REVISTA TRANSDISCIPLINAR
UNIVERSO da Saúde
ISSN 2965-2340

DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA: DESAFIOS PARA UM DIAGNOSTICO PRECISO

Matheus dos Santos Reis

Philippe Godefroy

Cláudio Cesar Cirne dos Santos Pessanha

Rossi Murilo da Silva

Alex Miranda Rodrigues

Afiliações e informações de autoria: 1 Graduando do curso de Farmácia pela Universidade Salgado de Oliveira - UNIVERSO. E-mail: matheusreismr@yahoo.com. 2 Orientador. Professor do curso de Farmácia da Universidade Salgado de Oliveira – UNIVERSO. Doutor em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal Fluminense. E-mail: claudiocirne@gmail.com. 3 Médico, Colaborador da Disciplina de TCC do Curso de Farmacia da Universidade Salgado de Oliveira de São Gonçalo. 4 Mestre em Cirurgia Geral pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Resumo: O diagnóstico das arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya é um desafio para a saúde pública, uma vez que as mesmas apresentam sintomas semelhantes o que demanda uma confirmação laboratorial. Dessa forma o presente trabalho tem o objetivo de buscar na literatura os desafios encontrados para se obter um diagnóstico preciso das arboviroses. Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada através de artigos científicos. Resultados: Dentre os 18 artigos utilizados na pesquisa 16 (88,89%) têm a semelhança clínica das arboviroses como uma dificuldade para um diagnóstico preciso; 10 artigos (55,55%) indicaram as reações cruzadas nos testes sorológicos como uma dificuldade na obtenção do diagnóstico preciso e 5 artigos (27,79%) relataram recursos limitados e falta de suporte como uma dificuldade para um diagnóstico preciso. A prevenção é imprescindível para uma melhora na Saúde Pública, sendo necessário principalmente o investimento nos métodos de detecção mais eficazes e rápidos de forma a possibilitar para a população o melhor tratamento e diminuir os índices de morte. Palavras - Chave: Dengue, Zika, Chikungunya, Diagnóstico.
Palavras-chave: Dengue; Zika; Chikungunya; Diagnóstico.

Abstract: The diagnosis of Dengue, Zika and Chikungunya arboviruses is a challenge for public health, since they present similar symptoms, which require laboratory confirmation. Thus, the present work aims to search the literature for the challenges found to obtain an accurate diagnosis of arboviruses. This is a bibliographical review, carried out through scientific articles. Results: Among the 18 articles used in the research, 16 (88.89%) have the clinical similarity of arboviruses as a difficulty for an accurate diagnosis; 10 articles (55.55%) indicated cross-reactions in serological tests as a difficulty in obtaining an accurate diagnosis and 5 articles (27.79%) reported limited resources and lack of support as a difficulty in obtaining an accurate diagnosis. Prevention is essential for an improvement in Public Health, mainly requiring investment in more effective and faster detection methods in order to provide the population with the best treatment and reduce death rates.
Keywords: Dengue, Zika, Chikungunya, Diagnosis.

INTRODUÇÃO

As infecções causadas pelos arbovírus são reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema global devido a sua facilidade de dispersão e necessidade de controle1,19. No Brasil são consideradas como um grande problema de

saúde pública e, devido os sintomas clínicos serem parecidos ocorre uma dificuldade de diagnósticos diferenciais2,18.

No Brasil os arbovírus de maior destaque são o Dengue vírus (DENV), o Zika vírus (ZIKV), e o Chikungunya vírus (CHIKV), os quais circulam também em diversos países do mundo, incluindo a maioria dos países das Américas5,6,14,4,15,16,17.

Há alguns anos, novos arbovírus circulam em todo território brasileiro. O aparecimento de novos arbovírus em um ambiente onde o patógeno causador da Dengue já era endêmico, é de grande representatividade para a saúde pública, pois o combate às arboviroses provocadas por esses patógenos se torna um grande desafio devido a toda população estar suscetível às contaminações, assim como a inexistência de vacinas para prevenção e antivirais específicos para o tratamento, e ainda por conta da presença de muitas dificuldades no diagnóstico7,8,16,17. A identificação precoce dos casos de dengue é de vital importância para a tomada de decisões e implementação de medidas de maneira oportuna, visando principalmente evitar óbitos3,22. Devido ao aumento de anormalidades congênitas, síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações autoimunes relacionadas ao Zika vírus e o aumento de doenças crônicas nas articulações devido ao Chikungunya, um diagnóstico preciso torna-se importante para o monitoramento epidemiológico e medidas adequadas de manejo clínico4,14,16,17,18,19.

A dengue, Chikungunya e a febre pelo vírus Zika são doenças de notificação compulsória e estão presentes na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública pois, a partir da suspeita, pode-se verificar a necessidade de adoção de medidas de controle, principalmente do vetor9,10,17. No entanto o diagnóstico dessas arboviroses é um desafio para a saúde pública, uma vez que as mesmas apresentam sintomas semelhantes o que demanda uma confirmação laboratorial. Devido ao grande número de espécies pertencentes em cada gênero, reações cruzadas nos testes sorológicos utilizados para detecção desses arbovírus em hospedeiros vertebrados já foi observada, dificultando o diagnóstico preciso8,4,18. Nos últimos anos, com a disseminação do ZIKV e do CHIKV em regiões de circulação do DENV, infelizmente foi observada a reatividade cruzada em testes sorológicos, com alguns pacientes com Zika testando como falso-positivos para dengue16,14,18,20,21.

Principalmente para fins de monitoramento epidemiológico, o sorotipo dos vírus na fase aguda de qualquer uma dessas doenças é determinado pelo teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR)4,15,18,20,21. A sensibilidade desse teste para o CHIKV, ZIKA e DENV nos estágios iniciais da infecção é alta. São utilizadas amostras de soro ou sangue e é especificado que a urina pode ser o tipo de amostra ideal. No entanto, a disponibilidade deste teste é limitada4,13,18,20.

A técnica de PCR em tempo real é uma técnica sensível e rápida para a detecção dos vírus e seus sorotipos, porém requer um equipamento especializado para que esse exame possa ser realizado sendo assim uma técnica de alto valor econômico. Além de ser mais sensível, tem a vantagem de ser capaz de processar um grande número de amostras de uma vez só e ser usado tanto quantitativamente quanto qualitativamente11,15,18,20,21. Devido ao custo e a complexidade essa técnica nem sempre está disponível para o diagnóstico, ficando apenas para esclarecimento de casos graves, óbitos, vigilância e pesquisa12,20.

Dessa forma o presente trabalho tem o objetivo de buscar na literatura os desafios encontrados para se obter um diagnóstico preciso das arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada através de artigos científicos provenientes de busca pela plataforma do google acadêmico. A fim de complementar a pesquisa também foram consultadas publicações do Ministério da saúde. Os tópicos que irão ser abordados são: características das arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya; metodologias de diagnósticos utilizadas e as dificuldades para um diagnóstico preciso.

RESULTADOS

Por meio do levantamento deste estudo foi possível identificar 18 artigos que respondiam ao objetivo proposto, sendo 6 artigos (33,33%) publicados em 2016, 4 artigos (22,22%) publicados em 2018, 4 artigos (22,22%) publicados em 2017, 2 artigos (11,11%) publicados em 2014, 1 artigo (5,55%) publicado em 2012 e 1 artigo (5,55%) publicado em 2019. De acordo com 16 artigos (88,89%) a similaridade das manifestações clínicas das arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya dificultam a realização de um diagnóstico preciso, e de acordo com 10 artigos (55,55%) além da similaridade das manifestações clinicas as reações cruzadas nos testes sorológicos são apontadas como mais um fator que dificulta o diagnóstico preciso. Recursos limitados, infraestrutura e falta de suporte adequado também estão entre as dificuldades na busca de um diagnóstico fidedigno de acordo com 5 artigos (27,79%).

DISCUSSÃO

Dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos que ocorre tanto como uma doença endêmica ou epidêmica. O vírus da dengue (DENV) é um pequeno vírus de RNA de fita simples compreendendo quatro sorotipos principais pertencente ao gênero Flavivirus, família Flaviviridae, e transmitida por mosquitos do gênero Aedes (Aedes aegytpi e Aedes albopictus).16 O período de incubação é de 3 a 7 dias, após isso os sintomas clínicos da infecção por Dengue se iniciam. A primeira fase, que se caracteriza por febre, seguida de um período crítico de efervescência e, por fim, a fase de recuperação. Em geral, a febre observada na fase inicial está acima de 38ºC, e as principais queixas relatadas são: cefaleia retro-orbitária, vômito, náuseas, diarreia, mialgia, dores articulares e prostração. Pode ser observado rash macular, fígado palpável e manifestações brandas de eventos hemorrágicos, tais como hematomas, sangramentos em sítios de punção venosa e petéquias distribuídas em extremidades, face e axilas.23

O vírus Zika é um flavivírus (família Flaviviridae) transmitido por Aedes aegypti e que foi originalmente isolado em 20 de abril de 1978, a partir de uma fêmea de macaco Rhesus na Floresta Zika (daí o nome do vírus) em Uganda. Os sintomas incluem artralgia, edema de extremidades, febre baixa, rash maculopapular frequentemente pruriginoso, dores de cabeça, dor retro-orbitária, sem conjuntivite purulenta, vertigem, mialgia e distúrbio digestivo.23 A OMS decretou, em 1º de fevereiro de 2016, a infecção por ZIKA uma emergência em saúde pública, em virtude das alterações neurológicas reportadas (síndrome de Guillain-Barré) e de um surto de microcefalia, reportados no Brasil em 2015, após eventos semelhantes na Polinésia Francesa em 2014. 23

CHIKUNGUNYA: A febre de Chikungunya (CHIK) é uma doença viral caracterizada por uma febre súbita acompanhada de erupções cutâneas e dores nas articulações, seguida de sintomas reumáticos persistentes. É causada pelo CHIKV, um vírus de RNA pertencente ao gênero Alphavirus da família Togaviridae. Três linhagens de CHIKV, com diferentes características antigênicas e genótipos, foram identificadas: África Ocidental (WAF), África Oriental / Central / Sul (ECSA) e, finalmente, Ásia.4 ,6

As doenças apresentam características clínicas semelhantes na fase aguda, dificultando diagnóstico apropriado, gerenciamento de caso e, às vezes, levando a eventos graves e fatais.16 O diagnóstico laboratorial das arboviroses pode ser realizado por meio do isolamento do vírus, detecção do genoma viral e de antígenos e testes sorológicos que detectam anticorpos específicos.24 Para cada agravo investigado, diferentes métodos são utilizados, dentre estes métodos estão as técnicas de detecção de IgM (Dengue, Zika, Chikungunya), detecção de antígeno NS1 (Dengue), Isolamento Viral (Dengue) e detecção de genoma viral por RT-PCR (Dengue, Zika, Chikungunya).13

ISOLAMENTO VIRAL - O isolamento viral deve ser feito com amostras coletadas no período da viremia, ou seja, até cinco dias após o aparecimento de sintomas da doença. A cultura celular é o método mais amplamente utilizado para o isolamento do vírus da dengue, sendo as linhagens de clones de Aedes albopictus C6/36 e Aedes pseudoscutellaris AP61, de escolha para isolamento de rotina. Culturas de células de mamíferos, como Vero, LLCMK2 e BHK21 também podem ser utilizadas para o isolamento, porém são menos eficientes. O período de incubação da cultura é de cerca de uma semana e o vírus pode ser detectado por técnicas sorológicas, como a imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais sorotipo-específicos (mAbs) ou por técnicas moleculares. O isolamento viral tem como vantagens a alta sensibilidade, o potencial de identificação do sorotipo viral e a caracterização molecular das amostras. Entre as desvantagens da técnica, incluem-se a necessidade de amostras de sangue coletadas precocemente no curso da doença, o tempo de incubação da cultura que impede um diagnóstico terapêutico oportuno e a não diferenciação entre infecções primárias e secundárias. Além disso, requer uma infra-estrutura laboratorial especializada para realização de cultura viral.24

RT-PCR - As técnicas moleculares têm importante papel no diagnóstico da dengue por permitir a rápida identificação do vírus na fase aguda da doença, por fornecer informação sobre o sorotipo viral e por quantificar a carga viral, em algumas metodologias. Os ensaios para detecção de ácidos nucléicos consistem em três etapas básicas, a extração e purificação do RNA viral, a amplificação do RNA e a detecção e caracterização do produto amplificado quanto ao sorotipo. A técnica molecular mais utilizada é a reação em cadeia da polimerase convencional com transcrição reversa (RT-PCR), que se baseia na amplificação de fragmentos genômicos específicos de RNA delimitados por primers. Tem como vantagens a rapidez, a alta sensibilidade e elevada especificidade. Como desvantagens estão as múltiplas etapas necessárias para realização do teste e a possibilidade de contaminação cruzada entre amostras, principalmente pelo produto da amplificação de outras amostras, gerando resultados falso-positivos.24

ELISA - Dentre os testes sorológicos, o ELISA tornou-se uma ferramenta importante para o diagnóstico de rotina da dengue, sendo considerado o procedimento sorológico mais útil para detecção de anticorpos IgM e amplamente empregado para confirmação de infecções recentes pelo vírus da dengue. Entre os mais utilizados estão o ELISA indireto onde a placa é sensibilizada com antígeno viral e o ELISA de captura de

anticorpos (IgM ou IgG) onde a placa é sensibilizada com antiimunoglobulina específica. Dentre os ELISA de captura, o MACELISA (“IgM Antibody Capture-ELISA”) vem substituindo outras técnicas de análise para a determinação de IgM devido a sua alta sensibilidade, especificidade, potencial de automatização, facilidade da técnica e capacidade de realização em um grande número de amostras simultaneamente.24

O teste de ELISA para detecção do antígeno NS1 do vírus da dengue permite a detecção da infecção pelo vírus da dengue em pacientes na fase aguda da doença, pois o antígeno NS1 está presente no soro de pacientes infectados entre o primeiro e o quinto ou sétimo dia de doença. O princípio do teste se baseia na presença dos antígenos proteicos NS1 no soro do paciente que se ligam aos anticorpos anti-NS1 da placa de microaglutinação. Através de lavagem, o soro residual é retirado ficando na placa apenas os antígenos que se ligaram ao anti-NS1. Em seguida é feita a adição de anticorpos monoclonais anti- NS1conjugado a peroxidase de rábano. Após incubação, a placa de microagutinação é lavada, em seguida adicionado um substrato incolor (tetrametilbenzidina/peróxido de hidrogênio) que é hidrolisado pela enzima e o cromógeno (TMB) adquire uma coloração azul. A reação é interrompida com ácido, tornando-a amarela, que é um indicativo da presença do antígeno NS1 da dengue.24

A detecção de IgM e IgG pela técnica de ELISA pode ser usada para CHIKV de 4 dias após o início da febre a 2 meses no caso de IgM. Uma sensibilidade de 81,8% é relatada para os estágios avançados da doença. IgGs podem ser detectados em amostras no estágio de convalescença e persistem ao longo da vida. Para o ZIKV , a detecção de IgM por meio de ELISA pode ser usada na fase de convalescença (após 6 dias do início dos sintomas).4

CONCLUSÃO

Com o desenvolvimento dessa pesquisa foi possível alcançar os objetivos propostos e identificar que as dificuldades na realização de um diagnóstico preciso de arboviroses são principalmente: a semelhança clínica dos sinais e sintomas apresentados pelas arboviroses, as reações cruzadas nos testes sorológicos e recursos limitados.

A prevenção é imprescindível para uma melhora na Saúde Pública, sendo necessário principalmente o investimento nos métodos de detecção mais eficazes e rápidos de forma a possibilitar para a população o melhor tratamento e diminuir os índices de morte.

REFERÊNCIAS

AZEREDO EL. et al. Clinical and Laboratory Profile of Zika and Dengue Infected Patients: Lessons LearnedFrom the Co-circulation of Dengue, Zika and Chikungunya in Brazil. PLOS Currents Outbreaks.2018 Feb 15 . Edition 1.

BELTRÁN-SILVA, S.L et al. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika Revista Médica del Hospital General de México Volume 81, Issue 3, July–September 2018, Pages 146-153.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 264, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de

doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Chikungunya: manejo clínico. Brasília; 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnósticoe manejo clínico adulto e criança. Brasília; 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnósticoe manejo clínico adulto e criança. Brasília; 2016.

CAMARA T. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. Revista de Saúde Pública. 2016; 50(36):1-6.

CARVALHO, F. R. et al. Simultaneous Circulation of Arboviruses and Other Congenital Infections in Pregnant Women in Rio De Janeiro, Brazil. Acta tropica, 2019.

CORDEIRO, M.T. Laboratory Diagnosis for dengue. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, v. 53, n. 18, p. 10-12, Oct. 2012.

CRUZ, J. Avaliação De Testes Diagnósticos Para A Identificação Da Infecção Pelo Vírus Da Dengue Em Pacientes Com Síndrome Febril Aguda. Tese (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2014.

CUCUNAWANGSIH AND LUGITO.Trends of Dengue Disease Epidemiology. Virology: Research and Treatment Volume 8: 1–6. 2017.

GANGULI, A. et al. Hands-free smartphone-based diagnostics for simultaneous detection of Zika, Chikungunya, and Dengue at point-of-care. Biomed Microdevices (2017) 19: 73 DOI 10.1007/s10544-017-0209-9.

ISABEL N. KANTOR. Dengue, zika y chikungunya medicina (Buenos Aires) 2016; 76: 00-00 MEDICINA - Volumen 76 - Nº 2, 2016.

LACEN, LABORATÓRIO DE SAÚDE PÚBLICA DR. GIOVANNI CYSNEIROS Manual para o diagnóstico laboratorial das arboviroses no estado de goiás. Goiânia, 2017 1ª Versão 58 p.

MANIERO, V. C. et al. Dengue, Chikungunya E Zika Vírus No Brasil: Situação Epidemiológica, Aspectos Clínicos E Medidas Preventivas. Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa, v. 1, n. 1, p. 118–145, 2016.

MATHEUS, S. et al. Specificity of Dengue NS1 Antigen in Differential Diagnosis of Dengue and Zika Virus Infection. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No. 9, September 2016.

PAIXÃO ES. et al. Zika, chikungunya and dengue: the causes and threatsof new and re-emerging arboviral diseases. BMJ Glob Health 2017;3:e000530. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000530.

Paraná (Abril – Jun 2017).

PATTERSON et al. Dengue, Zika and Chikungunya Emerging in the New World Western Journal of Emergency Medicine Volume XVII, no. 6: November 2016.

SANCHEZ-CARBONEL et al. Identification of infection by Chikungunya, Zika, and Dengue in an area of the Peruvian coast. Molecular diagnosis and clinical characteristics. BMC Res Notes (2018) 11:175.

SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. Plano de Contingência Nacional para Epidemias de Dengue. BRASÍLIA 2015. 42 p.

TERRA et al. Aedes aegypti E As Arbovíroses Emergentes No Brasil. Revista UNINGÁ Review Vol.30,n.3,pp.52-

VIANA LRC, PIMENTA CJL, ARAÚJO EMNF, et al. Arboviroses reemergentes: perfil clínico-epidemiológico de idosos hospitalizados. Rev. esc. enferm. USP. 2018; 52(29): 1-7

WAQAS SHUAIB. et al. Re-Emergence of Zika Virus: A Review on Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Prevention. , The American Journal of Medicine, Vol 129, No 8, August 2016.

XAVIER, A. L. R. et al. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. J. bras. med, v. 102, n. 2, mar. 2014.