

CAPÍTULO 3

IMPACTO DO TRATAMENTO COM CANABIDIOL NA FORMAÇÃO FETAL EM INFECÇÕES POR *Aedes aegypti*

Data de submissão: 06/12/2024

Data de aceite: 05/02/2025

Alison Jose da Silva

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Taynná Maria da Silva

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Isaque Bertoldo Santos da Silva

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Maria Eduarda Carneiro de Lima

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Rafaela de Lima Gomes

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Leandro Alves Inojosa Filho

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

José Rhaldney Lima de Queiroz

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Luciana Regueira Silva

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Sara Vitoria de Oliveira Costa

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Pollyana Oliveira Guimarães

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco

Bruno Mendes Tenorio

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

Glenison da Rocha Duarte

Departamento de Histologia e Embriologia,
Universidade Federal de Pernambuco.
Recife-PE

RESUMO: O *Aedes aegypti* é um vetor responsável pela transmissão das arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya, as quais são desafios constantes à saúde pública, infectando milhões de pessoas anualmente. A Chikungunya apresenta fatores de risco às gestantes por estar associado a trombocitopenia, enquanto o Zika vírus é associado diretamente aos defeitos congênitos que inclui graves malformações e atrasos neuropsicomotores causados pelo vírus principalmente durante o primeiro trimestre da gestação, além da alta incidência de casos de microcefalia associados à doença. Estudos que associam o Zika Vírus a anomalias e doenças fetais, sugerem que ele tenha desenvolvido maneiras específicas de superar a defesa trofoblástica afetando o tecido neuronal do feto. Considerando a gravidade da doença, sobretudo no período gestacional, as quais não possuem nenhuma tratamento específico, a fitoterapia com o canabidiol, um derivado da *Cannabis sativa*, é apontado como uma possível terapia de sucesso, visto que o derivado apresenta propriedades neuroprotetoras, cardioprotetoras e anti inflamatórias que podem cooperar para a redução dos danos associados às infecções graves por dengue, chikungunya e zika. O objetivo desse estudo foi analisar como o canabidiol poderia colaborar para o tratamento durante a formação fetal em infecções pelo *Aedes aegypti*.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*; Canabidiol; Morfologia; malformações congênitas.

ABSTRACT: *Aedes aegypti* is a vector responsible for the transmission of the arboviruses Dengue, Zika and Chikungunya, which are constant challenges to public health, infecting millions of people annually. Chikungunya presents risk factors to pregnant women as it is associated with thrombocytopenia, while the Zika virus is directly associated with congenital defects that include serious malformations and neuropsychomotor delays caused by the virus mainly during the first trimester of pregnancy, in addition to the high incidence of cases of microcephaly associated with the disease. Studies that associate the Zika Virus with fetal anomalies and diseases suggest that it has developed specific methods to overcome the trophoblastic defense by affecting the fetal neuronal tissue. Considering the severity of the disease, especially in the gestational period, which does not have any specific treatment, phytotherapy with cannabidiol, a derivative of *Cannabis sativa*, is considered a possible successful therapy, since the derivative has neuroprotective, cardioprotective and anti-inflammatories that can help reduce the damage associated with serious dengue, chikungunya and zika infections. The objective of this study was to analyze how cannabidiol could contribute to the treatment during fetal formation of infections caused by *Aedes aegypti*.

KEYWORDS: *Aedes aegypti*; Cannabidiol; Morphology; congenital malformations.

1 | INTRODUÇÃO

O mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) é um vetor que apresenta alto risco de transmissão de arboviroses, sendo responsável pela transmissão da Dengue (DENV), Zika (ZIKV) e Chikungunya (CHIKV). Somente na Região das Américas entre a semana epidemiológica 1 a 52 de 2022, foram notificados 3.125.367 casos de arboviroses. Do total de casos, 2.811.433 (90%) corresponderam a casos de Dengue, 273.685 (8,7%) casos de Chikungunya e 40.249 (1,3%) casos de Zika (PAHO, 2023). Estudos sugerem que a sua alta capacidade adaptativa e tolerância às atividades humanas podem contribuir não apenas para a sua proliferação em áreas urbanas densamente povoadas, mas também sugere potencial de expansão geográfica. É possível que devido às mudanças climáticas em um futuro próximo o *Aedes aegypti* se estabeleça em novas áreas, aumentando o risco de disseminação dessas arboviroses em escala global (NETO, 2024).

O vírus Zika é um flavivírus que foi identificado inicialmente em Uganda em 1952 (DICK *et al.*, 1952). Três casos de infecção humana por esse vírus foram descritos na Nigéria em 1954 (MACNAMARA, 1954). No período de 2015 a 2016 o Brasil passou por uma epidemia de ZIKV, foi um episódio curto, mas com grandes repercussões. Durante esse período observou-se um aumento significativo na incidência de defeitos congênitos, como a microcefalia, que foi correlacionado com a infecção de gestantes pelo vírus da Zika. A infecção durante a gravidez pode resultar em anormalidades congênitas no feto em desenvolvimento e no recém-nascido. Esses padrões de deficiências e defeitos congênitos são chamados de Síndrome Congênita do Zika (SCZ) (ADES *et al.*, 2021).

Os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são os transmissores do vírus da Chikungunya (CHIKV), que é um Alphavirus da família Togaviridae (AGUIAR *et al.*, 2024). As infecções por CHIKV têm sido associadas a uma baixa taxa de letalidade e mortalidade no Brasil (CABRAL *et al.*, 2024), sendo mais comuns em áreas urbanas e geralmente associadas a condições reumatológicas e sistema locomotor (ROSA *et al.*, 2024). De acordo com pesquisas, não há evidências de complicações significativas em recém-nascidos ou de resultados perigosos para mulheres grávidas (CABRAL *et al.*, 2024). Mas os sintomas podem causar trombocitopenia e, eventualmente, encefalopatia (ROSA *et al.*, 2024). Portanto, embora a Chikungunya seja um problema de saúde pública, seus efeitos necessitam de formas alternativas para tratar tais malefícios ocasionados por essas patologias.

Dessa forma, o CBD é um dos componentes principais da planta herbácea *Cannabis sativa* (Linnaeus, 1753) como forma alternativa de tratamento, que tem uma ampla gama de efeitos farmacológicos e pode ser usado para aliviar dor, inflamação, epilepsia e ansiedade. Seu potencial terapêutico é cada vez mais discutido no tratamento de várias doenças neuropsiquiátricas e doenças neurodegenerativas (CAMPOS *et al.*, 2017; IBEAS BIH *et al.*, 2015 apud CASTILLO-ARELLANO *et al.*, 2023). O estudo do Canabidiol é essencial para

desenvolver uma abordagem terapêutica inovadora e complementar que melhore a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por anormalidades congênitas causadas pelas infecções por arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*. Isso se deve à necessidade urgente de fornecer novas alternativas de tratamento para essas condições.

2 | ZIKA, DENGUE E CHIKUNGUNYA

O vírus Zika é uma arbovirose do gênero *Orthoflavivirus zikaense* e da família *flaviviridae*. Seu material genético é o ácido ribonucleico (RNA), que é principalmente transmitido pelo vetor artrópode *Aedes aegypti*. No entanto, também pode ser transmitido por via transplacentária, sexual ou por transfusão sanguínea. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de emergência em saúde pública em 2015 devido à proliferação de casos de microcefalia em bebês infectados pelo vírus Zika (BARRETO et al., 2020). Os recém-nascidos podem ter microcefalia com um perímetro céfálico reduzido em relação à idade gestacional, atrasos no desenvolvimento psicomotor, como mobilidade, fala e coordenação motora, e podem apresentar outras anomalias congênitas, como problemas de visão (FLOR et al., 2017).

A dengue é uma arbovirose do gênero *flavivirus*, da família *flaviviridae*, possui RNA como material genético e é transmitida, principalmente, pelo mosquito *Aedes aegypti* (ANDRIOLI et al., 2020). A infecção pode se apresentar na forma de Dengue Clássica ou Febre Hemorrágica, os sintomas incluem febre, cefaleia, artralgias, dor retro-orbitária com presença ou não de prurido, outros sintomas como vômito, náuseas e diarreia. Esta infecção possui quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, podendo um mesmo indivíduo manifestar a infecção quatro vezes ao longo da vida aumentando, consequentemente, as chances de apresentar complicações no quadro clínico (BARROSO et al., 2020).

A Chikungunya é um vírus do gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae* e possui RNA como material genético e é transmitido, principalmente, pela picada dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (LIMA et al., 2020). Mais recentemente, foi comprovado que este vírus também pode ser transmitido por via transplacentária (SANTOS et al., 2023). Este vírus é de origem africana e foi confirmada sua chegada ao Brasil em setembro de 2014 no Amapá (QUEIROZ et al., 2021). Em relação ao quadro clínico, o acometido pelo vírus pode ser assintomático ou apresentar febre alta, cefaleia, dor nas costas, mialgia, calafrios, náuseas, vômitos, artrite e artralgia (SANTOS, 2021).

3 | MALFORMAÇÕES FETAIS

Malformações fetais decorrentes de infecções virais são descritas na literatura, porém, atualmente, existem vírus que não transpassam a barreira placentária e consequentemente não provocam danos ao embrião. A placenta humana possui diversos mecanismos de defesa para infecções virais, que vão desde uma barreira física de sincícios multinucleados

a uma resposta imune inata e adaptativa. No entanto, a ativação do sistema imunológico materno por infecções, fatores ambientais ou tóxicos, podem afetar a gestação e aumentar os riscos de desenvolver problemas fetais (CORONELL-RODRÍGUEZ et al., 2016).

Estudos que relacionam o Zika Virus com anomalias e doenças fetais indicam que ele tenha desenvolvido métodos para superar a defesa trofoblástica e tem uma tendência especial para atingir o tecido neuronal do feto. Lesões estruturais e anomalias funcionais são as principais características observadas neles. As rupturas cerebrais fetais geralmente são seguidas por microcefalia severa, fechamento precoce das fontanelas e colapso parcial do crânio. O afinamento do córtex, hipoplasia do vermis cerebelar, disgenesia do corpo caloso, irregularidades na formação do giro, calcificações lineares, ventriculomegalia e aumento dos espaços pericerebrais estão entre as anomalias cerebrais (AURITI et al., 2020). Considerando que o trofoblasto pode detectar e reagir a microrganismos expressando receptores e produzindo citocinas.

As evidências atuais indicam que o efeito da infecção pelo vírus da dengue durante a gestação pode causar restrição do crescimento intrauterino, doenças crônicas, peso abaixo da média ao nascer e anomalias do desenvolvimento, além ser associada a um risco aumentado de mortalidade materna, natimorto ou mortes neonatais (Ahuja et al., 2023). Embora o mecanismo patológico que explica o impacto da infecção pelo vírus da dengue na gravidez não seja bem compreendido, alguns mecanismos já foram sugeridos. A infecção causa alterações que incluem a regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias que podem alterar a fisiologia gestacional normal. Além disso, a infecção grave pode provocar danos endoteliais e elevação da permeabilidade vascular, permitindo que o vírus deslize para a barreira placentária e colabore para a transmissão vertical (RATHORE et al., 2022).

A infecção de gestantes pelo vírus chikungunya, embora não traga, à maioria dos neonatos, consequências severas, são constatadas em uma porcentagem reduzida dos casos, resultados anormais. Os resultados incluem natimortos, fenda palatina com microcefalia, parto prematuro, polidactilia com sepse e ictericia (SAGAY et al., 2023). Em indivíduos neonatais podem ser observadas também anomalias congênitas como traqueomalácia, hidrocele congênita e pé torto. No entanto, essas evidências constituem diferenças estatisticamente insignificantes (FOELLER et al., 2021).

4 | TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Apresentando-se como doenças virais transmitidas pelo mosquito denominado *Aedes aegypti*, a dengue, zika e a chikungunya não possuem um tratamento específico. Os sintomas, no entanto, são tratados por meio de medicações para aliviar a febre e dores articulares, dentro dos medicamentos é encontrado o uso de analgésicos, antitérmicos, antieméticos e anti-histamínicos (DA SILVA et al., 2020). Diante disso, novos tratamentos

alternativos estão surgindo, sendo necessários especialmente para mulheres grávidas. Recentemente foi descoberto um antagonista do receptor de leucotrieno, o zafirlucaste, que exibiu potente atividade antiviral contra infecções de cepas de zika vírus, bem como contra infecções de dengue. O zafirlucaste, portanto, é um candidato promissor para profilaxia e tratamento das doenças supracitadas (CHEN Y *et al.*, 2024).

No estudo realizado por Feng Y *et al.* (2023), observa-se que o uso do ácido alfa-linolênico (ALA), que é um ácido graxo ω -3 poliinsaturado de 18 carbonos, tem sido uma alternativa para inibição da infecção pelo zika vírus, visto que o ALA atua interrompendo a integridade da membrana dos vírions. Além disso, foi descoberto que o ácido alfa-linolênico possui várias funções benéficas como diminuição do risco de doença cardíaca coronária e melhora da capacidade neurocognitiva.

Além disso, pesquisas mostram que o CBD, substância derivada da *Cannabis sativa*, apresenta propriedades anticonvulsivantes, neuroprotetoras, hipnóticas e entre outras (DE OLIVEIRA *et al.*, 2024). O efeito neuroprotetor, por sua vez, é capaz de amenizar ou prevenir uma danificação cerebral gerada por lesões mecânicas, tóxicas ou metabólicas. Elucidou-se que os benefícios do uso do CBD podem ser vistos em diversos tipos de doenças, como na epilepsia e em casos da doença de Parkinson, com melhorias dos sintomas motores, rigidez muscular, humor, sono e aspectos cognitivos (LUZ *et al.*, 2020). Logo, é de suma importância a busca por novos métodos de tratamento e a exploração do potencial terapêutico de uma substância extraída de uma planta, o canabidiol (DE OLIVEIRA *et al.*, 2024).

5 | CANABIDIOL

A planta herbácea *Cannabis sativa* é conhecida e utilizada há milhares de anos para fins recreativos, religiosos e medicinais. O registro mais antigo do uso desta planta como medicamento encontra-se na farmacopeia mais antiga do mundo (CASTILLO-ARELLANO *et al.*; 2023). Embora a cannabis tenha sido usada medicinalmente há milênios, tem havido um interesse farmacoterapêutico renovado na cannabis e nos fitocannabinóides após a descoberta dos receptores endógenos e do papel deste sistema no corpo humano. Todos os fitocannabinoides surgem do precursor central ácido canabigerólico (CBGA) e o CBD demonstrou reduzir as convulsões e ter propriedades anti-inflamatórias (LEGARE *et al.*; 2022).

Dessa forma, o fitocannabinóide canabidiol (CBD) é um composto terpenofenólico de 21 carbonos com numerosos alvos moleculares. A evidência de que o CBD tem uma promessa terapêutica deriva em grande parte de estudos pré- clínicos celulares e com roedores, que sugerem que o CBD pode ser neuroprotetor, cardioprotetor e antiinflamatório (BRITCH *et al.*; 2021). Ao contrário do δ 9 -THC, o segundo principal fitocannabinóide, o CBD, não induz intoxicação e não apresenta o perfil característico de uma droga de abuso.

O CBD é rapidamente absorvido pelo tecido adiposo e outros órgãos e passa através da barreira hematoencefálica até o sistema nervoso central (SNC) (CASTILLO-ARELLANO *et al;* 2023).

A multiplicidade de efeitos fisiológicos precipitados pelo CBD pode ser atribuída aos seus muitos alvos moleculares celulares, com mais de 75 interações de superfície celular e proteínas intracelulares descritas até agora. O mais bem caracterizado deles é um par de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) denominados “receptores canabinóides” 1 e 2 (CB-1/2), codificados pelos genes CNR1/2 (GREEN *et al;* 2022).

Dessa forma, o CBD exerce um efeito farmacológico de amplo espectro em diversas condições, como dor, inflamação, epilepsia e ansiedade, entre outras, apoiando o potencial terapêutico do uso do CBD no tratamento de diversas doenças neurodegenerativas e condições neuropsiquiátricas. Em modelos de roedores, o CBD demonstrou ter efeitos ansiolíticos, antidepressivos e anti-inflamatórios, sob a cascata pró-inflamatória (CASTILLO-ARELLANO *et al;* 2023).

6 | CANABIDIOL COMO POSSÍVEL TRATAMENTO PARA AS ALTERAÇÕES CAUSADAS PELO INFECÇÕES POR AEDES AEGYPTI

Quando o vírus entra no organismo, células imunes inatas, como macrófagos e células dendríticas, reconhecem padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) através de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), como os receptores Toll-like (TLRs). Esse reconhecimento inicial leva à ativação dessas células e à produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β , IL-6, e interferons do tipo I (IFN- α , IFN- β). Dessa forma, as citocinas pró-inflamatórias liberadas recrutam mais células imunes, como monócitos, linfócitos T e neutrófilos, para o local da infecção. Quimiocinas como CCL2, CCL3 e CXCL10 são produzidas e facilitam a migração de células imunes para os tecidos infectados, exacerbando a resposta inflamatória (AZEVEDO *et al.*, 2019; SOARES, 2023).

Além disso, os linfócitos T CD4+ ativam os linfócitos B, que produzem anticorpos específicos contra o vírus. Os linfócitos T CD8+, por sua vez, atuam na eliminação de células infectadas. Em algumas situações, como na dengue, pode ocorrer a amplificação dependente de anticorpos (ADE), onde a presença de anticorpos subótimos pode exacerbar a infecção e aumentar a resposta inflamatória. A intensa liberação de citocinas pode resultar em uma “tempestade de citocinas”, levando a danos tissulares e disfunção endotelial. Na dengue, essa disfunção pode causar aumento da permeabilidade vascular, resultando em extravasamento plasmático e síndrome do choque da dengue (DSS). No caso da chikungunya, a inflamação intensa nas articulações leva a artralgia crônica. Na zika, a inflamação pode afetar o sistema nervoso central, causando microcefalia em fetos e outras complicações neurológicas (PINEDA ARRIETA, 2023).

O CBD, um dos principais compostos não psicoativos da planta Cannabis sativa,

tem demonstrado efeitos moduladores do sistema imunológico e propriedades anti-inflamatórias, o que o torna um candidato potencial para o tratamento de doenças virais como as causadas pelo *Aedes aegypti*. O CBD tem mostrado a capacidade de reduzir a produção de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que são centrais na cascata inflamatória. Isso pode ajudar a mitigar a “tempestade de citocinas” e reduzir os danos tissulares associados às infecções graves por dengue, chikungunya e zika. Para modular a ativação de células imunes, como os macrófagos e linfócitos T. Ele parece favorecer uma resposta imune mais regulada, reduzindo a hiperatividade que pode levar à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (AZEVEDO *et al.*, 2019; SOARES, 2023; PINEDA ARRIETA, 2023; KNORTS, 2023).

O CBD pode interferir na translocação do NF- κ B para o núcleo, reduzindo a transcrição de genes pró-inflamatórios. Isso diminui a produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Nesse sentido, o CBD ativa o receptor TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), que pode ajudar a reduzir a dor e a inflamação. Além disso, o CBD também ativa os receptores PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), que têm efeitos anti-inflamatórios e regulam o metabolismo lipídico (SILVA, 2023). Outrossim, o CBD pode diminuir a produção de quimiocinas, reduzindo o recrutamento de células inflamatórias para o local da inflamação. Assim, possui as propriedades antioxidantes que ajudam a neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS), que são geradas durante a inflamação e podem causar danos adicionais aos tecidos (MACIEL *et al.*, 2022; CHAVES FILHO, 2023; PINEDA ARRIETA, 2023).

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disseminação vetorial ocorre por variados fatores relacionados à educação social, o que corrobora para uma rápida manifestação de doenças provocadas por esses agentes, afetando grande parte da sociedade, o que faz gerar um grande problema de saúde pública, o que atinge várias gestantes, onde essas complicações são intensificadas, diante das alterações imunológicas. Mediante aos problemas acarretados pelos agentes, alguns gerados pelos vários processos inflamatórios, estão disponíveis alguns tratamentos para reduzir as complicações clínicas, incluindo o principal, a prescrição de medicamentos; podendo ser restrito para as gestantes. Entretanto, o CBD apresentou propriedades notáveis que podem corroborar para a indução de novos tratamentos, a fim de diminuir as complicações causadas pelos processos pró-inflamatórios que podem gerar grandes problemas às gestantes e o bebê em desenvolvimento. Portanto, é indispensável a proposição de mais estudos referentes à gestantes infectadas por *Aedes Aegypt*, exibindo as complicações fetais e maternas e como o tratamento com o uso do CBD pode ser eficaz, enfatizando ainda mais as suas propriedades.

REFERÊNCIAS

- ADES, A.E. *et al.* Vertical transmission of Zika virus and its outcomes: a Bayesian synthesis of prospective studies. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 21, n. 4, p. 537-545, 2021.
- AGUIAR, G. R. F. *et al.* Arboviroses comuns e o rim: uma revisão. *Braz. J. Nefrol. [S.L.]*, v. 46, n. 3, e2023168, 2024.
- AHUJA, S. *et al.* A Narrative Review of Maternal and Perinatal Outcomes of Dengue in Pregnancy. *Cureus*, v. 15, n. 11, 11 nov. 2023.
- ANDRIOLI, Denise Catarina; BUSATO, Maria Assunta; LUTINSKI, Junir Antonio. Características da epidemia de dengue em Pinhalzinho, Santa Catarina, 2015-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, p. e2020057, 2020.
- AURITI, C. *et al.* Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1867, n. 10, p. 166198, out. 2021.
- AZEVEDO, Elisa de Almeida Neves *et al.* **Atividade pró-inflamatória e perfil da expressão gênica da via MAPK em monócitos frente à infecção por ZIKV.** 2019. Tese (Doutorado) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.
- BARRETO, Paloma da Silva *et al.* Zika e microcefalia no Facebook da Fiocruz: a busca pelo diálogo com a população e a ação contra os boatos sobre a epidemia. 2020.
- BHATNAGAR, Julu; RABENECK, Demi B.; MARTINES, Roosecelis B.; *et al.* Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, n. 3, p. 405–414, 2017.
- BRITCH, Stevie C.; BABALONIS, Shanna; WALSH, Sharon L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, v. 238, p. 9-28, 2021.
- CASTILLO-ARELLANO, J. *et al.* **The Polypharmacological Effects of Cannabidiol.** *Molecules*. v. 28, n. 7, 2023.
- CABRAL, S. A. A. O., GURGEL, R. Q., BEREZIN, E. N. **The Impact of chikungunya fever on pregnancy: a systematic review.** Arquivos Médicos Hosp Fac Ciências Med Santa Casa São Paulo, [S.L.], v. 66, e009.
- Chen Y, Li Y, Lu L, Zou P. **Zafirlukast, as a viral inactivator, potently inhibits infection of several flaviviruses, including Zika virus, dengue virus, and yellow fever virus.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(7):e0016824.
- CORONELL-RODRÍGUEZ, W. *et al.* Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Revista chilena de infectología*, v. 33, n. 6, p. 665–673, dez. 2016.
- DA SILVA, J. DE F. L. M. *et al.* **Aspectos epidemiológicos e distinção entre Chikungunya, Dengue e Zika Vírus.** *Revista Científica UNIFAGOC - Saúde*, v. 5, n. 2, p. 39–49, 2020.

DE OLIVEIRA, I. S; MACHADO, G. A. **O uso terapêutico do canabidiol extraído da planta cannabis sativa como uma alternativa para tratamento de doenças.** Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 5, n. 2, 2024.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. **Zika Virus (I). Isolations and serological specificity.** v. 46, n. 5, p. 509-520, 1952.

DORNELAS, J. P. A. P. et. al. **Relação entre alterações congênitas observadas em síndrome de infecção pelo Zika Vírus.** Research, Society and Development, [S.L.], v. 13, n. 6, e2113645873, 2024. DOI: 10.33448/rsd-v13i6.45873.

DOS SANTOS, Emanuelle Pereira; DE SANTIAGO, Taís Rocha Morais; CÂNDIDO, Estelita Lima. **ASPECTOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE DE CHIKUNGUNYA E SUA DISPERSÃO NO BRASIL EPIDEMIOLOGICAL CLINICAL ASPECTS OF CHIKUNGUNYA FEVER AND ITS SPREAD IN BRAZIL.** *Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro–Volume 4*, 2023.

Feng Y, Yang Y, Zou S, et al. **Identification of alpha-linolenic acid as a broad-spectrum antiviral against zika, dengue, herpes simplex, influenza virus and SARS-CoV-2 infection.** Antiviral Res. 2023;216:105666.

FLOR, Cármen Júlia Del Rei Villa; GUERREIRO, Caroline Ferreira; DOS ANJOS, Jorge Luis Motta. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao Zika Vírus. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 7, n. 3, p. 313-318, 2017.

FOELLER, M. E. et al. Chikungunya infection in pregnancy - reassuring maternal and perinatal outcomes: a retrospective observational study. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 128, n. 6, p. 1077–1086, 1 maio 2021.

GREEN, Ryan et al. Role of cannabidiol for improvement of the quality of life in cancer patients: potential and challenges. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 12956, 2022.

HAMMACK, C. et al. Zika Virus Infection Induces DNA Damage Response in Human Neural Progenitors That Enhances Viral Replication. **Journal of Virology**, v. 93, n. 20, 15 out. 2019.

KNORST, Emanuely Mallmann. **Terapia canabinóide em medicina dentária.** 2023. Tese (Doutorado) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2023.

LIMA, Cassia Fernanda Penha et al. Chikungunya: uma análise dos aspectos clínicos, epidemiológicos, imunológicos em uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e69291110269-e69291110269, 2020.

LEGARE, Christopher A.; RAUP-KONSAVAGE, Wesley M.; VRANA, Kent E. Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals. **Pharmacology**, v. 107, n. 3-4, p. 131-149, 2022.

LUZ, Gabriel Hamerski Costa Da et al. **Canabidiol e suas aplicações terapêuticas.** Anais do V CONAPESC. Campina Grande: Realize Editora, 2020.

MAIA. **Autofagia como mecanismo subjacente ao efeito imunomodulador do canabidiol em micróglia humana: relevância para efeito tipo-antidepressivo.** 2023. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023.

MACNAMARA, F. N. **Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria.** v. 48, n. 2, p. 139-145, 1954.

MENDES, Alessandra Gomes et al. Enfrentando uma nova realidade a partir da síndrome congênita do vírus zika: a perspectiva das famílias. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3785-3794, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância do Vírus Zika e Doenças Relacionadas.** Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

MONTEIRO, F. J. C. et al. **Prevalence of dengue, Zika and chikungunya viruses in Aedes (Stegomyia) aegypti (Diptera: Culicidae) in a medium-sized city, Amazon, Brazil.** Rev Inst Med Trop São Paulo. [S.L.], v. 62, e1, 2020.

NETO, J. F. do N. et al. **Morphological changes in eggs and embryos of Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) exposed to predicted climatic scenarios for the year 2100 in the Central Amazon.** Acta Tropica, v. 258, 2024.

QUEIROZ, Tatiane Aparecida et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos da febre chikungunya em um município do semiárido brasileiro Epidemiological and clinical aspects of chikungunya fever in a municipality in the Brazilian semiarid region. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 69081-69099, 2021.

PAHO. **Epidemiological Update Dengue, Chikungunya and Zika.** Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-dengue-chikungunya-and-zika-10-june-2023>.

POSTLER, Thomas S. et al. Renaming of the genus Flavivirus to Orthoflavivirus and extension of binomial species names within the family Flaviridae. **Archives of virology**, v. 168, n. 9, p. 224, 2023.

PINEDA ARRIETA, Orlando Alfredo. **Ativação comparativa in vitro de vias sinalizadoras em resposta a infecção por Dengue 2, Zika e Febre amarela virus em células murinas.** 2023. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2023.

RATHORE, S. S. et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. **Tropical Medicine & International Health**, v. 27, n. 7, p. 619–629, 11 jun. 2022.

SADLER, T W. **Langman Embriologia Médica.** [s.l.: s.n.], 2021.

SAGAY, A. S. et al. Chikungunya virus antepartum transmission and abnormal infant outcomes in Nigeria. **medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)**, 9 ago. 2023.

SANTOS, Eduardo Mendes dos. Avaliação dos aspectos clínicos, moleculares e epidemiológicos da Chikungunya na população do Estado do Maranhão. 2021.

SCHULER-FACCINI, Lavínia; DEL CAMPO, Miguel; GARCÍA-ALIX, Alfredo; et al. Neurodevelopment in Children Exposed to Zika in utero: Clinical and Molecular Aspects. **Frontiers in Genetics**, v. 13, 2022.

SILVA. **Catalepsia induzida por haloperidol: eficácia do canabigerol isolado e associado ao canabidiol.** 18 dez. 2023. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

SOARES, Saintclayton da Silva. **Perfil de proteínas pró-inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em mulheres exantemáticas com infecção por vírus Zika atendidas em uma unidade de saúde referência em doenças infecciosas em Manaus, Amazonas.** 2023. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2023.

WEN, Zhexing; SONG, Hongjun ; MING, Guo-Li. How does Zika virus cause microcephaly? **Genes & Development**, 2017.

ZARA, A. L. S. A. *et. al.* **Estratégias de controle do *Aedes Aegypti*: uma revisão.** Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, v. 25, n. 2, p.391-404, abr/jun 2016.