

## Novos exames

# Como fazer o diagnóstico laboratorial da infecção pelo Zika vírus

O método molecular é o mais sensível e específico no início do quadro clínico.

Embora seja conhecido desde a década de 40, o Zika vírus, transmitido pelos mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus*, causou alarme depois que um surto de grandes proporções atingiu a Região Nordeste do Brasil – mais de 500 mil casos já foram estimados, segundo o Ministério da Saúde – e, sobretudo, depois que se registrou um aumento do número de bebês nascidos com microcefalia, associado temporal e geograficamente com esse surto (veja texto nas páginas centrais).

Uma vez que o Zika não causa sintomas em cerca de 80% dos pacientes e que as alterações laboratoriais gerais se mostram discretas e de frequência variável, há necessidade de recorrer a exames próprios para esse diagnóstico.

Na primeira semana da doença, a viremia pode ser detectada por reação de polimerização em cadeia em tempo real (RT-PCR), técnica bastante específica e com sensibilidade máxima entre três e cinco dias após o início dos sintomas. Na urina, a eliminação viral pode durar de duas a três semanas, ampliando as possibilidades diagnósticas com a análise desse material por RT-PCR. Vale considerar a amniocentese para a detecção do agente pelo mesmo método, porém a positividade do teste, embora confirme a transmissão

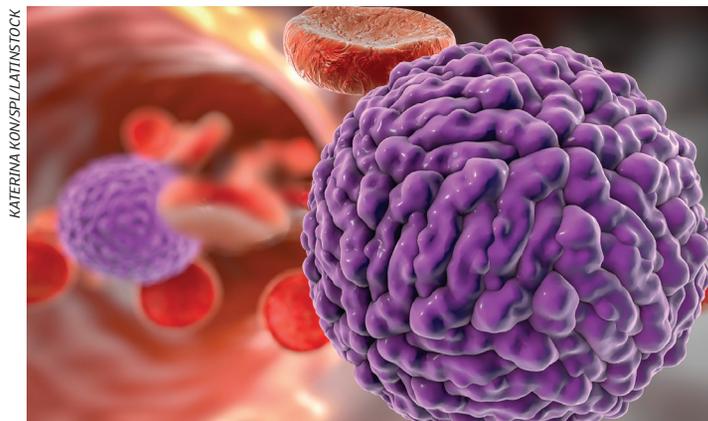
transplacentária, ainda apresenta valor preditivo desconhecido quanto à ocorrência de malformações. Contudo, quando existe suspeita ultrassonográfica de microcefalia ou de outras alterações morfológicas, a análise do líquido amniótico torna a relação causal mais provável, no caso de ser positiva, e complementa a investigação de outras infecções congênitas.

### A resposta nos marcadores sorológicos

Passado o período de viremia, é possível proceder ao diagnóstico pela sorologia. A partir do quinto dia, surgem anticorpos da classe IgM específicos contra o vírus. No entanto, a interpretação isolada do resultado pede cautela devido à possibilidade de reação cruzada entre os anticorpos contra o Zika, o vírus da dengue, o Epstein-Barr e o citomegalovírus.

Por sua vez, a presença de anticorpos específicos da classe IgG, de dois a quatro dias após o surgimento da IgM, aumenta o valor preditivo positivo da sorologia em relação à infecção pelo Zika, ainda que não dê para descartar imediatamente uma reatividade cruzada com outro arbovírus. Por outro lado, a ausência de soroconversão em amostras pareadas, com intervalo de uma semana, fala mais fortemente a favor de doença provocada por outro agente.

Apesar de a produção de IgM se manter por poucas semanas, a positividade da IgG permanece por longo tempo – por anos até. Nesse sentido, na suspeita de infecção aguda, recomenda-se fazer a sorologia sete dias depois do início dos sintomas para rastrear ambas as classes de marcadores. Já a pesquisa de IgG para confirmar uma infecção pregressa pode ser realizada a qualquer tempo, embora sua detecção isolada possa derivar de reatividade cruzada com outros flavivírus, sobretudo em pacientes que tiveram dengue e, eventualmente, nos que receberam vacinação recente contra a febre amarela. Em tais casos, convém solicitar também a sorologia para dengue para subsidiar a interpretação dos resultados.



Representação do Zika vírus na circulação sanguínea.

## Os impactos das síndromes febris à gestação

Além do Zika, vírus da dengue e Chikungunya impõem riscos nesse período.

O Ministério da Saúde já tem dados consistentes sobre a relação causal entre o aumento dos casos de microcefalia e a infecção pelo Zika vírus.

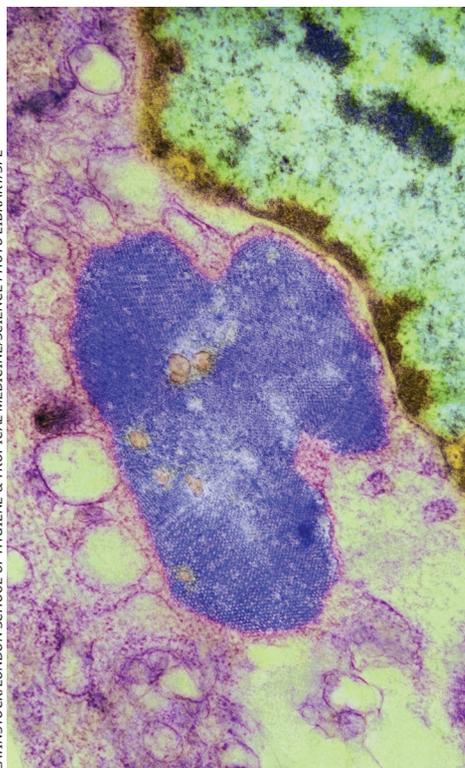
Ainda em 2015, amostras de líquido amniótico de duas mulheres que tiveram sintomas sugestivos da doença no início da gestação, e cujos bebês receberam o diagnóstico ultrassonográfico de microcefalia, foram positivas para o agente. O patógeno igualmente foi detectado no sangue e nos tecidos de um bebê com malformações que morreu poucas horas após o nascimento. Mais recentemente, houve quatro casos com diversas amostras positivas para o Zika em

diferentes técnicas realizadas pelo CDC/EUA. As gestantes envolvidas relataram febre e exantema durante a gravidez.

Na Eslovênia, pesquisadores também estudaram detalhadamente um feto com malformações cuja mãe tinha estado no Brasil e apresentado um quadro clínico indicativo de infecção por Zika durante o primeiro trimestre da gestação. Os eslovenos conseguiram, além de resgatar o RNA do vírus por meio de técnica molecular, demonstrar a presença de partículas virais com aspecto de flavivirus no tecido cerebral por meio de microscopia eletrônica.

## Mesmo ofuscadas pelo Zika, dengue e febre *chikungunya* permanecem em alta

Como os sintomas podem se assemelhar, a detecção laboratorial é essencial para controlar as complicações de tais doenças.



LATINSTOCK/LONDON SCHOOL OF HYGIENE & TROPICAL MEDICINE/SCIENCE PHOTO LIBRARY/ISPL

Replicação do vírus da dengue, mostrada por microscopia eletrônica de transmissão.

Apesar de os holofotes estarem todos voltados para o Zika vírus, a febre *chikungunya* e, sobretudo, a dengue continuam preocupando as autoridades de saúde. Para ter uma ideia, só no Rio de Janeiro, o número de casos de dengue, no primeiro mês do ano, já superou em 150% o de 2015 no mesmo período. Não podia ser diferente, uma vez que a transmissão das três infecções ocorre pela picada do *Aedes aegypti*, cuja proliferação prossegue descontrolada.

Com um amplo espectro clínico, a dengue inclui desde formas inaparentes até quadros graves, que podem evoluir para óbito – tanto é que, no ano passado, foram registradas 863 mortes. Por conta dessas características, o diagnóstico exige bastante agilidade.

A detecção do agente causador da dengue é possível por isolamento viral, principalmente nos três primeiros dias de infecção, pelo teste molecular (RT-PCR) e por imuno-histoquímica. Essas técnicas, contudo, são trabalhosas, demoradas e de acesso restrito. Na prática, até o quinto dia de doença, recomenda-se a pesquisa do antígeno viral NS1, que tanto pode ser feita por teste rápido, pelo método imunocromatográfico, que fica pronto em apenas duas horas, quanto pelo método tradicional, imunoenzimático, mais demorado, porém mais sensível.

## Risco no periparto

Já a infecção pelo Chikungunya, em gestantes, não está relacionada a efeitos teratogênicos e existem raros relatos de abortamento espontâneo. Contudo, mães que adquirem esse vírus no período periparto podem transmiti-lo aos recém-nascidos por via transplacentária – não há evidências de que a cesariana altere esse risco – e a taxa de transmissão, em tal período, pode chegar a 49%. Destes, cerca de 90% podem evoluir para formas graves.

Uma vez infectado, o recém-nascido fica assintomático inicialmente, mas os sintomas surgem a partir do quarto dia, os quais incluem febre, síndrome algica, recusa da mamada, exantemas, descamação, hiperpigmentação cutânea e edema de extremidades. As formas graves são frequentes nessa faixa etária (90% dos casos) e cursam com complicações neurológicas e hemorrágicas e acometimento miocárdico, a exemplo de miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular e pericardite. Os quadros neurológicos,

também reconhecidos como sinal de gravidade nos bebês, abrangem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias.

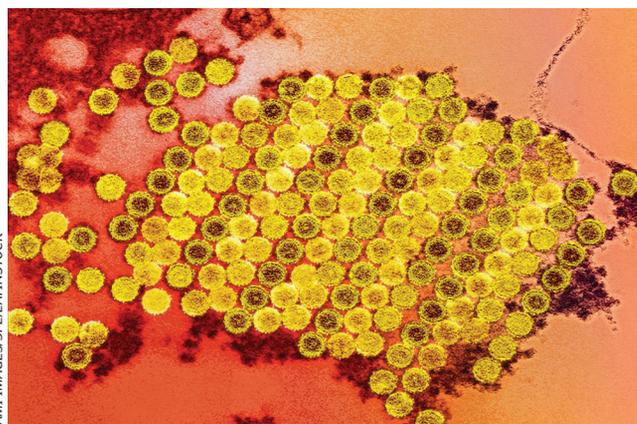
A dengue na gestante, a seu turno, eleva o risco de aumento de sangramentos de origem obstétrica, de abortamento e de interferência das alterações fisiológicas do período gestacional nas manifestações clínicas da infecção. Os bebês ainda podem nascer com baixo peso.

Diante disso, é extremamente importante que a grávida com história de síndrome febril, ou de contato com pessoas infectadas ao longo da gestação, receba o diagnóstico correto da infecção e seja acompanhada de perto, de modo seriado. Caso se verifiquem situações que indiquem risco de sofrimento fetal ou viremia próxima ao período do parto, pode haver necessidade de internação – o que vale especialmente no caso da febre *chikungunya*.

A sorologia também está disponível, mas deve ser realizada a partir do sexto dia de doença, quando os anticorpos da classe IgM costumam ficar positivos, enquanto os da IgG surgem a partir do nono dia da infecção primária. Vale ressaltar que, nos casos de infecção secundária, a IgG está presente desde o primeiro dia das manifestações, o que reduz a sensibilidade da pesquisa de antígeno NS1 e até mesmo a de IgM, por vezes dificultando a interpretação desses resultados.

## Ataque às articulações

Mais benigna que a dengue, a febre *chikungunya* pode ser aguda, subaguda ou crônica, quando os sintomas, especialmente os articulares, chegam a perdurar por meses em uma parcela significativa dos doentes. À semelhança da doença causada pelo Zika, as alterações laboratoriais gerais mostram-se pouco informativas, implicando uma pesquisa etiológica específica.



Partículas do *Chikungunya*, também vistas sob microscopia eletrônica de transmissão.

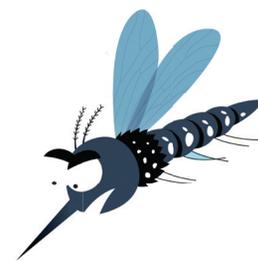
É possível confirmar a infecção pela RT-PCR e também pela sorologia, sendo igualmente necessário considerar o tempo de evolução da doença na investigação. Amostras coletadas do primeiro ao oitavo dia a partir do início dos sintomas podem ser encaminhadas para as provas moleculares, preferencialmente, e também sorológicas. A partir do oitavo dia de doença, contudo, apenas os testes sorológicos têm utilidade para elucidar o diagnóstico, embora a viremia possa voltar a ser detectável por RT-PCR nos episódios de reagudização que eventualmente ocorrem durante as fases subaguda e crônica da doença.

## Curiosidade Um pouco de etimologia

O nome *chikungunya* deriva de uma palavra em makonde, língua falada por um grupo que vive no sudeste da Tanzânia e ao norte de Moçambique, na África. Significa “aqueles que se dobram”, descrevendo a aparência encurvada de pessoas que sofrem com a artralgia típica da infecção. Zika não tem nada a ver com a gíria brasileira “zica”, de má sorte, encrenca – aliás, bem apropriada para o atual contexto epidêmico –, mas é o nome da floresta em que o vírus foi flagrado pela primeira vez num macaco sentinela, em Uganda, também no continente africano. Por sua vez, o termo dengue é derivado da frase suaili *Ki-Dengu pepo*, que descreve os ataques causados por espíritos do mal e, inicialmente, era usada para designar a enfermidade que acometeu os ingleses durante a epidemia que afetou as Índias Ocidentais Espanholas entre 1927 e 1928.

# Para diferenciar as doenças do momento

## O que considerar no manejo das infecções causadas pelo *Aedes*?



Doenças	Infecção por Zika	Febre <i>chikungunya</i>	Dengue
<b>Sintomas</b>			
Febre	++	+++	++
Mialgia	++	+	++
Artralgia	++	+++	+/-
Cefaleia/dor retro-orbital	++	+	+++
Exantema	+++	++ (D1-D4)	+ (D5-D7)
Diarreia/vômitos	+	+	+
Discrasia sanguínea	-	+/-	++
Conjuntivite	Frequente	-	-
<b>Complicações</b>			
Fenômenos hemorrágicos	-	-	+
Choque	-	-	+
Encefalite	?	+	+
Síndrome de Guillain-Barré	++	+	+
Impactos à gestação e ao feto	Provavelmente associados a microcefalia, calcificações cerebrais, artrogripose e outras malformações fetais	Síndrome algica, fenômenos hemorrágicos, perimiocardite e meningoencefalite em recém-nascidos	Aumento da incidência de abortamentos, sangramentos e descolamento prematuro da placenta, além de baixo peso do bebê ao nascer
<b>Exames</b>			
RT-PCR	Positivo após o começo dos sintomas: • No sangue: por 3-5 dias • Na urina (até três semanas)	Positivo no primeiro dia de doença, com pico no quinto dia após o início da febre, e com sensibilidade decrescente a partir do décimo dia	Pouco utilizado na rotina
NS1	-	-	Do primeiro ao terceiro dia após o início da febre, com sensibilidade decrescente do terceiro ao quinto dia
Sorologia	Como a positividade isolada da IgG pode decorrer de reação cruzada, sobretudo em pacientes que já tiveram dengue, convém solicitar, além da pesquisa de IgG e IgM para Zika após o sétimo dia de doença, também a sorologia para dengue, a fim de interpretar os resultados conjuntamente	• IgM positiva a partir do quarto dia de doença até dois meses • IgG coletada em duas amostras: a primeira no sétimo dia e a segunda após 14 ou 21 dias	• IgM positiva a partir do sexto dia após o início da febre • IgG positiva a partir do sétimo dia após o começo do quadro

Adaptado de OPAS/OMS. Febre Chikungunya – Informações para profissionais de saúde, 2014.

saiba+ é uma publicação do Labs a+ medicina diagnóstica

• **Responsável técnico:** Dr. Wilson Shcolnik (CRM-RJ 52-34610-4) • **Editora científica:** Dra. Barbara Gonçalves da Silva • **Editora executiva:** Solange Arruda  
• **Produção gráfica:** Oficina de conteúdo • **Impressão:** Promopress • **Contribuíram com esta edição:** Dr. Antonio Eiras, assessor médico em Imagem do Labs a+, Dra. Carolina S. Lázari e Dr. Celso Granato, assessores médicos em Infectologia do Grupo Fleury

Assessoria técnica

RJ: [assessoriamedica\\_rj@grupofleury.com.br](mailto:assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br)