

Ficha Técnica para profissionais de saúde: interpretação dos resultados do ensaio Trioplex RT-PCR em tempo real (Trioplex rRT-PCR)

Atualizado em: 1º de março de 2017

Prezado profissional de saúde:

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu uma Autorização de Uso de Emergência (EUA) para permitir o uso do ensaio Trioplex RT-PCR em tempo real (Trioplex rRT-PCR) dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) para a detecção qualitativa *in vitro* do zika vírus com instrumentos especificados. Este ensaio testa a presença do RNA do zika vírus, do vírus da dengue e do vírus chikungunya no soro, bem como no sangue total e no líquido cefalorraquidiano (LCR) (cada um deles coletado juntamente com uma amostra de soro do paciente). A análise também testa a presença do zika vírus em amostras de urina e de líquido amniótico (cada um deles coletado juntamente com uma amostra de soro do paciente). Os testes devem ser feitos em amostras de indivíduos que atendam aos critérios clínicos e/ou epidemiológicos de zika do CDC para testes em laboratórios designados pelo CDC; consulte portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html. Esse teste deve ser realizado com base no algoritmo do CDC para testes de zika (consulte <http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

As informações desta ficha técnica têm a finalidade de informar sobre os riscos conhecidos e potenciais significativos e sobre os benefícios do uso de emergência do Trioplex rRT-PCR (consulte www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm).

Por que este teste é necessário no momento?

Os agentes de saúde pública determinaram que o zika vírus representa uma possível emergência de saúde pública. Informações atualizadas para profissionais de saúde sobre a infecção pelo zika vírus, inclusive definições de casos e informações sobre sinais e sintomas, estão disponíveis no site portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html. Todas as informações e orientações, inclusive sobre testes de laboratório com o zika vírus, poderão mudar conforme mais dados forem recolhidos sobre o vírus. Consulte regularmente o site do CDC sobre o zika vírus para obter as informações mais recentes (portugues.cdc.gov/zika/index.html).

A Secretaria de Saúde e Serviços Humanos (HHS) dos Estados Unidos declarou que existem circunstâncias para justificar o uso de emergência de testes de diagnóstico *in vitro* para detecção do zika vírus e/ou diagnóstico de infecção pelo zika vírus. Essa EUA terminará quando for encerrada a declaração da Secretaria de HHS, a menos que seja cancelada antes pela FDA.

Neste momento, não há testes disponíveis aprovados/autorizados pela FDA para detectar o zika vírus em amostras clínicas nos Estados Unidos. Portanto, o CDC desenvolveu o teste Trioplex rRT-PCR para detectar indícios de infecção pelo zika vírus e para ajudar a diferenciar essa infecção da infecção pelo vírus da dengue e pelo vírus chikungunya.

Quando o teste Trioplex rRT-PCR deve ser realizado?

Se houver suspeita de infecção pelo zika vírus com base nos critérios clínicos e/ou epidemiológicos publicados pelo CDC, o Trioplex rRT-PCR poderá ser solicitado e deverá ser realizado conforme as orientações emitidas pelo CDC.

(<http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>). Os algoritmos que constam nas orientações ilustram a abordagem adequada para testes de zika com base na presença de sinais e sintomas, estado de gravidez e o período entre o início dos sintomas ou suspeita de exposição e a coleta das amostras. Entre em contato com o departamento de saúde local ou estadual para facilitar o teste.

Como a manifestação da doença da dengue e a infecção pelo vírus chikungunya podem ser semelhantes aos da infecção pelo zika vírus, este ensaio poderá ser útil para diferenciar as infecções pelos vírus da dengue e chikungunya das infecções pelo zika vírus ou para identificar possíveis infecções conjuntas.

O RNA do zika vírus, do vírus da dengue e chikungunya é geralmente detectável no soro durante a fase aguda da infecção (geralmente até 7 dias após o início dos sintomas). O RNA do zika vírus foi encontrado no soro até 13 dias após o início dos sintomas em pacientes que não estavam grávidas e até 62 dias após o início dos sintomas em pacientes grávidas. Além disso, o RNA do zika vírus foi detectado até 53 dias após a última possível exposição conhecida em uma mulher grávida assintomática (referências 3-4).

Desde 1º de março de 2017, o soro é a principal amostra para diagnóstico de RNA do zika vírus, do vírus da dengue e do vírus chikungunya e teste sorológico, e deve ser priorizado em coletas e testes Trioplex rRT-PCR. O Trioplex rRT-PCR também pode ser utilizado para testar o sangue total, líquido cefalorraquidiano (LCR), urina e amostras de líquido amniótico (cada um deles coletado juntamente com uma amostra de soro do paciente). Apesar de alguns dados dos Estados Unidos sugerirem que o RNA do zika vírus pode ser detectável na urina e no sangue total por um período maior do que no soro, a persistência do RNA do zika vírus na urina, no sangue total, LCR e líquido amniótico não está bem caracterizada. O LCR e o líquido amniótico não são recomendados para o diagnóstico de rotina de infecção pelo zika vírus. Observação: o CDC atualizou esta ficha técnica em setembro de 2016 para incluir o sangue total como um tipo de amostra.

Junto com as amostras de soro, os profissionais de saúde são enfaticamente encorajados a coletar e enviar amostras adicionais recomendadas (conforme a orientação do CDC), como urina e sangue total, para fornecer oportunidades adicionais de detecção da infecção pelo zika vírus. No entanto, uma amostra de soro do paciente sempre deve ser enviada com qualquer outro tipo de amostra de líquido.

As amostras devem ser coletadas com as precauções adequadas de controle de infecções e de acordo com as instruções do fabricante para o dispositivo de coleta, manuseio e armazenamento da amostra. O soro deve ser coletado em tubos separadores de soro, que devem ser centrifugados após a coleta para reduzir a probabilidade de hemólise. O sangue total deve ser coletado em tubos EDTA. Orientações adicionais para coleta de amostras de fluido corporal para testes de diagnóstico do zika podem ser encontradas em:

<http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/test-specimens-bodyfluids.html>.

Se o paciente não apresentar sintomas, mas estiver além do período recomendado para o teste Trioplex, testes sorológicos de anticorpos do zika vírus poderão ser úteis.

O que significa quando o teste de RNA do zika vírus na amostra é positivo?

Um resultado de teste positivo do zika vírus pelo Trioplex rRT-PCR indica que o RNA do zika vírus foi detectado na amostra do paciente. Um resultado de teste positivo de qualquer amostra de um

paciente é um indicador de infecção pelo zika vírus. Os resultados dos testes de laboratório devem sempre ser considerados no contexto de observações clínicas, dados epidemiológicos e histórico de viagens para o diagnóstico final e as decisões sobre os cuidados do paciente. Para obter orientações sobre o zika vírus, acesse portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html.

O Triplex rRT-PCR foi desenvolvido para minimizar a probabilidade de resultados falso-positivos nos testes. Não é esperada a reatividade cruzada de qualquer um dos componentes desse teste, gerando resultados falso-positivos. No entanto, em caso de resultado falso-positivo, os riscos aos pacientes podem abranger qualquer uma ou todas as condições a seguir: prejuízo da capacidade de detectar e receber assistência médica adequada para a verdadeira origem dos sintomas; no caso de grávidas, um aumento desnecessário do monitoramento da gravidez ou outros efeitos adversos não desejados.

Nos Estados Unidos e seus territórios, a infecção e a doença causadas pelo zika vírus (congenitas e não congenitas) devem ser notificadas em âmbito nacional e devem ser comunicadas ao departamento de saúde local ou estadual. Para obter orientações sobre o zika vírus, acesse portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html.

Embora exista uma associação estabelecida entre infecção pelo zika vírus durante a gravidez e microcefalia, a detecção do RNA do zika vírus em amostras coletadas de uma gestante não fornece informações definitivas sobre a saúde do feto e não indica dano iminente ao feto. Se uma gestante for diagnosticada com infecção pelo zika vírus com base no RNA do zika vírus, questões como o momento de infecção durante o curso da gravidez, a presença de sintomas e outros fatores podem ajudar a determinar o risco ao feto.

O que significa quando o teste de RNA do vírus de dengue ou chikungunya na amostra é positivo?

Um resultado de teste positivo de vírus da dengue ou vírus chikungunya pelo Triplex rRT-PCR indica que o RNA da dengue e/ou chikungunya foi detectado na amostra do paciente. Os resultados dos testes de laboratório devem sempre ser considerados no contexto de observações clínicas, dados epidemiológicos e histórico de viagens para o diagnóstico final e as decisões sobre os cuidados do paciente.

O ensaio com Triplex rRT-PCR foi desenvolvido para minimizar a probabilidade de resultados falso-positivos nos testes. Não é esperada reatividade cruzada de qualquer um dos componentes desse teste, o que pode levar a resultados falso-positivos. Entretanto, no caso de um resultado falso-positivo, os riscos para os pacientes poderiam incluir o prejuízo da capacidade de detectar e receber assistência médica adequada para a verdadeira origem dos sintomas ou outros efeitos adversos não desejados. Qualquer resultado de teste positivo para o vírus da dengue ou chikungunya deve ser relatado aos departamentos de saúde local e estadual.

Embora infecções conjuntas sejam raras, por meio do uso do Triplex rRT-PCR, é possível detectar mais de um desses três vírus em um paciente.

Nos Estados Unidos e seus territórios, as infecções pelo vírus da dengue e pelo vírus chikungunya devem ser notificadas em âmbito nacional. Informações para os médicos que cuidam de pacientes com infecção pelo vírus da dengue ou chikungunya estão disponíveis nos sites do CDC:

Orientação clínica sobre dengue: www.cdc.gov/dengue/clinicallab/index.html

Orientação clínica sobre chikungunya: www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html

O que significa quando a amostra testa negativo para o RNA do zika vírus (ou RNA do vírus da dengue ou RNA do vírus chikungunya)?

Uma amostra com resultado de teste negativo para zika vírus, vírus da dengue e/ou vírus chikungunya significa que o RNA do zika vírus, vírus da dengue e/ou vírus chikungunya não está presente na amostra acima do nível de detecção do teste. No entanto, um resultado negativo para um ou mais desses arbovírus não descarta infecções pelos vírus e não deve ser usado como o único embasamento para tratamento ou outras decisões sobre os cuidados com o paciente.

É especialmente importante observar que resultados negativos para urina, sangue total, LCR e líquido amniótico, que não são os principais tipos de amostras recomendados para diagnóstico, não indicam necessariamente que a pessoa não esteja infectada. Quando são obtidos resultados negativos para esses tipos de amostras, a amostra de soro do paciente deve ser testada conforme descrito no atual algoritmo emitido pelo CDC (<http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

Um resultado negativo no teste rRT-PCR para zika vírus não exclui a possibilidade de infecção pelo zika vírus. No soro, os testes rRT-PCR negativos podem ocorrer na infecção pelo zika vírus, especialmente se os testes forem feitos fora da fase aguda da infecção (geralmente, mais de 7 dias depois do início dos sintomas) ou em indivíduos assintomáticos. Quando outros testes de diagnóstico tiverem um resultado negativo, a possibilidade de um resultado falso-negativo deverá ser considerada se a apresentação clínica de sinais ou sintomas e as exposições recentes do paciente indicarem a probabilidade de infecção pelo zika vírus. Esses pacientes devem realizar o teste de anticorpos com sua amostra de soro, de acordo com o algoritmo de testes do CDC (encontrado em <http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

A ausência de provas de laboratório de infecção pelo zika vírus não podem descartar definitivamente a infecção pelo zika vírus em pessoas com fatores de risco epidemiológicos. Todos os resultados devem ser considerados no contexto dos sintomas e sinais clínicos, da exposição ao risco e do momento de início dos sintomas ou, na ausência de sintomas, o tempo desde a exposição.

Orientações para profissionais de saúde, incluindo aqueles que atendem mulheres grávidas e mulheres em idade reprodutiva com possível exposição ao zika vírus, estão disponíveis no site do CDC: portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html.

O que foi alterado nessa atualização da Ficha Técnica para profissionais de saúde?

As principais alterações na Ficha Técnica para profissionais de saúde são:

- O sangue total foi incluído como um possível tipo de amostra, quando coletado junto com uma amostra de soro do paciente.
- Indicações para testes e orientações para a interpretação de um resultado negativo foram atualizadas em conformidade com a Orientação do CDC recém-publicada para testes de laboratório dos EUA para infecção pelo zika vírus (<http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

Como relatar eventos adversos

Você deve relatar eventos adversos, inclusive problemas com desempenho ou resultados dos testes, à MedWatch pelo site <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, preenchendo e enviando o Formulário 3500 da FDA para profissionais de saúde (disponível no site <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home>) ou ligando para 1-800-FDA-1088.

Todos os pacientes devem receber a Ficha Técnica para pacientes: Compreensão dos resultados do ensaio Trioplex RT-PCR em tempo real (Trioplex rRT-PCR).

Informações de contato para o fabricante:
CDC Emergency Operations Center (EOC)
1600 Clifton Road
Atlanta, Georgia, USA, 30329
Telefone comercial: **EOC do CDC (770-488-7100)**

Quaisquer novas descobertas significativas que afetarem negativamente o desempenho do teste e que forem observadas durante o curso do uso de emergência do ensaio Trioplex rRT-PCR serão disponibilizadas em portugues.cdc.gov/zika/index.html.

Referências

- 1) Rasmussen, S.A., Jamieson, D.J., Honein, M.A., Petersen, L.R. Zika Virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. New England Journal of Medicine, 19 de maio de 2016; 374:1981-1987. DOI: 10.1056/NEJMSr1604338.
- 2) Site do CDC – <http://portugues.cdc.gov/zika/>
- 3) Driggers, R.W., et al. Zika virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. New England Journal of Medicine, 2 de junho de 2016; 374:2142-2151. DOI: 10.1056/NEJMoa1601824
- 4) Meaney-Delman et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. Obstetrics and Gynecology, 29 de julho de 2016 [publicação eletrônica anterior à versão impressa]. DOI: [10.1097/AOG.0000000000001625](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001625)