



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

DENGUE: ORIENTAÇÕES PARA ATENDIMENTO DE TENTANTES

Autores: Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro

Elaine Cristina Fontes de Oliveira

INTRODUÇÃO

As epidemias de dengue já são conhecidas no Brasil há mais de 40 anos. A primeira documentação clínica e laboratorial da doença ocorreu entre 1981 e 1982 no estado de Roraima (Boa Vista). Desde então, a dengue vem ocorrendo de forma endêmica, com baixos níveis de transmissão, intercalada com períodos epidêmicos, com picos de transmissão entre outubro de um ano a maio do ano seguinte. Em 2023, foram notificados 1.658.816 casos prováveis de dengue em nosso país, concentrados principalmente na região Sudeste (56,41%), seguidos pelas regiões Sul (23,8%) e Centro-Oeste (11,5%). Já em 2024, o Brasil vem enfrentando um cenário alarmante da doença. Até o final de abril, foram notificados 4.127.571 casos de dengue em todo o território nacional, com recorde de óbitos confirmados (1.937) em relação ao número de mortes registradas nos últimos 20 anos. O maior número de casos foi registrado nos estados de Minas Gerais (1.225.588) e São Paulo (1.026.561), sendo a maioria dos infectados (55,1%) mulheres. Além disso, é necessário ressaltar a elevada incidência de mulheres acometidas (cerca de 785.170 casos) na faixa etária em idade reprodutiva (dos 20 aos 39 anos).

O vírus da dengue (DENV) é um arbovírus, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Sua transmissão ocorre através da picada da fêmea do mosquito *Aedes spp* infectada, sendo o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* os principais vetores de transmissão em áreas tropicais e subtropicais. O DENV apresenta quatro sorotipos distintos (DENV 1, 2, 3 e 4). A infecção por um sorotipo geralmente confere imunidade



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

por aquele sorotipo, entretanto uma nova infecção por sorotipos heterólogos aumenta o risco de doença grave.

Vários estudos relataram transmissão materno-fetal do DENV, embora os riscos sejam extremamente baixos. A dengue pode ser transmitida verticalmente (transplacentária) ou durante o período perinatal. A amamentação foi proposta como uma via de transmissão vertical de DENV, com alguns casos descritos na literatura. A transmissão sexual dos DENVs é questionável.

Sabe-se que a maioria das infecções por DENV ocorre de forma assintomática ou oligossintomática, apresentando-se como uma doença febril leve e inespecífica. Cerca de 20% das infecções por DENV resultam em sintomas como febre, desconforto articular e muscular, erupções cutâneas, náuseas e cefaleia intensa. Porém, uma pequena porcentagem dos casos pode se apresentar com um quadro de maior gravidade, caracterizado por extravasamento de plasma, sangramento ou comprometimento grave de órgãos, como coração, intestino e pulmões.

O diagnóstico clínico presuntivo da dengue deve ser suspeito em pacientes com sintomas clínicos típicos associados à exposição epidemiológica (residência ou viagem para áreas endêmicas nas últimas 2 semanas).

O diagnóstico laboratorial da dengue (Quadro 1) pode ser feito através da detecção do antígeno viral no sangue, soro ou tecido, isolamento viral ou detecção de anticorpos. A sensibilidade de cada método depende do período da doença em que ele é realizado.

Quadro 1. Métodos diagnósticos laboratoriais

CONFIRMAÇÃO PELOS SEGUINTE RESULTADOS:
Detecção da proteína NS1 reagente : ensaio imunoenzimático – ELISA
Isolamento viral positivo

RT-PCR detectável: até 5º dia de início da doença
Detecção de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA): a partir do sexto dia de início da doença)
Aumento ≥ 4 vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou test IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente com menos de 14 dias de intervalo)

IH: Inibição da hemaglutinação; PRNT: teste de neutralização por redução de placas

O tratamento da dengue é suportivo. Uma vez que não existem terapias antivirais específicas para a doença, o foco deve se concentrar na prevenção da doença através de medidas como controle do vetor, medidas de proteção individual e no desenvolvimento de uma vacina contra o DENV.

O objetivo desta nota é orientar o médico assistente no atendimento de mulheres em idade reprodutiva tentando engravidar e seus parceiros, sobre medidas de prevenção de dengue, suspeita clínica da doença, e conduta frente a casos positivos para a doença durante os tratamentos de Reprodução Assistida.

Devo realizar o exame da dengue de rotina antes dos procedimentos de reprodução assistida?

Segundo o CDC americano, o teste para o vírus da dengue não é recomendado para pacientes assintomáticos ou como *screening* pré-concepcional.

Pacientes com sintomas consistentes com dengue podem realizar tanto os testes moleculares quanto sorológicos durante os primeiros sete dias de doença. Após sete dias, apenas os testes sorológicos devem ser realizados.



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

Atenção: sintomas de dengue se assemelham a infecção por zika vírus, e teste sorológico para zika deve ser realizado para diagnóstico diferencial em casos suspeitos devido riscos gestacionais importantes envolvidos.

Quais são os testes diagnósticos de dengue mais comumente realizados?

Durante a fase aguda da doença (até os primeiros sete dias após o início dos sintomas), o vírus da dengue está normalmente presente no sangue ou em fluidos derivados do sangue, tais como soro ou plasma. Tanto o RNA do DENV identificado por testes moleculares, quanto a proteína não estrutural NS1 podem ser detectados. O CDC recomenda que, para pacientes sintomáticos, durante os primeiros sete dias de doença, qualquer amostra de soro deve ser testada por um teste NAT (Nucleic Acid Amplification Test) ou NS1 e um teste de anticorpos IgM. O teste NAT é altamente sensível e específico para a dengue, permitindo o diagnóstico preciso da infecção durante os estágios iniciais da doença.

Já durante a fase de convalescença (período além de sete dias após o início dos sintomas), as pacientes com resultados negativos nos testes (NAT ou NS1 e anticorpos IgM) nos primeiros sete dias de doença, devem ter uma amostra testada para teste de anticorpos IgM. Deve-se ressaltar que os anticorpos IgM contra DENV podem permanecer detectáveis por três meses ou mais após a infecção.

Quais são os sintomas sugestivos de dengue?

Deve-se considerar caso suspeito de dengue todo paciente que apresente doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos sinais ou sintomas como cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema, associados ou não à presença de sangramentos ou hemorragias, com história epidemiológica positiva, tendo estado nos últimos 15 dias em área suspeita.



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

Ficar atento aos sinais de alarme: dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua; vômitos persistentes; acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico); hipotensão postural e/ou lipotimia; hepatomegalia >2 cm abaixo do rebordo costal; sangramento de mucosa; letargia e/ou irritabilidade; aumento progressivo do hematócrito

Quando deve ser realizada a notificação da dengue?

Uma vez que a dengue é suspeita e/ou confirmada, ela deve ser obrigatoriamente notificada pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (SMS), já que é de notificação compulsória no Brasil.

Quais devem ser as orientações em relação à dengue para o casal que deseja engravidar?

Para mulheres que desejam engravidar e que vivem em áreas endêmicas, devem ser orientadas medidas de proteção contra a doença e a vacinação. As medidas de proteção contra a dengue incluem: evitar áreas com alta incidência de mosquitos; uso de repelentes (para mulheres usar os recomendados para gestantes) em corpo e roupas; uso de roupas que cubram a maior parte do corpo. Medidas adicionais de proteção consistem no uso de mosquiteiros sobre a cama e na instalação de telas em portas e janelas. Além disso, é crucial manter o ambiente livre de água parada para evitar a reprodução do mosquito *Aedes aegypti*.

Quais os repelentes ideais para mulheres tentantes?

Os repelentes com os seguintes princípios ativos são considerados seguros na gestação, e portanto ideais para mulheres tentantes: N,N-dietil-metatoluamida (DEET),



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

icaridina, IR3535, óleo de eucalipto limão (OLE), para-mentano-diol (PMD) e 2-undecana.

Quais são as vacinas para dengue disponíveis no Brasil?

Atualmente encontram-se licenciadas duas vacinas de dengue no Brasil: a CYD-TDV (Dengvaxia®) e a TAK-003 (Qdenga®).

A Dengvaxia® apresentou um alto grau de eficácia para receptores soropositivos no momento da vacinação, mas uma eficácia muito menor naqueles que eram soronegativos. Devido à vacinação com CYD-TDV aumentar o risco de hospitalização em indivíduos soronegativos, ela foi licenciada para administração apenas em indivíduos anteriormente soropositivos para dengue, para pessoas entre 9 e 45 anos. Assim, um teste que confirme dengue prévia é necessário antes da aplicação dessa vacina. A vacina CYD-TDV é administrada por via subcutânea em três doses nos meses 0, 6 e 12. Os efeitos colaterais mais comuns incluem dor, prurido ou dor no local da injeção, dores de cabeça, desânimo e desconforto geral. Esses efeitos colaterais desaparecem dentro de alguns dias.

Já a Qdenga® é uma vacina tetravalente de vírus vivo atenuado que compreende as quatro cepas do DENV, apresentando a estrutura principal do DENV-2 e os respectivos genes de pré-membrana e envelope dos sorotipos DENV-1, DENV-3 e DENV-4. Os ensaios clínicos demonstraram que a TAK-003 é bem tolerada e imunogênica em adultos saudáveis sem exposição prévia à infecção por DENV que vivem em regiões não endêmicas de dengue, bem como em adultos e crianças que vivem em áreas endêmicas. Está indicada, em bula, para prevenção da dengue em crianças a partir de 4 anos de idade até os 60 anos. A Qdenga® deve ser administrada por via subcutânea em um esquema de duas doses, com intervalo de 3 meses (0 e 3 meses).



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

Ainda existe uma vacina tetravalente de vírus vivo atenuada através de mutagênese dirigida com uma cepa quimérica DENV-2/-4 (National Institute of Health, licenciada para Butantan e Merck) sendo desenvolvida no Brasil.

É importante ressaltar que o Brasil é o primeiro país do mundo a oferecer o imunizante no sistema público de saúde, sendo que a vacina contra a dengue entrou no Calendário Nacional de Vacinação em fevereiro de 2024.

A vacina para dengue pode ser usada nas tentantes?

Até o momento, nem a Dengvaxia® nem a Qdenga® foram licenciadas para o uso em gestantes, uma vez que não existem dados suficientes para determinar a segurança dessas vacinas na gestação. Recomenda-se, portanto, excluir gravidez antes de vacinar.

Quanto tempo deve-se aguardar entre a vacina da dengue e a gravidez?

A recomendação geral é esperar pelo menos 28 dias após a vacinação contra a dengue antes do início das tentativas de gestação e os procedimentos de reprodução assistida.

Quanto tempo deve-se aguardar entre a dengue e o início dos tratamentos de reprodução assistida?



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

Ideal para procedimentos eletivos é aguardar 30 dias após término dos sintomas. Recomenda-se repetir hemograma e coagulograma antes de iniciar os procedimentos de reprodução assistida.

Existe alguma recomendação específica em relação à dengue para pacientes que serão submetidas às Técnicas de Reprodução Assistida?

Devem ser discutidas medidas de proteções gerais contra a dengue, tais como evitar picadas de mosquito e eliminação de possíveis criadouros do Aedes. O aconselhamento pode incluir a possibilidade de adiar o tratamento durante surtos de dengue e o risco de suspensão do ciclo em caso de dengue grave. A mulher deve ser orientada sobre o maior risco de gravidade, hospitalização e mortalidade da dengue em gestantes e que a dengue foi associada a um aumento de natimorto e morte neonatal. A infecção por dengue também foi associada a um aumento de risco de aborto espontâneo, prematuridade e baixo peso ao nascer. A associação entre a dengue e os desfechos do nascimento foi mais forte durante a fase aguda da doença (primeiros 10 dias após o início da mesma). O risco maior de parto prematuro foi devido tanto ao início precoce do parto quanto ao parto precoce devido a intervenções médicas (por exemplo, cesariana) necessárias devido à preocupação com risco materno.

Se a mulher testou positivo para dengue enquanto estiver induzindo ovulação para FIV/congelamento óvulos , o que deve ser feito?

Não existem dados na literatura para responder essa questão. Se uma mulher testou positivo para dengue durante o seu tratamento de reprodução assistida, é importante que ela informe imediatamente sua clínica de fertilidade e seu médico



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

especialista. Este poderá avaliar a situação e fornecer orientações específicas com base no estágio do tratamento, na gravidade dos sintomas da dengue e nas recomendações de saúde pública locais.

Dependendo da gravidade da infecção e do estágio do tratamento, pode ser necessário adiar o tratamento até que a mulher se recupere completamente da dengue para garantir a segurança dela e do embrião. Se paciente tiver condições clínicas, pode-se em alguns casos, realizar a coleta ovular com congelamento total dos óvulos ou dos embriões, para uma gravidez mais segura. Recomenda-se realizar hemograma no dia da coleta ovular, devido ao risco de sangramento. Importante individualizar cada caso, e priorizar a saúde e a segurança em todas as situações.

ATENÇÃO: Quadro de síndrome de hiperestimulação ovariana pode piorar ainda mais o quadro de dengue, potencializando desidratação e extravasamento de líquido.

IMPORTANTE: lembrar de suspender anticoagulantes e antiagregantes plaquetários devido risco de sangramento em mulheres com dengue, exceto em casos de indicação formal de manutenção desses medicamentos quando o risco de suspensão supera o risco de manter (ex angioplastia recente, prótese cardíaca mecânica, etc).

Se o homem testou positivo para dengue enquanto está fazendo um tratamento de reprodução assistida?

A primeira manifestação da dengue em geral é a febre, que tem duração de dois a sete dias, geralmente alta (39oC a 40oC). Se o homem testar positivo durante o tratamento de reprodução assistida deve-se considerar o possível impacto da doença, especialmente da febre, na qualidade seminal. Em casos com piora dos padrões



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

seminais pode-se considerar congelamento dos oócitos com posterior fertilização quando o homem já estiver recuperado clinicamente. Dados sobre o impacto do vírus na qualidade seminal e nas técnicas de reprodução assistida não estão ainda disponíveis.

BIBLIOGRAFIA

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. 2021;304(1):91-100.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico]. 6.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

Centers for Disease Control and Prevention. Dengue.Vaccine Safe & Effectiveness [Internet]. 2024 [cited 2024 April 30]. Available from:<https://www.cdc.gov/dengue/vaccine/parents/safety-effectiveness.html>

Centers for Disease Control and Prevention. Dengue.[Internet]. 2024 [cited 2024 April 30]. Available from:<https://www.cdc.gov/dengue/index.html>

Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. Clin Microbiol Rev. 1990;3(4):376-96.

Hou J, Ye W, Chen J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. Front Immunol. 2022;13:840104.



COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

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;22(1):5.

Ministério da Saúde. Série histórica - Casos prováveis de dengue - (2000-2023) [Internet]. 2024[cited 2024 April 30]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue/situacao-epidemiologica/serie-historica-casos-provaveis-de-dengue-2000-2023/view>

Paixão ES, Campbell OM, Teixeira MG, Costa MC, Harron K, Barreto ML, et al. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. *BMJ Open.* 2019;9(7):e023529.

Patel SS, Winkle P, Faccin A, Nordio F, LeFevre I, Tsoukas CG. An open-label, Phase 3 trial of TAK-003, a live attenuated dengue tetravalent vaccine, in healthy US adults: immunogenicity and safety when administered during the second half of a 24-month shelf-life. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(2):2254964.

Rathore SS, Oberoi S, Hilliard J, Raja R, Ahmed NK, Vishwakarma Y, et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. *Trop Med Int Health.* 2022;27(7):619-29.

WHO Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third edition. Geneva: World Health Organization, 2009.