

Novos exames

Tudo para diagnosticar a infecção pelo Zika vírus

Teste molecular e sorologia podem ser usados de forma eficaz, porém conforme o período da doença.

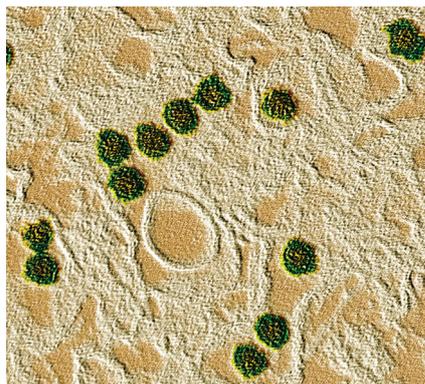
Em processo de expansão por toda a América e a Oceania e em disseminação no Brasil desde o ano passado, a infecção pelo Zika vírus, apesar de ser assintomática ou oligossintomática em cerca de 80% dos casos, começou a preocupar as gestantes devido à associação com microcefalia em fetos e recém-nascidos. Isso motivou a emissão de um alerta pela Organização Mundial da Saúde e pela Organização Pan-Americana de Saúde no fim de 2015. Recentemente, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) norte-americano também publicou orientações para o diagnóstico da infecção durante a gravidez.

A principal via de transmissão da doença é a picada de mosquitos do gênero *Aedes*. Após uma incubação de sete a dez dias, a infecção, quando sintomática, cursa por três a cinco dias, manifestando-se por febre de 38°C, exantema leve e pruriginoso, artralgia, mialgia, cefaleia e dor retro-orbitária. Como os sintomas se assemelham aos da dengue e da febre *chikungunya*, os métodos laboratoriais constituem uma ferramenta importante para confirmar a infecção.

Em geral, o diagnóstico é feito pelas técnicas moleculares. Na fase de estado da doença, após o período incubatório, a RT-PCR consegue detectar a carga viral no sangue. Em pacientes sintomáticos, a viremia é maior, sobretudo nos três a cinco dias depois do início dos sintomas,

diminuindo ao fim da primeira semana. Idealmente, o material clínico deve ser o plasma até o sétimo dia, mas a pesquisa pode também ser realizada na urina até o vigésimo dia, visto que a excreção viral é mais prolongada nessa matriz. O método molecular mostra-se bastante específico e não apresenta reação cruzada com outras viroses.

Depois do período de viremia, a sorologia pode ser utilizada para o diagnóstico laboratorial. A produção de anticorpos da classe IgM começa por volta do terceiro dia após o início dos sintomas, mas sua detecção isolada não confirma o diagnóstico, uma vez que a reatividade cruzada com dengue ou com outros vírus, como o Epstein-Barr e o citomegalovírus, é comum. Dessa forma, a confirmação requer o teste de PCR ou a pesquisa de anticorpos da classe IgG, que, no entanto, só são detectáveis a partir do sétimo dia de doença.



Partículas do Zika vírus mostradas por microscopia eletrônica de transmissão.

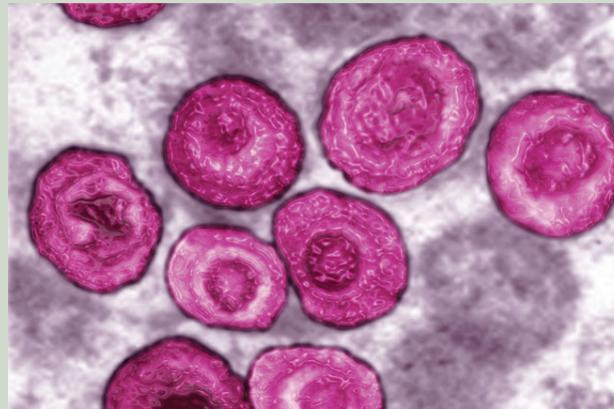
Recomendações do CDC na gestação

- Em grávidas com história de viagem para áreas de risco e sintomas compatíveis com a infecção, durante a estada no local ou até duas semanas após a volta, fazer o teste molecular ou a sorologia, de acordo com o período da infecção
- Em gestantes sintomáticas, independentemente do resultado do teste para o Zika, assim como em assintomáticas que viajaram para áreas de infecção ativa pelo vírus, realizar a ultrassonografia fetal
- Na presença de microcefalia ou calcificações intracranianas detectadas pelo estudo ultrassonográfico, proceder à amniocentese
- Em grávidas positivas para o Zika e com imagem fetal normal, fazer a ultrassonografia a cada três ou quatro semanas para acompanhar o desenvolvimento do feto

Além do Zika, os riscos de sempre na gestação

Já bem conhecidas dos obstetras, as clássicas infecções congênicas devem ser rastreadas cuidadosamente durante o pré-natal.

O rastreamento materno de infecções que ocorrem durante a gestação é importante para detectar precocemente e tratar, quando possível, as doenças que acarretam maior morbimortalidade perinatal. As principais infecções congênicas que trazem risco para o feto incluem a citomegalovirose, a rubéola, a toxoplasmose, a sífilis, as hepatites B e C e a infecção pelo HIV, que apresentam consequências diversas para o feto (veja tabela a seguir). Com exceção do HIV, que tem recomendação de rastreamento universal, não existe consenso internacional sobre a investigação de rotina de algumas doenças, havendo certas divergências entre diferentes organizações, especialmente em regiões de baixa prevalência de tais enfermidades.



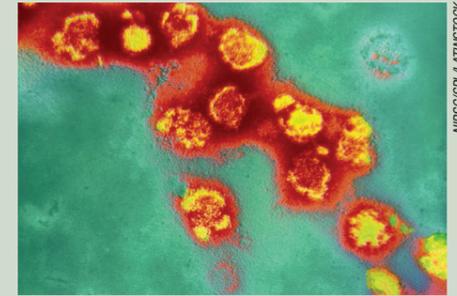
CMV sob visão da microscopia eletrônica de transmissão.

CAVALLINI, JAMES/BSIP/ALAMY/LATINSTOCK

No Brasil, de modo geral, rastreiam-se HIV, sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV) e hepatites B e C na primeira consulta de pré-natal. A pesquisa de CMV vem sendo sugerida por alguns autores por se tratar da infecção congênita viral mais frequente, geralmente assintomática e com risco de transmissão para o feto. No terceiro trimestre de gravidez, recomenda-se repetir a sorologia para sífilis e HIV e, em gestantes com fatores de risco para hepatite, a sorologia para os vírus B e C.

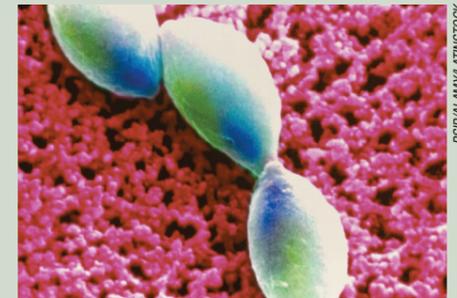
Em relação à toxoplasmose, à rubéola e à citomegalovirose, é importante pesquisar a avidéz dos anticorpos IgG na presença de sorologia positiva para IgG e IgM. Um resultado de baixa avidéz

(< 30% para o toxoplasma e < 40% para o vírus da rubéola e o CMV) indica doença aguda ou recente, com contato inferior a três a quatro meses. Já a alta avidéz (> 60%) sinaliza infecção pregressa, com risco pequeno ou ausente para o feto. Contudo, uma porcentagem intermediária não possibilita a definição do provável período de infecção. Por outro lado, um teste de IgG e IgM negativo aponta suscetibilidade da gestante, sendo necessário o aconselhamento para a prevenção de aquisição dessas infecções e repetição trimestral dos testes de toxoplasmose e citomegalovirose. Alguns autores sugerem que a pesquisa do toxoplasma seja mensal em casos de vulnerabilidade.



Partículas do vírus da rubéola sob a óptica da microscopia eletrônica de transmissão.

NISCO/SPL/ALAMY/LATINSTOCK



Células do toxoplasma reveladas por microscopia eletrônica.

BSIP/ALAMY/LATINSTOCK

Como investigar as demais infecções congênicas

	Comentários	Diagnóstico	Consequências para o RN
Citomegalovirose	<ul style="list-style-type: none"> A transmissão materno-fetal ocorre quando a mãe contrai a infecção na gestação e, raramente, quando apresenta infecção crônica latente. As infecções adquiridas pelo feto no início da gestação têm maior probabilidade de interferir em seu crescimento e ocasionar sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Materno: sorológico, com detecção de IgM (infecção aguda) ou IgG (infecção crônica) específicas. Fetal: amniocentese para detecção do vírus por RT-PCR no líquido amniótico. RN: detecção do vírus por técnicas moleculares em urina, fezes, sangue, secreção respiratória ou liquor em, no máximo, 2-4 semanas de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição do crescimento intrauterino, perda auditiva neurossensorial, icterícia, púrpura, hepatoesplenomegalia, microcefalia, calcificações intracerebrais e retinite.
Rubéola	<ul style="list-style-type: none"> A transmissão materno-fetal se dá quando a mãe adquire a infecção na gestação. A frequência e a gravidade das manifestações clínicas são maiores quanto mais precoce for a infecção do feto. 	<ul style="list-style-type: none"> Materno: sorológico, com detecção de IgM específica. Fetal: amniocentese para detecção do vírus por cultura ou PCR no líquido amniótico. RN: detecção de IgM específica ou IgG com títulos estáveis ou crescentes durante vários meses após o nascimento. 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição do crescimento intrauterino, catarata, retinopatia, microftalmia e glaucoma congênito, persistência do canal arterial, estenose da artéria pulmonar, perda auditiva neurossensorial, alterações de comportamento, déficit cognitivo e meningoencefalite.

	Comentários	Diagnóstico	Consequências para o RN
Toxoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> A transmissão materno-fetal ocorre quando a mãe adquire a infecção na gestação. A frequência e a gravidade das manifestações clínicas são maiores quanto mais precoce for a infecção do feto. 	<ul style="list-style-type: none"> Materno: sorológico, com detecção de IgM específica isolada ou acompanhada de IgG de baixa avidéz. Fetal: amniocentese ou cordocentese para detecção do parasita por PCR no líquido amniótico ou no sangue de cordão. RN: detecção de IgM específica ou IgG com títulos crescentes ou persistentemente positivos após 12 a 18 meses de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição do crescimento intrauterino, meningoencefalite, hidrocefalia, microcefalia, coriorretinite, convulsões, surdez e calcificações cerebrais.
Sífilis	<ul style="list-style-type: none"> A transmissão materno-fetal ocorre a qualquer momento da gestação em mulheres sintomáticas ou portadoras de sífilis latente. 	<ul style="list-style-type: none"> Materno: sorológico, com teste treponêmico positivo, acompanhado ou não de positividade do teste não treponêmico, sem história pregressa de tratamento de sífilis. Fetal: não recomendado. RN: sorológico, com testes treponêmicos, que têm baixo índice de falso-positivos, e não treponêmicos, que fornecem informações sobre a atividade da doença. É fundamental comparar os títulos neonatais e maternos dos testes não treponêmicos devido à passagem transplacentária de anticorpos. 	<ul style="list-style-type: none"> A apresentação precoce (até 2 anos) cursa com hidropsia fetal, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, rinite serossanguinolenta, lesões mucocutâneas e osteocondrite. A apresentação tardia tem sinais característicos, como tibia em lâmina de sabre, fronte olímpica, nariz em sela, deformação em dentes, mandíbula curta e rágades periorais, entre outros.



Novos e velhos desafios no manejo das gestantes

Além da ascensão da sífilis congênita no Brasil, já há indícios de que o Chikungunya também impacta a gestação.



IAN HOOTON/SPLATINSTOCK

Ainda a sífilis

Como se não bastassem os casos de microcefalia atribuídos à infecção pelo Zika vírus, outro problema de dimensões preocupantes para a saúde pública faz sombra em nosso país. Falamos do crescimento de casos de sífilis congênita, que se associa com grande morbidade neonatal e maior morbidade em longo prazo. Segundo dados do Ministério da Saúde, o número de notificações em menores de 1 ano de idade triplicou nos últimos sete anos, tendo passado de 5.728 casos registrados, em 2008, para 19.083, em 2015. Em termos de taxa de incidência, o índice aumentou de dois casos por mil nascidos vivos, em 2008, para 6,6, no ano passado.

Evidentemente, essa ascensão se acompanhou de um lamentável crescimento da doença entre as gestantes. O número de grávidas infectadas pelo treponema saltou de 7.920, em 2008, para 29.226, em 2014. Para 2016, se essa tendência continuar, são estimados cerca de 40 mil casos de sífilis entre gestantes e 22 mil casos da forma congênita da infecção em menores de 1 ano. Além dos fatores socioeconômicos envolvidos nesse cenário crítico, ocorre um evidente subdiagnóstico. Apesar da ampliação dos métodos disponíveis, menos de um terço dos casos é detectado precocemente durante o pré-natal. Em 2013, por exemplo, 24,8% dos casos foram diagnosticados no primeiro trimestre de gravidez, 31,3%, no segundo, e 36,3%, no terceiro.

Chikungunya no perinatal

Além da associação da infecção pelo Zika vírus com microcefalia em fetos e recém-nascidos, pesquisadores estão investigando uma possível relação da febre *chikungunya* com morbidade perinatal. Estudos feitos na Ilha Réunion, pertencente ao Departamento Ultramarino da França e localizada no Oceano Índico, analisaram casos de um surto maciço da doença durante 2005 e 2006. Esses são os primeiros dados a sugerir a possibilidade de transmissão maternofetal no período perinatal com taxa elevada de morbidade (Ramful et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):811-5).

Comparando dados de 1.400 gestantes não infectadas, infectadas antes ou infectadas ao longo da gestação, os pesquisadores não encontraram efeitos da infecção pelo Chikungunya sobre os desfechos de gravidez, exceto o maior número de admissões hospitalares maternas em decorrências dos sintomas da doença (Fritel et al. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(3):418-25). Entretanto, na comparação de 33 crianças de 2 anos de idade que foram infectadas por transmissão perinatal do Chikungunya com 135 não infectadas, observou-se que o desempenho cognitivo daquelas que haviam sido expostas ao vírus mostrou-se pior, com comprometimento de coordenação e linguagem, sociabilidade e movimento/postura. O resultado apresentou-se ainda pior quando as crianças tiveram encefalopatia neonatal grave (Gérardin et al. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(7):e2996).



Publicação trimestral do Weinmann Laboratório

- Responsável técnica: Dra. Kátia Zanotelli Fassina (CRM-RS 23.034) • Editora científica: Dra. Ana Carolina Silva Chuery
- Editora executiva: Solange Arruda • Produção gráfica: Oficina de conteúdo • Impressão: Promopress
- Assessoria médica: assessoriamedicaweinmann@grupofleury.com.br