diagnóstico precoce das arboviroses neste grupo, viabilizando a assistência adequada às gestantes. Nesse sentido, o monitoramento da circulação simultânea de arboviroses responsáveis por causarem complicações em gestantes e infecções congênitas deve continuar em áreas endêmicas como a de São José do Rio Preto, visando um diagnóstico materno precoce e manejo adequado de gestantes testadas positivas verificando a presença de sinais de alerta e de dengue grave.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue. Arbovirus. Gestantes. Zika Virus.

DETECTION OF ARBOVIROSES IN PREGNANT WOMEN IN THE NORTHWEST REGION OF THE STATE OF SÃO PAULO

ABSTRACT: Infections caused by Dengue (DENV), Zika (ZIKV) and Chikungunya (CHIKV) viruses in pregnant women represent great concern because of the possible damage that can be caused by these viruses to both mothers and fetuses. ZIKV is related to microcephaly and other severe brain abnormalities in neonates, while CHIKV infection in pregnant women in the intrapartum period can lead to vertical transmission, with the possibility of worsening in the neonate. And although there are no reports of congenital malformations associated with DENV infection in pregnant women, they are also considered of risk group, since they have greater probability to progress to severe forms or even death. In addition, there is an increased risk of premature childbirth. In this study, a retrospective result analysis involving DENV, ZIKV and CHIKV viruses was carried out to determine the positivity rate of those arboviruses in pregnant women in the city of São José do Rio Preto-SP, in the years 2018 and 2019. For this purpose, real-time PCR results (RT-PCR) were collected for DENV, ZIKV and CHIKV from serum and urine samples obtained from 557 pregnant women with a history of fever, as well as samples from 93 newborns (NB). Dengue serotype-2 (DENV-2) was detected in 106/557, which corresponds to 19% of the samples; dengue serotype-1 (DENV-1) was detected in only one sample, and the ZIKV was detected in two samples. CHIKV was not detected. Arboviruses were not detected in the NB samples tested by the RT-PCR technique. In relation to age groups, 40% of pregnant women were between 25 to 32 years old, followed by the groups of 33 to 40 years old, and 17 to 24 years old, with 31% and 29%, respectively. In the period, a pregnant woman who was in the 13th week of pregnancy died due to DENV-2. The results obtained emphasize the importance of the early diagnosis of arboviruses in this group, thus enabling adequate assistance to pregnant women. In this sense, the monitoring of arboviruses circulation responsible for causing complications and congenital infections in pregnant women should continue in endemic areas such as São José do Rio Preto, aiming at an early maternal diagnosis and adequate management of the patients who tested positive, checking for the presence of any alert signs and severe dengue.

KEYWORDS: Dengue. Arboviruses. Pregnant women. Zika Virus.

DOI: 10.25110/arqsaude.v25i1.2021.7990

¹Pesquisadora Científica Instituto Adolfo Lutz - São José do Rio Preto. Email: milena.santi@ial.sp.gov.br

²Pesquisador Científico Instituto Adolfo Lutz - Instituto Adolfo Lutz São José do Rio Preto. Email: fernanda.tolentino@ial.sp.gov.br

³Biomédica - Unilab Laboratório de Análises Clínicas de Lins. Email: lucliana_2011@hotmail.com

⁴Biomédica - Instituto Adolfo Lutz São Paulo. E-mail: evallessa@hotmail.com

⁵ATAS Biomédico - Instituto Adolfo Lutz São José do Rio Preto. Email: mirella.binhardi@ial.sp.gov.br

⁶ATAS Biomédico - Instituto Adolfo Lutz São José do Rio Preto. Email: maricelia.flores@ial.sp.gov.br

⁷Pesquisadora Científica Instituto Adolfo Lutz São José do Rio Preto. Email: marcia.soares@ial.sp.gov.br

Introdução

As epidemias causadas por arbovírus nas últimas décadas demonstraram que esses continuam apresentando-se como uma ameaça à saúde humana em escala global. O termo arbovírus (*arthropod borne viruses*) refere-se aos vírus transmitidos por artrópodes hematófagos a hospedeiros vertebrados suscetíveis e que causam doenças denominadas arboviroses, frequentemente associadas a surtos e epidemias em seres humanos (MAYER *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2019). A infecção pelo vírus da Dengue (DENV) é a mais prevalente na população mundial, com aproximadamente 390 milhões de casos por ano, e, destes, 96 milhões resultarão em infecções com sintomas graves (MULLER *et al.*, 2017; TIAN *et al.*, 2018; BRADY e HAY, 2020).

Nos últimos trinta anos, DENV foi o arbovírus que causou os maiores problemas de saúde pública no Brasil, com reintroduções contínuas contribuindo para a manutenção no vírus no país (VILLABONA-ARENAS *et al.*, 2014), o CHIKV foi relatado pela primeira vez em 2014 (NUNES *et al.*, 2015), seguido pelo ZIKV em 2015 (ZANLUCA *et al.*, 2015).

Dengue, Zika e Chikungunya acomete toda a população, todavia, grupos mais propícios como as gestantes podem sofrer maiores complicações (DONALISIO *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019). As gestantes necessitam de atenção especializada, pois nesse período pode ocorrer uma relativa imunossupressão materna para abrigar o feto, pois o mesmo é semi-alógeno (possui metade do material genético igual ao da mãe e metade distinto, de origem paterna, esta condição pode ser fator determinante para uma maior gravidade dessas doenças (MOTA, 2012; FEITOZA *et al.*; 2017).

O comportamento fisiopatológico da dengue apresenta-se semelhante em gestantes e não gestantes. Com relação ao binômio materno-fetal, gestantes infectadas pelo vírus da dengue podem transmitir o vírus ao feto, aumentando o risco de abortamento no primeiro trimestre e de trabalho de parto prematuro, quando adquirida no último trimestre. Existe também uma incidência maior de baixo peso ao nascer em mulheres que tiveram dengue durante a gravidez e quanto mais próximo ao parto a paciente for infectada, maior será a chance de o recém-nato apresentar quadro de infecção por dengue. Com relação à mãe, pode ocorrer hemorragia tanto no abortamento, no parto ou no pós-parto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A infecção por CHIKV não está associada com maior risco de complicações em gestantes, entretanto, assim como em não gestantes há um risco aumentado de sequelas e sepsse necessitando de tratamentos em terapia intensiva, especialmente no terceiro trimestre de gestação (CHARLIER *et al.*, 2017; ESCOBAR *et al.*, 2015). A transmissão perinatal pode atingir até 50% nos casos de viremia materna dois dias antes ou dois dias após o parto (FRITEL *et al.*, 2010; TORRES *et al.*, 2016). A maioria dos recém-nascidos infectados são assintomáticos no momento do nascimento, entretanto, os sinais de infecção surgem normalmente entre três a cinco dias após o parto e, dentre os sintomáticos, muitos apresentam encefalopatia (GÉRARDIN *et al.*, 2008, VOUGA *et al.*, 2019).

A infecção por Zika em gestantes é assintomática

na maioria dos casos, sendo os casos sintomáticos variando de 17 a 38%, porém, para os neonatos, a infecção pode causar muitos danos destacando a microcefalia congênita associada à diminuição do tamanho normal do cérebro e desenvolvimento neurológico anormal (POMAR *et al.*, 2019). O surto de ZIKV registrado entre os anos 2015-2016 e a identificação de sua capacidade de produzir malformações congênitas no feto evidenciaram a ameaça que este arbovírus representa para as gestantes e seus fetos e reforçaram a importância do diagnóstico precoce do mesmo em gestantes, especialmente durante as epidemias (CALVET *et al.*, 2016; CHARLIE *et al.*, 2017).

Sendo assim, os objetivos do presente estudo foram investigar a presença dos arbovírus Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV) em amostras de soro e urina de gestantes da região noroeste do estado de São Paulo. O maior e mais importante município da região, São José do Rio Preto, é área de grande infestação do mosquito transmissor *Aedes aegypti* e é endêmico para Dengue, já apresentou casos confirmados de microcefalia em neonatos pelo vírus Zika, aumento de casos do vírus Chikungunya e vários relatos de morte por Dengue (ESTOFOLETE *et al.*, 2019). Esse cenário foi determinante para a realização deste estudo objetivando a detecção precoce destes patógenos em gestantes desta região.

Material e Métodos

Desenho do Estudo

Neste estudo transversal, retrospectivo, foram analisados os resultados de amostras de soro e urina de gestantes e de soro de recém-nascidos (RN) cujas mães apresentaram sintomas de doença exantemática sugestivos de infecções por arbovírus em qualquer período da gestação, cadastradas no sistema para a investigação das arboviroses por RT-qPCR. As amostras de gestantes foram coletadas durante o período de infecção aguda de acordo com os critérios do Ministério da Saúde (soro até o quinto dia e urina até o 14 dia após o início dos sintomas) e em amostras dos recém-nascidos com diagnóstico clínico de microcefalia no nascimento (MS, 2017).

Os resultados analisados foram de amostras recebidas no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019 na região do município de São José do Rio Preto, o mais populoso e importante economicamente da região noroeste paulista (figura 1).



Figura 1: Região do município de São José do Rio Preto, estado de São Paulo.

Os critérios de exclusão foram pacientes que não foram testados por RT-qPCR para os arbovírus (CARVALHO *et al.*, 2019). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Adolfo Lutz (CAAE: 89374718.0.0000.0059).

Ensaio Laboratoriais

O sangue venoso foi coletado em tubos contendo ativador de coágulo para obtenção de amostras de soro e as amostras de urina foram coletadas em frascos estéreis. As amostras foram centrifugadas e aliqüotadas em criotubos identificados e estocadas em freezer -80 °C.

A extração de RNA foi realizada com o Qiam Viral RNA Kit (QIAGEN Inc.,USA), de acordo com as recomendações do fabricante.

Para a detecção do RNA do DENV foram utilizados os primers e protocolo de Lanciotti e colaboradores (1992). Já para a detecção do ZIKV e do CHIKV foram utilizados primers e protocolos de Lanciotti e colaboradores (2008) e Lanciotti e colaboradores (2007), respectivamente.

Resultados

No período estudado foram analisados resultados de 557 amostras de soro e urina de gestantes e 93 amostras de soro de recém-nascidos. A figura 2 demonstra a distribuição dos casos investigados recebidos no período de estudo.

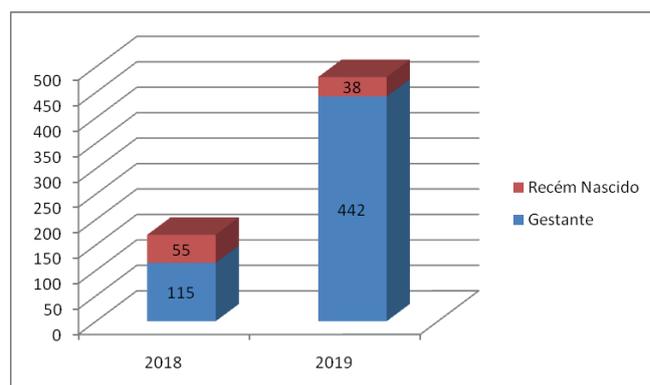


Figura 2: Distribuição das amostras recebidas no CLR IAL de São José do Rio Preto no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019.

No período total do estudo, 106 (19%) amostras de soro de gestantes foram positivas para o vírus Dengue sorotipo 2 (DENV-2) e apenas uma amostra foi positiva para o sorotipo 1 (DENV-1).

No ano de 2018, em relação às gestantes, sete soros apresentaram resultado detectável para o DENV-2, um soro para o DENV-1 e duas amostras foram detectáveis para o ZIKV. No ano de 2019, foi detectado apenas o DENV-2 em 99 gestantes. Não foi observada co-infecção e não houve detecção do CHIKV (figura 3).

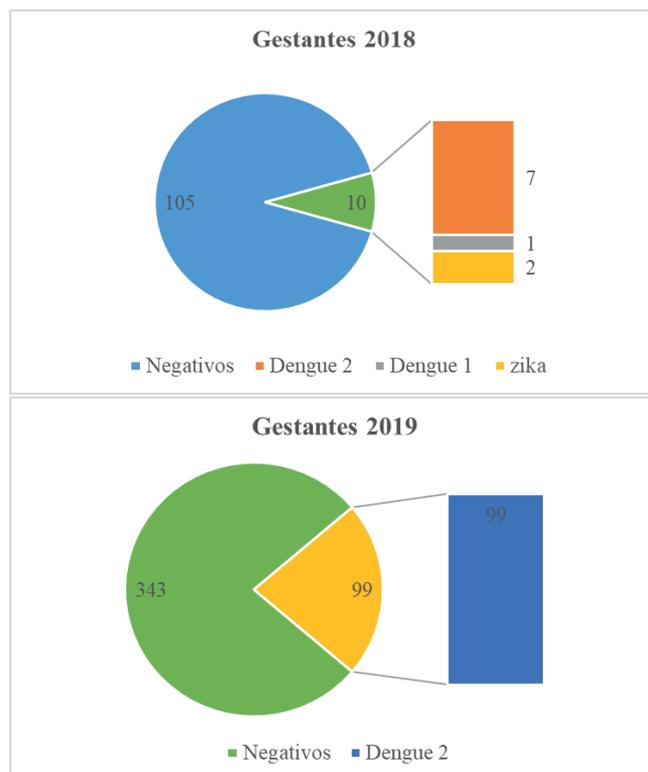


Figura 3: Distribuição dos casos de arbovírus investigados em gestantes nos anos de 2018 e 2019.

Um total de 93 amostras de recém-nascidos e suas respectivas mães foi colhido, correspondendo a 17% do total. Dessas, foi detectado o DENV-2 em três amostras, no entanto, seus respectivos RNs apresentaram resultados negativos, evidenciando que não houve transmissão vertical do vírus.

Informações sobre o período gestacional constavam em apenas 33% dos formulários, sendo observada maior taxa de positividade no 3º trimestre de gestação com 20 casos (57%), seguido de 8 casos no segundo trimestre (23%) e 7 casos no primeiro trimestre (20%).

Quanto à faixa etária das gestantes positivas para DENV-2, o predomínio foi entre 25 a 32 anos em 39,6% dessas, seguido por 33 a 43 anos em 31,1% e 17 a 24 anos em 29,2%.

A gestante com resultado positivo para DENV-1 tinha 28 anos e apresentou sintomas no terceiro trimestre de gestação, seu recém-nascido apresentou resultados negativos no teste de RT-PCR para as arboviroses testadas. As gestantes positivas para ZIKV, com idades de 28 e 41 anos, manifestaram sintomas também durante o último trimestre de gestação e seus recém-nascidos testaram negativos para as arboviroses no teste de RT-PCR, e não desenvolveram microcefalia.

No período de estudo, houve um óbito de gestante por DENV-2 no ano de 2019, a paciente de 26 anos encontrava-se na 13ª semana de gestação e não apresentava comorbidades. Nessa gestante foram realizados também a investigação de ZIK, DENV, CHIKV e Influenza por RT-PCR e por imuno-histoquímica em fragmentos de baço e fígado, apresentando resultado positivo para DENV-2 nos dois testes em ambos os órgãos. Os outros vírus testados não foram detectados.

No exame histopatológico os achados foram edema do parênquima cerebral, infiltrado inflamatório misto discreto intersticial no miocárdio, congestão no pulmão, traqueíte aguda exulcerada, congestão sinusoidal do fígado, depleção linfóide do baço e autólise parcial do rim.

Discussão

Este estudo avaliou amostras de gestantes e recém-nascidos (RN) atendidos em Unidades de Pronto Atendimento e Hospitais de 102 municípios pertencentes ao Departamento Regional de Saúde - XV (DRS-XV) de São José do Rio Preto, que é um dos 17 departamentos do Estado de São Paulo.

No contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são DENV, CHIKV e ZIKV (ESTOFOLETE *et al.*, 2019). A taxa de positividade de aproximadamente 19% para DENV-2 encontrada foi expressivamente maior quando comparado com dados recentes encontrados na literatura em gestantes (FALAVINA *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2019).

A infecção por DENV durante a gravidez pode ocasionar complicações fetais e neonatais como perdas fetais (abortos < 28 semanas de gestação e nascidos mortos); parto prematuro; baixo peso ao nascer para a idade gestacional e infecção perinatal. (CHARLIER *et al.*, 2017; PAIXÃO *et al.*, 2018; PAIXÃO *et al.*, 2019). Porém, infelizmente, não tivemos acesso às informações relatadas acima das gestantes estudadas, sendo uma grande limitação do estudo.

No atual estudo, nenhum recém-nascido de mãe positiva para dengue, apresentou resultado positivo no RT-PCR, sugerindo que não houve transmissão vertical. Entretanto, um dos limitantes do estudo foi a não realização de todos os testes diagnósticos necessários nas mães e nos recém-nascidos como a sorologia IgM para a detecção de transmissão materno-fetal. Apesar de não encontrada no estudo atual há relatos na literatura que comprovam a possibilidade de transmissão vertical do DENV (ALALLAH *et al.*, 2019; CHYE *et al.*, 1997). Em estudo realizado por Ribeiro e colaboradores (2013), sete casos de transmissão vertical foram relatados e confirmados por sorologia, RT-PCR e imuno-histoquímica.

Durante o período deste estudo, foi confirmado um óbito de gestante hospitalizada com sinais de gravidade por DENV-2, o que corresponde a 0,2% das gestantes, inferior à taxa de mortalidade encontrada na literatura que variam de 2,9% a 22% (FEITOZA *et al.*, 2017; MACHADO *et al.*, 2013; PAIXÃO *et al.*, 2018). A ocorrência de óbito materno de mulheres grávidas com infecções por dengue tem sido correlacionada principalmente à hemorragias relacionadas à trombocitopenia e alterações endoteliais durante a infecção aguda (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Na gestante que veio a óbito do atual estudo, os achados do exame histopatológico como alterações no miocárdio, fígado e outros órgãos evidenciam que o DENV pode infectar qualquer tecido do corpo, até mesmo pele, músculos e intestino o que é refletido nas manifestações clínicas como dor muscular, erupções cutâneas, dor abdominal entre outros (LIM *et al.*, 2014; Kularatne *et al.*, 2014; Kularatne *et al.*, 2018).

Em estudo de Nascimento e colaboradores em 2017 foi comparado as taxas de óbitos em mulheres em idade

reprodutiva com mulheres grávidas e foi observado um risco de morte quatro vezes maior nas gestantes, sendo mais frequente as formas mais severas e óbito no terceiro trimestre de gestação.

Outro importante fato foi o óbito ter ocorrido por dengue do sorotipo 2. Os sorotipos mais comumente associados a casos severos e fatais de dengue são o DENV-2 e DENV-3, como demonstrado em estudo de Nunes e colaboradores (2011) o qual evidenciou que a infecção pelo sorotipo 2 foi associado a um risco cinco vezes maior de morte quando comparado ao DENV-1. Além disso, estudos prévios também mostraram que infecções por DENV-2 estão associadas a um aumento no número de casos severos como febre hemorrágica e choque (PAWITAN *et al.*, 2011; NUNES *et al.*, 2018). É importante frisar também que o cenário hiperendêmico da região do estudo com a circulação dos quatro sorotipos em diferentes períodos pode levar a um aumento de casos graves e fatais (GUZMAN e HARRIS, 2015).

Diversos estudos relatam significativa mortalidade materna por dengue como no Sudão (ISMAIL *et al.*, 2006), Rio de Janeiro (ALVARENGA *et al.*, 2009) e Sul da Ásia (ADAM *et al.*, 2010), sendo esse grupo 4 vezes mais suscetíveis a manifestar dengue grave e morte quando comparado à mulheres não-grávidas (MACHADO *et al.*, 2013; MOTA *et al.* 2012). Nesse contexto, gestantes diagnosticadas com dengue precisam ser consideradas de alto risco para o desenvolvimento de dengue grave, sendo essencial uma vigilância médica rigorosa em tais mulheres (SONDO *et al.*, 2019).

Em relação aos casos de ZIKV, as duas gestantes positivas foram diagnosticadas no terceiro trimestre de gravidez e seus respectivos RNs não nasceram com microcefalia sugerindo menor taxa de malformações congênitas quanto maior o tempo de gestação, como já demonstrado em outros estudos corroborando com estudo de Rocha e colaboradores (2019) no qual foi observado que a infecção por ZIKV no primeiro trimestre de gravidez foi o fator de risco mais fortemente associado à microcefalia (HOLTZMAN *et al.*, 2018; ROCHA *et al.*, 2019). Uma recente análise realizada com 1297 mulheres grávidas nos Estados Unidos reportou que bebês nascidos de mães com infecção confirmada laboratorialmente para o ZIKV tiveram 10% de risco de possuir defeitos congênitos, sendo em 75% desses, microcefalia e/ou outras anomalias cerebrais (REYNOLDS *et al.*, 2017).

Além disso, autores sugerem que múltiplas infecções prévias por DENV poderiam causar um efeito protetor contra o ZIKV e não causar a síndrome congênita do Zika (PEDROSO *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020), e, por São José do Rio Preto ser um município hiperendêmico para dengue (CHIARAVALLOTTI-NETO *et al.*, 2019) com várias epidemias regressas (MONDINI *et al.*, 2009; ROCCO *et al.*, 2012), poderíamos inferir que a população seja beneficiada por esse efeito protetor.

Conclusão

Foram detectados DENV e ZIKV nas gestantes estudadas, ratificando a importância do diagnóstico precoce das arboviroses nesse grupo para viabilizar a assistência

adequada às gestantes.

A ocorrência do óbito de uma gestante jovem e de seu feto evidencia a necessidade de acompanhamento da infecção por dengue durante a gestação. A investigação de arboviroses em regiões endêmicas como a de São José do Rio Preto deve ser bem estruturada e monitorada, por isso enfatizamos a importância da realização do pré-natal para promover um diagnóstico materno precoce e manejo adequado de gestantes positivas envolvendo a busca de sinais de alerta.

Este estudo possui limitações que incluem a falta de informações sobre as gestantes e a evolução das mesmas durante o curso da infecção, resultados de outros métodos diagnósticos além da RT-PCR também seria primordial para melhor análise da presença de transmissão vertical.

Referências

- ADAM, I.; JUMA, A. M.; ELBASHIR, H. M.; KARSANY, M. S. Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port Sudan, Eastern Sudan. **J Virol**. v. 7, n. 153, 2010.
- ALALLAH, J. *et al.* Congenital dengue in a Saudi neonate: a case report. **Journal Neonatal Perinatal Medicine**, v. Pre-press, n. Pre-press, p. 1-4, 2019.
- ALVARENGA, C. F. *et al.* Dengue Pendant la grossesse: une étude de treize cas. **Am J Infect Dis**. v. 5, p. 298-303, 2009.
- BRADY, O. J.; HAY, S. I. The global expansion of dengue: how *Aedes Aegypti* mosquitoes enabled the first pandemic arbovirus. **Annu Rev Entomol**. v. 7, n. 65, p. 191-208, 2020.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 58 p.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil, a resposta do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 136 p.
- CALVET, G. *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 653-660, 2016.
- CARVALHO, F. R. *et al.* Simultaneous circulation of arboviruses and other congenital infections in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. **Acta Tropica**, v. 192, p. 49-54, 2019.
- CHARLIER, C. *et al.* Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. **Lancet Child & Adolescent Health**, v. 1, n. 2, p. 134-146, 2017.
- CHYE, J. K. *et al.* Vertical transmission of dengue. **Clinical Infectious Diseases**, v. 25, p. 1374-1377, 1997.
- CHIARAVALLOTI-NETO, F. *et al.* Seroprevalence for dengue virus in a hyperendemic area and associated socioeconomic and demographic factors using a cross-sectional design and a geostatistical approach, state of São Paulo, Brazil. **BMC Infect Dis**. v. 19, n. 1, p. 441, 2019.
- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; VON ZUBEN, A. P. B. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saúde Pública**, v. 7, n. 51, p. 30, 2017.
- ESCOBAR, M. *et al.* Pregnant women hospitalized with Chikungunya virus infection, Colombia, 2015. **Emerg Infect Dis**. v. 23, n. 11, p. 1777-1783, 2017.
- ESTOFOLETE, C. F. *et al.* Co-infection between Zika and different Dengue serotypes during DENV outbreak in Brazil. **Journal of Infection and Public Health**, v. 12, n. 2, p. 178-181, 2019.
- FALAVINA, L. P.; LENTSCK, M. H.; MATHIAS, T. A. F. Trend and spatial distribution of infectious diseases in pregnant women in the state of Paraná-Brazil. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, e3160, 2019.
- FEITOZA, H. A. C. *et al.* Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 5, e00178915, 2017.
- FRITEL, X. *et al.* Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. **Emerg Infect Dis**, v. 16, n. 3, p. 418-425, 2010.
- GÉRARDIN, P. *et al.* Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the island of La Réunion. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 3, p. e60, 2008.
- GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-65, 2015.
- HOLTZMAN, M.; GOLDEN, W. C.; SHEFFIELD, J. S. Zika Virus infection in the pregnant woman. **Clin Obstet Gynecol**. v. 61, n. 1, p. 177-185, 2018.
- KULARATNE, S. *et al.* Extensive haemorrhagic necrosis of liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study. **BMC Infect Dis**, v. 14, n. 141, 2014.
- KULARATNE, S. *et al.* Heart and liver are infected in fatal cases of dengue: three PCR based case studies. **BMC Infect Dis**. v. 18, v. 1, p. 681, 2018.
- ISMAIL, N. A. *et al.* Dengue pendant la grossesse. Asie du Sud. **J Trop Med**. v. 37, p. 681-683, 2006.
- LANCIOTTI, R. S. *et al.* Chikungunya virus in US Travellers returning from India, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 764-767, 2007.

- LANCIOTTI, R. S. *et al.* Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232-1239, 2008.
- LIM, S. M. S.; HOO, F. K.; WAW, S. A case of dengue haemorrhagic fever with myocarditis and complete heart block. **Rawal Medical Journal**, v. 39, n. 1, p. 104-106, 2014.
- MACHADO, C. R. *et al.* Is pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro surveillance information system. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 5, e2217, 2013.
- MAYER, S. V.; TESH, R. B.; VASILAKIS, N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. **Acta Tropica**, v. 166, p. 155-163, 2017.
- MONDINI, A. *et al.* Spatio-temporal tracking and phylodynamics of an urban dengue. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 26, n. 3, 2009.
- MOTA, A. K. *et al.* Maternal mortality and impact of dengue in Southeast Brazil: an ecological study, 2001-2005. **Cad Saude Publica**, v. 28, n. 6, p.1057-1066, 2012.
- MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. 2, p. 89-95, 2017.
- NASCIMENTO, L. B. D. *et al.* Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015. **Epidemiol Serv Saude**, v. 26, n. 3, p. 433-442, 2017.
- NUNES, M. R. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Med**, v. 13, n. 102, 2015.
- OLIVEIRA, C. S. *et al.* Risk of Zika virus-associated birth defects in congenital confirmed cases in the Brazilian Amazon. **Rev Panam Salud Publica**, v. 44, n. 116, 2020.
- PAIXAO, E. S. *et al.* Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 9938, 2018.
- PAIXÃO, E. S. *et al.* Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. **BMJ Open**, v. 9, n.7, p. e023529, 2019.
- PAWITAN, J. A. Dengue virus infection: predictors for severe dengue. **Acta Medica Indones**, v. 43, p. 129-135, 2011.
- PEDROSO, C. *et al.* Cross-protection of Dengue virus infection against Congenital Zika Syndrome, Northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 25, n. 8, p. 1485-1493, 2019.
- POMAR, L. *et al.* Zika virus during pregnancy: from maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. **Prenatal Diagnoses**, v. 39, n. 6, p. 420-430, 2019.
- REYNOLDS, M. R. *et al.* Vital signs: update on Zika virus-associated birth Zika Virus Infection in the Pregnant Woman defects and evaluation of all US infants with congenital Zika virus exposure-US Zika Pregnancy Registry, 2016. **Morb Mortal Wkly Rep**, v. 66, p. 366-373, 2017.
- RIBEIRO, C. F. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 55, p. 109-112, 2017.
- ROCCO, I. M. *et al.* First isolation of dengue 4 in the state of São Paulo, Brazil, 2011. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 54, n. 1, p. 49-51, 2012.
- ROCHA, S. G. M. O. *et al.* Zika Virus infection and microcephaly: a case-control study in Brazil. **Ann Glob Health**, v. 85 n. 1: 116, 2019.
- SONDO, K. A. *et al.* Dengue infection during pregnancy in Burkina Faso: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 19, n. 1, p. 997, 2019.
- TIAN, Y. S. *et al.* Dengue virus and its inhibitors: a brief review. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**, v. 66, n. 3, p. 191-206, 2018.
- TORRES, J. R. *et al.* Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 51, p. 85-88, 2016.
- VOUGA, M. *et al.* Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management, **Journal of Travel Medicine**, v. 26, n. 8, taz077, Dec, 2019.
- WU, P. *et al.* Arbovirus life cycle in mosquito: acquisition, propagation and transmission. **Expert Rev Mol Med**, v. 21, 2019.
- VILLABONA-ARENAS, C. J. *et al.* Detection of four dengue serotypes suggests rise in hyperendemicity in urban centers of Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, 2014.
- ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 569-72, 2015.

Recebido em: 14/04/2020

Aceito em: 12/11/2020