

Orientação atualizada para testes de laboratório nos EUA quanto à infecção pelo zika vírus

24 de julho de 2017

Índice

Índice	1
Visão geral do teste do zika vírus	1
Visão geral das atualizações da orientação de teste.....	3
Segurança biológica.....	4
Métodos de teste	4
Informações detalhadas sobre tipos de amostras para o teste do zika.....	10
Relatório	11
Referências	12
Tabela 1. Interpretação dos resultados de testes de ácido nucleico e anticorpos para suspeita de infecção pelo zika vírus ^{*,†,§,¶} – Estados Unidos, 2017	13
Tabela 2. Interpretação dos resultados de testes de ácido nucleico e anticorpos para suspeita de infecção pelo zika vírus em pessoas que não estão grávidas ^{*,†,§,¶,**,††} – Estados Unidos, 2017	15
Figura 1. Recomendações de teste para pessoas sintomáticas que não estão grávidas, mas foram expostas ao zika vírus	17

Visão geral do teste do zika vírus

A orientação atual para testes de laboratório nos EUA quanto à infecção pelo zika vírus

(<https://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>) recomenda que os testes sejam limitados às amostras coletadas de pacientes que atendem aos critérios de teste clínicos e/ou epidemiológicos do CDC (<http://portugues.cdc.gov/zika/symptoms/index.html>; <http://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers>).¹ Os sinais clínicos e sintomas associados à infecção pelo zika vírus são analisados aqui:

<http://portugues.cdc.gov/zika/symptoms>. As informações e orientações atuais do zika estão disponíveis no site do CDC sobre o zika: <http://portugues.cdc.gov/zika>. As informações específicas para laboratórios estão disponíveis em <http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories>.

As informações e orientações atuais específicas ao zika vírus em Porto Rico podem ser encontradas no site do Departamento de Saúde de Porto Rico: <http://www.salud.gov.pr/Sobre-tu-Salud/Pages/Condiciones/Zika.aspx>.

Muitas vezes são necessários vários ensaios e tipos de amostras para o estabelecimento de um diagnóstico laboratorial definitivo de infecção pelo zika vírus em virtude da natureza temporal dos analitos biológicos da

¹ O termo "critérios clínicos e/ou epidemiológicos" refere-se a fatores como sintomas, gravidez e risco de exposição. Consulte a atual orientação clínica do CDC: <https://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>

pessoa infectada. O ácido ribonucleico (RNA) viral é o primeiro analito que pode ser detectado em vários tipos de amostras de uma pessoa infectada. À medida que a reação imune se desenvolve, as concentrações de imunoglobulina M (IgM) aumentam no sangue e o nível de RNA viral geralmente diminui. No entanto, o RNA viral pode ser detectável em algumas pessoas infectadas por períodos mais longos em certos tipos de amostras. O teste de ácido nucleico (NAT) é mais informativo nas primeiras seis semanas após o início dos sintomas. Os anticorpos IgM são mais susceptíveis à detecção nas primeiras 12 semanas após o início dos sintomas, mas podem persistir por mais tempo.

A infecção pelo zika vírus pode provocar sinais e sintomas semelhantes aos observados em pacientes com outras infecções de vírus transmitidos por artrópodes (arbovírus), inclusive vírus da dengue, flavivírus relacionados e o vírus chikungunya, que é um alfavírus não relacionado. Para diagnósticos diferenciais de infecção pelo zika vírus, devem ser considerados testes de outros arbovírus/flavivírus em circulação. O resultado positivo para um desses vírus não elimina a possibilidade de infecção por outros. É rara a ocorrência de coinfeção pelo zika vírus e vírus da dengue ou chikungunya, mas possível, particularmente em áreas onde esses vírus estão circulando conjuntamente.

Soro e urina emparelhados são as principais amostras para o diagnóstico da infecção pelo zika vírus. Outros tipos de amostras, como plasma, sangue total, líquido cefalorraquidiano (LCR) e líquido amniótico têm autorização para serem usados em alguns ensaios que tenham recebido uma Autorização de Uso de Emergência (EUA) da Food and Drug Administration (FDA). **Para todos os testes de diagnóstico realizados em tipos de amostras que não soro e urina do paciente, é necessário obter simultaneamente uma amostra de soro do paciente para teste NAT e/ou IgM (sorologia), conforme adequado.** Reveja as instruções de ensaio para determinar os tipos de amostras aceitáveis de determinado teste.

As instruções de uso dos ensaios autorizados para a utilização em diagnósticos conforme uma EUA da FDA podem ser encontradas no marcador “Labeling” (rotulagem) de cada ensaio no site da FDA em:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>

Esta orientação atualizada faz as seguintes recomendações para o teste do zika vírus em:

- Mulheres grávidas que apresentam sintomas com possível exposição ao zika vírus. As áreas com risco de exposição podem ser encontradas em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>
- Mulheres grávidas que não apresentam sintomas com possível exposição contínua ao zika vírus
- Mulheres grávidas com possível exposição ao zika vírus cujo feto apresentou constatações em ultrassom compatíveis com a infecção congênita pelo zika vírus
- Pessoas sintomáticas e não grávidas com possível exposição a áreas com risco de transmissão do zika vírus.

O teste do zika vírus pode ser considerado para:

- Mulheres grávidas que não apresentam sintomas e com possível exposição recente, mas não contínua ao zika vírus (isto é, viajantes). Embora não recomendáveis rotineiramente, os testes podem ser considerados conforme cada caso e de modo alinhado com as recomendações da jurisdição.

O teste do zika vírus não é recomendado para:

- Pessoas assintomáticas que não estão grávidas
 - Avaliação antes da concepção.
- **Os laboratórios devem concluir TODOS os testes de amostras, inclusive qualquer teste repetido indicado, antes do reportar os resultados dos testes ao profissional de saúde. As decisões clínicas relacionadas aos cuidados com o paciente não devem ser tomadas até que o algoritmo de teste adequado seja concluído.**

Visão geral das atualizações da orientação de teste

A orientação provisória atualizada para profissionais de saúde que cuidam de gestantes com possível exposição ao zika vírus – Estados Unidos, julho de 2017, pode ser encontrada em https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s_cid=mm6629e1_w. A orientação provisória foi atualizada com base nas tendências de diminuição do número de casos reportados de infecção pelo zika vírus na região das Américas, na evidência emergente de detecção prolongada de anticorpos de imunoglobulina M (IgM) do zika e nas novas limitações para interpretar os testes sorológicos durante a gravidez. Embora o IgM tenha mais probabilidade de ser detectado nas primeiras 12 semanas após a infecção, novos dados indicam que o IgM para zika vírus pode persistir além de 12 semanas em um subconjunto de pessoas infectadas, o que limita a capacidade de teste para determinar se ocorreu uma infecção durante ou antes da gravidez. Os testes de IgM também são suscetíveis a falso-positivos e reatividade cruzada com outros flavivírus, especialmente quando uma pessoa é vacinada contra um flavivírus relacionado ou foi infectada por ele. Nos Estados Unidos, conforme continuam a diminuir os casos de zika vírus relatados (inclusive casos associados a viagens), a proporção de testes com falso-positivos para zika vírus deve aumentar em virtude de um baixo valor preditivo positivo. Mudanças centrais nas orientações atualizadas para testes de gestantes foram feitas considerando essas limitações de teste.

As principais atualizações nas orientações:

1. As mulheres grávidas sintomáticas **com possível exposição ao zika vírus** devem ser submetidas ao teste. Para mulheres grávidas sintomáticas, recomenda-se fazer simultaneamente os testes NAT e IgM o mais rápido possível, em até 12 semanas após o início dos sintomas. A recomendação para testes NAT do zika vírus foi ampliada de ≤ 2 semanas para ≤ 12 semanas em virtude da evidência de que o RNA do zika vírus pode persistir no soro das gestantes infectadas pelo zika vírus. O teste NAT é agora recomendado em amostras emparelhadas de soro E urina coletadas na mesma visita.
2. As mulheres grávidas que não apresentam sintomas **com possível exposição contínua ao zika vírus** devem ser submetidas ao teste. O teste NAT é recomendado três vezes durante a gravidez. O teste de sorologia de IgM não é recomendado rotineiramente. As recomendações quanto ao momento de fazer o teste NAT são: na consulta inicial pré-natal, além de outros dois testes NAT feitos durante a gravidez e coincidindo com consultas pré-natais não consecutivas. O momento dos testes NAT pode ser fundamentado pelas tendências de transmissão do zika vírus na jurisdição, pela duração esperada da detecção do ácido nucleico do zika vírus no soro e pela duração da exposição durante a gravidez. Embora isso não seja recomendado de modo rotineiro, após as consultas pré-natais e a avaliação individualizada dos riscos, os médicos e pacientes, por meio de um modelo de tomada de decisões compartilhadas, podem optar de modo colaborativo pela execução do teste de IgM simultâneo ao teste NAT. Para mulheres que tiveram um teste NAT positivo durante a gravidez, o teste NAT adicional não é recomendado. Se uma paciente já tiver uma

infecção pelo zika vírus confirmada por um resultado positivo, nenhum teste adicional de sorologia IgM é recomendado.

3. As mulheres grávidas que não apresentam sintomas e **com possível exposição recente, mas não continua ao zika vírus** (isto é, viajantes) podem ser consideradas para o teste. Embora não recomendáveis rotineiramente, os testes podem ser considerados conforme cada caso, usando um modelo de tomada de decisões compartilhadas entre o médico e a paciente, e de modo alinhado com as recomendações da jurisdição. Se forem feitos testes em gestantes que não apresentam sintomas, o mesmo algoritmo das gestantes sintomáticas deverá ser seguido, usando o momento da última possível exposição ao zika vírus.
4. As mulheres grávidas **com possível exposição ao zika vírus cujo feto apresentou constatações em ultrassom compatíveis com a infecção congênita pelo zika vírus** devem ser submetidas ao teste. Os testes NAT e IgM devem ser feitos no soro e na urina da mãe seguindo o algoritmo das gestantes sintomáticas. Se a amniocentese for realizada como parte do atendimento clínico, o teste NAT das amostras da amniocentese também deverá ser feito. Testes de tecido placentário e fetal também podem ser considerados.

A orientação de teste para pessoas sintomáticas não grávidas permanece inalterada neste documento de orientação provisória atualizada. A avaliação antes da concepção e a avaliação de soro de linha de base não são recomendados. No momento, não há testes aprovados por EUA que exijam o exame de sêmen de parceiros.

As informações relacionadas a testes em bebês no momento do nascimento podem ser encontradas em <http://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html> e também na orientação provisória do CDC para avaliação e monitoramento de bebês com possível infecção congênita pelo zika vírus, que pode ser encontrada em <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm> e em <https://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/evaluation-and-management.html>

Segurança biológica

Para garantir a segurança de laboratório ao trabalhar com o zika vírus, consulte a Orientação do CDC para transporte e manuseio de amostras de diagnóstico e para trabalho com o zika vírus no laboratório: <http://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-safety.html>. Consulte Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) para obter mais informações de biossegurança sobre arbovírus e para conhecer práticas de biossegurança em laboratório: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/index.htm>.

Métodos de teste

- **Um volume adicional de soro – além do recomendado nas EUA – deve ser obtido caso um novo teste NAT seja indicado pelos resultados do teste inicial.**
- **A orientação provisória atualizada recomenda que os testes de sorologia NAT e IgM sejam feitos ao mesmo tempo para gestantes sintomáticas.**
- **A orientação provisória atualizada recomenda que o testes NAT sejam feitos ao mesmo tempo em amostras de soro E urina emparelhada para gestantes sintomáticas.**
- **Quando o risco de exposição ao zika vírus é baixo, a incidência de resultados falso-positivos dos**

testes aumenta para os testes de sorologia NAT e IgM. Além disso, o teste de IgM não oferece uma determinação clara do momento da exposição, e um resultado positivo de IgM pode representar uma resposta recente ou persistente à IgM em uma infecção pelo zika vírus ou outro flavivírus.

- Considerando a possibilidade de um resultado falso-positivo, os resultados do teste de laboratório não devem ser divulgados até que todos os testes sejam concluídos.
- Recomendam-se que as decisões sobre cuidados de saúde só sejam tomadas depois que os testes forem concluídos de acordo com o algoritmo adequado.

Testes moleculares

O teste de ácido nucleico (ou NAT) é um termo genérico que se refere a todos os testes moleculares usados para detectar material genômico viral. Apesar da especificidade dos testes moleculares, resultados de NAT falso-positivos foram relatados em casos raros e podem depender do tipo de ensaio NAT feito e da população de pacientes (isto é, limitada ou sem preponderância de transmissão viral) testada. Esse problema pode ser exacerbado quando o teste do zika vírus é feito em populações de pacientes não recomendadas nos algoritmos de teste do zika. O teste não é recomendado para pessoas não grávidas e que não apresentam sintomas nem para a avaliação pré-concepção da mulher ou de seu(sua) parceiro(a).

Segundo recomendações atualizadas, a repetição do teste NAT com a mesma amostra extraída novamente é recomendada em algumas circunstâncias. Para reduzir a perda de RNA viral detectável em amostras de urina, a urina deve ser armazenada a 4 °C por ≤ 48 horas, e todos os testes NAT repetidos indicados em amostras de urina devem ser feitos nesse período.

A orientação provisória atualizada para profissionais de saúde que cuidam de gestantes com possível exposição ao zika vírus – Estados Unidos, julho de 2017, pode ser encontrada em https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s_cid=mm6629e1_w.

As recomendações atualizadas para teste NAT de gestantes são as seguintes:

Gestantes sintomáticas

Para mulheres grávidas sintomáticas com possível exposição ao zika vírus, os testes de sorologia NAT e IgM para zika vírus devem ser feitos ao mesmo tempo (isto é, em paralelo) em amostras coletadas assim que possível, em até 12 semanas após o início dos sintomas. Os pacientes também devem ser avaliados quanto a outros patógenos (inclusive vírus da dengue) em circulação nas áreas onde eles moram ou para as quais viajaram. A possível exposição pode incluir viagem ou residência em áreas com mais risco de infecção pelo zika vírus ou relação sexual sem proteção com parceiro(a) que viajou ou mora em uma área com mais risco de exposição ao zika vírus. As áreas com risco de exposição podem ser encontradas em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>.

Os anticorpos IgM normalmente podem ser detectados dentro de uma semana após o início dos sintomas e diminuem com o passar do tempo. Portanto, o resultado negativo de um ensaio NAT em uma amostra de soro coletada em menos de 2 semanas antes ou em mais de 12 semanas após o início dos sintomas não descarta a possibilidade de uma infecção recente pelo zika vírus. Um resultado positivo de NAT com um resultado negativo de IgM simultâneo em uma amostra coletada em <14 dias após o início dos sintomas ou a exposição mais recente pode refletir uma coleta de amostra antes do desenvolvimento de anticorpos detectáveis ou, em casos

raros, um resultado falso-positivo do ensaio. **Apesar da especificidade do NAT, resultados falso-positivos de NAT foram relatados.** Se o soro e a urina forem positivos para zika vírus, não será necessário repetir o teste NAT ([consulte a Tabela 1](#)). **Se o NAT for positivo apenas no soro ou na urina e o teste de anticorpos IgM for negativo, repita o teste NAT na amostra positiva original, que deve ser extraída novamente. Se a quantidade da amostra não for suficiente para repetir o teste NAT ou se o NAT original for positivo, mas o NAT repetido for negativo, o teste de IgM é recomendado em uma amostra de soro coletada ≥ 2 semanas após a data da coleta de amostra mais recente.** Para mulheres que tiveram um teste NAT positivo durante a gravidez, o teste NAT adicional não é recomendado. Se mais de 12 semanas tiverem transcorrido desde o início dos sintomas, o teste de sorologia IgM sem NAT poderá ser considerado, mas um resultado negativo de IgM não eliminará a possibilidade de infecção recente.

Gestantes assintomáticas

O teste é recomendado para gestantes que não apresentam sintomas e **com possível exposição contínua ao zika vírus.** A exposição pode incluir viagem diária ou residência em áreas com risco de infecção pelo zika vírus ou relação sexual sem proteção com parceiro(a) que viaja ou mora em uma área com risco de exposição ao zika vírus. As áreas com risco de exposição podem ser encontradas em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>. O teste NAT para evidência de infecção pelo zika vírus é recomendado três vezes durante a gravidez, mas o teste de sorologia IgM não é recomendado de modo rotineiro. As recomendações quanto ao momento de fazer o teste NAT são: na consulta inicial pré-natal, além de outros dois testes NAT, cujo momento e frequência ficam a critério do provedor e dependem do risco de exposição e dos resultados do teste NAT inicial. Se o teste NAT inicial for positivo, nenhum teste NAT adicional é recomendado durante a gravidez. Embora isso não seja recomendado de modo rotineiro, após o aconselhamento pré-teste, os médicos e pacientes podem optar pela execução do teste de IgM simultâneo ao teste NAT. Para mulheres que tiveram um resultado de NAT positivo durante a gravidez, o teste NAT adicional não é recomendado. Se uma paciente já tiver uma infecção pelo zika vírus confirmada por um resultado positivo, nenhum teste adicional de sorologia IgM é recomendado. Se o soro e a urina forem positivos para zika vírus, não será necessário repetir o teste NAT ([consulte a Tabela 1](#)).

O teste de mulheres grávidas que não apresentam sintomas e **com possível exposição recente, mas não contínua ao zika vírus** (isto é, viajantes) deve ser considerado individualmente e de modo alinhado com as recomendações da jurisdição. Se forem feitos testes, o algoritmo de teste das gestantes sintomáticas deverá ser seguido com amostras coletadas assim que possível, sem exceder o período de 12 semanas desde a última exposição possível.

Mulheres grávidas com constatações em ultrassom compatíveis com a infecção congênita pelo zika vírus

As mulheres grávidas com possível exposição ao zika vírus e cujo feto apresentou constatações em ultrassom compatíveis com a infecção congênita pelo zika vírus devem ser submetidas ao teste. A possível exposição pode incluir viagem ou residência em áreas com risco de infecção pelo zika vírus ou relação sexual com parceiro(a) que viajou ou mora em uma área com risco de exposição ao zika vírus. As áreas com risco de exposição podem ser encontradas em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>. Os testes NAT e IgM devem ser feitos no soro e na urina da mãe seguindo o algoritmo das gestantes sintomáticas. Se a amniocentese for realizada como parte do atendimento clínico, o teste NAT das amostras da amniocentese também deverá ser feito. Os dados relacionados à utilidade do líquido amniótico no diagnóstico de infecção congênita pelo zika vírus são limitados.

Pessoas sintomáticas não grávidas

O teste NAT de pessoas sintomáticas não grávidas depende do momento da coleta das amostras. O teste NAT para zika vírus e vírus da dengue deve ser feito nas amostras coletadas <14 dias após o início dos sintomas ([Figura 1](#)). O teste de sorologia IgM para zika vírus e vírus da dengue deve ser feito em amostras negativas para NAT coletadas <14 dias após o início dos sintomas ou em amostras coletadas ≥14 dias após o início dos sintomas. Além disso, o teste NAT não é recomendado em amostras coletadas ≥14 dias após o início dos sintomas. O teste NAT não é recomendado para pessoas que não apresentam sintomas nem estão grávidas.

Informações adicionais sobre testes moleculares

Vários testes NAT receberam EUA da FDA. A maioria dos testes NAT (mas não todos) que recebeu EUA da FDA baseia-se no rRT-PCR. A FDA mantém uma lista em seu site de todas as EUA para o zika vírus. Consulte o site da FDA para obter a lista atual de ensaios autorizados e as cartas de autorização, fichas técnicas e rotulagem dos produtos associadas.

Informações adicionais específicas sobre ensaios (por exemplo, características de desempenho) estão incluídas no rótulo do ensaio. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>.

As informações sobre os ensaios moleculares que foram autorizados pela FDA para a detecção de arbovírus que não o zika vírus podem ser encontradas no banco de dados pesquisável deste link:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/510kClearances/ucm089319.htm>

Métodos de detecção de anticorpos

Em virtude da natureza temporal do RNA do zika vírus no soro e na urina, um NAT negativo não exclui a possibilidade de infecção recente pelo zika. A detecção sorológica da infecção pelo zika vírus pode ajudar a confirmar a exposição ao zika vírus em ambientes onde as pessoas não tinham sido expostas anteriormente ao zika vírus. Anticorpos (IgM) dirigidos contra o zika vírus normalmente são detectados depois que o RNA viral começa a diminuir. A diminuição nos casos reportados de infecção pelo zika vírus nas Américas em 2017 – em comparação a 2016 – devem aumentar a proporção de resultados falso-positivos dos testes de zika vírus.

Embora o IgM tenha mais probabilidade de ser detectado nas primeiras 12 semanas após a infecção, novos dados indicam que o IgM para zika vírus pode persistir além de 12 semanas em um subconjunto de pessoas infectadas, o que limita a capacidade de teste para determinar se ocorreu uma infecção durante ou antes da gravidez. Essas limitações são um desafio especial quando o teste do zika vírus é feito em populações de pacientes não recomendadas nos algoritmos de teste do zika. O teste não é recomendado para pessoas não grávidas e que não apresentam sintomas nem para a avaliação pré-concepção. Os algoritmos de teste atualizados recomendam os testes sorológicos para as seguintes populações de pacientes:

Gestantes

Para mulheres grávidas sintomáticas, as sorologias NAT e IgM para zika vírus e vírus da dengue devem ser feitas ao mesmo tempo (isto é, em paralelo) em amostras coletadas ≤ 12 semanas após o início dos sintomas. Os anticorpos IgM diminuem com o passar do tempo. Portanto, um resultado negativo do ensaio IgM não descarta a possibilidade de infecção recente pelo zika vírus.

Se forem feitos testes em gestantes que não apresentam sintomas, a mesma recomendação de teste das

gestantes sintomáticas deverá ser seguida em amostras coletadas ≤ 12 semanas a partir da última exposição possível ao zika vírus. O teste de outros patógenos arbovirais não é recomendado de modo rotineiro para gestantes que não apresentam sintomas.

Pessoas sintomáticas que não estão grávidas

Para pessoas que não estão grávidas, mas apresentam sintomas, as amostras coletadas ≥ 14 dias a ≤ 12 semanas após o início dos sintomas devem ser testadas usando IgM antidengue e antizika, conforme o ensaio inicial recomendado. O teste de IgM não é recomendado para pessoas que não estão grávidas nem apresentam sintomas ([Figura 1](#)).

Informações adicionais sobre testes sorológicos

Para obter a explicação de uma interpretação específica dos ensaios sorológicos de IgM para zika vírus, consulte as instruções de uso do ensaio específico realizado. As informações de cada ensaio podem ser encontradas em <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>, no marcador “Labeling” (rotulagem) do ensaio específico. A orientação provisória atualizada para profissionais de saúde que cuidam de gestantes com possível exposição ao zika vírus – Estados Unidos, julho de 2017 (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s_cid=mm6629e1_w), contém informações específicas que orientam a interpretação geral de resultados combinados de sorologia e PRNT de zika vírus e vírus da dengue. **Essas informações também podem ser encontradas nas Tabelas 1 e 2.**

Os ensaios de IgM para zika vírus geram um resultado suspeito de positivo, e a interpretação final do ensaio depende de resultados adicionais de testes confirmatórios, como o teste de neutralização por redução de placas (PRNT). **Considerando a possibilidade de um resultado falso-positivo provavelmente devido à reatividade cruzada – que foi reportada – é recomendado que as decisões de cuidados de saúde não sejam tomadas até que o algoritmo de teste seja concluído.** O teste PRNT é recomendado para as amostras de soro que produzem um resultado não negativo de sorologia IgM. No entanto, o PRNT também pode refletir uma infecção anterior e não pode ser usado para determinar o momento da infecção pelo zika vírus. A terminologia que indica um resultado não negativo de sorologia IgM varia de acordo com o ensaio e pode incluir resultados positivos, duvidosos, suspeitos ou possíveis para o zika vírus.

Os anticorpos neutralizadores se desenvolvem logo após os anticorpos IgM e podem persistir por muitos anos (22). Segundo a experiência com outros flavivírus, uma infecção anterior pelo zika vírus pode conferir imunidade prolongada e possivelmente vitalícia (23). O teste não é recomendado de modo rotineiro para mulheres grávidas com diagnóstico anterior de infecção pelo zika vírus confirmada por laboratório por teste NAT ou de sorologia (IgM positivo/duvidoso para zika e PRNT ≥ 10 para zika e PRNT < 10 para dengue). No entanto, para mulheres grávidas sem um diagnóstico anterior definitivo de infecção pelo zika vírus (por exemplo, gestante com evidência laboratorial de infecção recente por flavivírus ou evidência laboratorial de infecção suspeita por zika ou flavivírus), dadas as limitações dos testes sorológicos (por exemplo, reatividade cruzada e resultados falso-positivos dos testes), as decisões sobre testes durante uma gravidez subsequente devem ser tomadas usando um modelo de tomada de decisões compartilhadas entre o profissional de saúde e o paciente. Se for decidido que o teste será feito, apenas o teste NAT é recomendado, pois o teste de anticorpos IgM talvez não consiga determinar o momento da infecção entre gestantes que foram expostas ao zika vírus antes da gravidez atual.

O zika vírus e o vírus da dengue têm apresentações clínicas, ciclos de transmissão e distribuição geográfica semelhantes, e a reatividade cruzada em ensaios sorológicos para esses vírus é comum. O teste de IgM para

dengue deve ser feito em qualquer pessoa sintomática com possível exposição ao vírus da dengue para que ela possa receber cuidados clínicos adequados. O teste de IgM para vírus da dengue não é recomendado para gestantes assintomáticas ou pessoas assintomáticas que não estão grávidas. Atualmente, para um ensaio de IgM para zika autorizado pela FDA, deve ser feito o teste de acompanhamento com um ensaio de IgM para dengue autorizado pela FDA quando a interpretação final é “Suspeita de positivo para outro flavivírus” em razão da inclusão de um controle de reação cruzada que inclui um antígeno do vírus da dengue. Para esse mesmo ensaio, é também recomendado o teste de acompanhamento com um ensaio de IgM para vírus do Nilo Ocidental autorizado pela FDA quando a interpretação final é “Suspeita de positivo para outro flavivírus”, uma vez que o outro componente do controle de reação cruzada é o antígeno do vírus do Nilo Ocidental. Para as pessoas que estiveram em regiões com atividade conhecida de flavivírus endêmico (por exemplo, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite de Saint Louis) durante o período de possível exposição, o teste de IgM deve ser considerado para essas infecções virais usando um ensaio autorizado pela FDA, se disponível. Para obter mais informações sobre o vírus do Nilo Ocidental, acesse o seguinte link: <http://www.cdc.gov/westnile/index.html>. Uma vez que as infecções com outros arbovírus, incluindo o vírus chikungunya, também podem produzir sintomas semelhantes aos da infecção pelo zika vírus, muitas vezes é necessário fazer testes adicionais para outro arbovírus a fim de se obter um diagnóstico. Para pessoas com risco de exposição ao vírus chikungunya e doença clinicamente compatível², testes de IgM antichikungunya também devem ser feitos.

A FDA mantém uma lista em seu site de todas as EUA para o zika vírus. Consulte o site da FDA para obter a lista atual de ensaios autorizados e as cartas de autorização, fichas técnicas e rotulagem dos produtos associadas. Informações específicas sobre ensaios (por exemplo, características de desempenho) estão incluídas no rótulo de cada ensaio.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

Confirmação de resultados reativos do IgM antizika e resultados reativos do IgM antidengue por teste de neutralização por redução de placas (PRNT)

Os ensaios de IgM para zika vírus geram um resultado suspeito de positivo, e a interpretação final do ensaio depende de resultados adicionais de testes confirmatórios, como o PRNT. O PRNT mede os anticorpos neutralizadores específicos ao zika vírus e a outros flavivírus endêmicos. Atualmente, nos Estados Unidos e na maioria dos territórios norte-americanos, quando a sorologia de IgM indica a possível presença de anticorpos IgM antizika, o PRNT é necessário para confirmar o diagnóstico. Se o teste ELISA indicar um resultado positivo ou duvidoso para infecção pelo vírus da dengue, testes de confirmação deverão ser feitos conforme indicado no rótulo do ensaio IgM.

O PRNT é feito no CDC, um laboratório designado pelo CDC (isto é, um laboratório que tenha demonstrado de modo independente proficiência para fazer testes PRNT ao concluir um painel de proficiência fornecido pelo CDC) ou um centro de referência de PRNT de um laboratório de saúde pública (PHL). O teste confirmatório pode demorar até quatro semanas, e os resultados do PRNT serão relatados pelo laboratório ao qual a amostra original foi enviada.

Dado o elevado grau de reatividade cruzada de anticorpos observada com infecções pelo zika vírus e vírus da dengue, os resultados dos testes PRNT para zika/dengue devem ser interpretados em conjunto com os

² Informações clínicas sobre a infecção por vírus chikungunya, incluindo orientações para a avaliação clínica, podem ser encontradas no site do CDC: www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html

resultados iniciais do ensaio de IgM para avaliar o momento da infecção. O PRNT nem sempre é capaz de fornecer uma determinação definitiva dos flavivírus específicos que causam uma infecção recente, particularmente em pessoas com histórico anterior de infecção por flavivírus. Por esse motivo, a confirmação por PRNT não é recomendada de modo rotineiro para pessoas que vivem em áreas com altos níveis de flavivírus em circulação (por exemplo, dengue).

A orientação provisória atualizada para profissionais de saúde que cuidam de gestantes com possível exposição ao zika vírus – Estados Unidos, julho de 2017

(https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s_cid=mm6629e1_w) e as Tabelas [1](#) e [2](#) abaixo contêm informações específicas que orientam a interpretação geral de resultados combinados de sorologia e PRNT de zika vírus e vírus da dengue.

Para obter informações adicionais, consulte a orientação do CDC sobre o monitoramento clínico de pacientes com resultados de ensaios positivos: <http://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>.

Informações detalhadas sobre tipos de amostras para o teste do zika

As características detalhadas dos vários tipos de amostras que foram validadas para uso com ensaios de diagnóstico do zika vírus podem ser encontradas em

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm> e em

<https://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/test-specimens-bodyfluids.html>. Os ensaios individuais autorizados pela FDA contêm informações específicas sobre a manipulação e o armazenamento de amostras. **É importante observar que todos os algoritmos de diagnóstico para mulheres grávidas se destinam a soro e urina da paciente e que uma amostra de soro da paciente deve ser enviada em conjunto com todos os outros tipos de amostras para testes de acompanhamento, caso necessário. Considere a coleta de um volume adicional ao que é sugerido nas EUA para permitir a possível repetição do teste das amostras.**

Amostras de tecidos

Atualmente, não há ensaios autorizados pela FDA para teste do zika vírus em amostras de tecido, inclusive tecido fetal e da placenta. Os pedidos de teste devem ser coordenados por meio dos departamentos de saúde locais ou estaduais, e uma pré-aprovação é necessária antes do envio ao CDC. Informações adicionais sobre procedimentos de coleta e envio de amostras estão disponíveis no site do CDC:

<https://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/test-specimens-tissues.html>.

Outros tipos de amostras

Atualmente, não há ensaios para zika vírus autorizados pela FDA cujo desempenho com outros tipos de amostras, como sêmen e saliva, foi estabelecido.

Encaminhamento de amostras

Os profissionais de saúde e dos laboratórios devem direcionar os pedidos de teste do zika vírus ao respectivo laboratório de saúde pública local ou estadual ou a um laboratório comercial que faça o teste do zika vírus usando um ensaio autorizado pela FDA. Os profissionais de saúde e dos laboratórios devem seguir as orientações do departamento de saúde pública estadual ou local sobre procedimentos de notificação de casos suspeitos de infecção pelo zika vírus.

Os laboratórios de saúde pública que não fazem o teste do zika vírus devem trabalhar com o respectivo departamento de saúde pública estadual, local ou territorial para fazer testes de amostras suspeitas ou para encaminhar as amostras ao CDC.

Ao enviar amostras para teste do zika vírus, indique o estado de gravidez e o risco de exposição da paciente para assegurar que o algoritmo de teste adequado seja seguido.

As informações sobre o envio de amostras ao CDC a partir de locais dentro dos 50 estados dos EUA e no Distrito de Columbia estão disponíveis em <http://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/specimensub/arboviral-shipping.html>.

Em Porto Rico, ligue para 787-706-2399 e tire suas dúvidas sobre os testes. Para o envio de amostras, envie um relatório de investigação de caso de dengue (DCIR) para cada amostra. O modelo está disponível para download em <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/index.html>.

Relatório

As decisões clínicas relacionadas ao atendimento de pacientes não devem ser tomadas até que os testes adequados sejam concluídos conforme o algoritmo mais recente. Os testes recomendados podem incluir um teste NAT repetido, sorologia e teste PRNT. Dessa forma, os provedores podem receber vários relatórios de teste NAT e sorológico de mais de um laboratório de testes antes que todos os testes da amostra de um paciente sejam concluídos. Além disso, os testes em cada jurisdição podem variar em relação às orientações recomendadas pelo CDC. Para obter orientação sobre a interpretação do resultado final, os profissionais de saúde devem consultar a respectiva jurisdição local.

Os laboratórios devem concluir os testes das amostras, inclusive todos os testes repetidos indicados, antes de enviar os resultados dos testes aos profissionais de saúde. Os resultados de teste gerados para cada amostra devem ser reportados aos médicos conforme especificado nas instruções de uso do ensaio. Os relatórios devem informar que as decisões clínicas relacionadas ao atendimento dos pacientes não devem ser tomadas até que todos os testes sejam concluídos e devem ser consideradas no contexto dos resultados de todos os testes e dos critérios clínicos e epidemiológicos, conforme especificado para o algoritmo de teste adequado à pessoa submetida aos testes.

Os laboratórios devem incluir as fichas técnicas adequadas com o resultado de cada teste autorizado pela FDA nos relatórios enviados aos profissionais de saúde e pacientes. Fichas técnicas foram elaboradas para profissionais de saúde e pacientes a fim de ajudá-los a entender os resultados dos testes. Fichas técnicas autorizadas para cada ensaio sob a EUA são publicadas no site da FDA:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm>

Além disso, os laboratórios devem coletar informações sobre o desempenho de quaisquer ensaios de zika da EUA e reportar à FDA (por e-mail: CDRH-EUA-Reporting@fda.hhs.gov) e ao fabricante do ensaio qualquer ocorrência de resultado falso-positivo ou falso-negativo que venha a ser conhecido.

Observe que as infecções pelo zika vírus, vírus da dengue, vírus do Nilo Ocidental e vírus chikungunya estão na lista nacional de 2017 de notificação obrigatória:

<https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/notifiable/2017/>. Portanto, os resultados de testes devem ser informados às equipes do departamento de saúde estadual ou local para facilitar a investigação e a

classificação do caso e o relato ao CDC.

Os documentos de orientação estão disponíveis para auxiliar na aplicação de resultados de laboratório para determinar o atendimento ao paciente e as decisões de acompanhamento:

- Orientação clínica sobre o zika para profissionais de saúde que cuidam de mulheres grávidas e mulheres em idade reprodutiva, bebês, crianças e outros indivíduos sintomáticos: <https://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html>
- Orientação clínica sobre dengue: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/index.html>
- Orientação clínica sobre chikungunya: <http://www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html>
- Orientação clínica sobre o Nilo Ocidental: <https://www.cdc.gov/westnile/healthcareproviders/index.html>

Referências

Oduyebo, T, Polen, K, Walke, H, et al. [Updated Interim Guidance for Healthcare Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure – United States, July 2017.](#)

Tabela 1. Interpretação dos resultados de testes de ácido nucleico e anticorpos para suspeita de infecção pelo zika vírus^{*,†,§,¶} – Estados Unidos, 2017

NAT do zika (soro) ^{**}	NAT do zika (urina) ^{**}	IgM para zika vírus e vírus da dengue ^{††}	PRNT para o zika vírus	PRNT para o vírus da dengue	Interpretação e recomendações
Positivo	Positivo	Qualquer resultado	Não indicado	Não indicado	Infecção aguda pelo zika vírus
Negativo	Positivo	Positivo	Não indicado	Não indicado	Infecção aguda pelo zika vírus
Negativo	Positivo	Negativo	Não indicado	Não indicado	Sugere infecção aguda pelo zika vírus <i>Repita o teste na amostra original de urina.</i> <i>Se o resultado do NAT repetido for positivo, interprete como evidência de infecção aguda pelo zika vírus</i> <i>Se o resultado do NAT repetido for negativo, repita o teste de anticorpos IgM para zika vírus em uma amostra de soro coletada ≥2 semanas após o início dos sintomas ou possível exposição ou data de coleta da amostra.</i> <i>Se o resultado do teste repetido de anticorpos IgM for positivo, interprete como evidência de infecção aguda pelo zika vírus.</i> <i>Se o resultado do IgM repetido não for positivo, interprete como sem evidência de infecção pelo zika vírus.</i>
Positivo	Negativo ou não realizado	Positivo	Não indicado	Não indicado	Infecção aguda pelo zika vírus
Positivo	Negativo ou não realizado	Negativo	Não indicado	Não indicado	Sugere infecção aguda pelo zika vírus <i>Repita o teste na amostra de soro original.</i> <i>Se o resultado do NAT repetido for positivo, interprete como evidência de infecção aguda pelo zika vírus.</i> <i>Se o resultado do NAT repetido for negativo, repita o teste de anticorpos IgM para zika vírus em uma amostra de soro coletada ≥2 semanas após o início dos sintomas ou possível exposição ou data de coleta da amostra.</i> <i>Se o resultado do teste repetido de anticorpos IgM for positivo, interprete como evidência de infecção aguda pelo zika vírus.</i> <i>Se o resultado do teste de anticorpos IgM repetido não for positivo, interprete como sem evidência de infecção pelo zika vírus.</i>
Negativo	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo ^{¶¶}	≥10	<10	Infecção pelo zika vírus; não é possível determinar o momento da infecção. Para indivíduos sem exposição anterior ao zika vírus, um resultado positivo de IgM representa infecção recente pelo zika vírus.
Negativo	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo ^{¶¶}	<10	Qualquer resultado	Sem evidência de infecção pelo zika vírus.
Negativo	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo ^{¶¶}	≥10	≥10	Infecção por flavivírus; não é possível identificar o vírus específico; não é possível determinar o momento da infecção. Para indivíduos sem exposição anterior ao zika vírus, um resultado positivo de IgM representa infecção por flavivírus não especificado.
Para áreas onde o PRNT não é recomendado[¶]					

Negativo	Negativo ou não realizado	Positivo para o zika vírus E negativo para o vírus da dengue	Não realizado porque o PRNT não é recomendado	Suspeita de infecção pelo zika vírus; não é possível determinar o momento da infecção.***
Negativo	Negativo ou não realizado	Positivo para o zika vírus E positivo para o vírus da dengue	Não realizado porque o PRNT não é recomendado	Suspeita de infecção por flavivírus; não é possível identificar o vírus específico; não é possível determinar o momento da infecção.***
Negativo	Negativo ou não realizado	Duvidoso (qualquer um ou ambos os ensaios)	Não realizado porque o PRNT não é recomendado	Informações insuficientes para interpretação. Considere repetir os testes.

NAT do zika (soro)**	NAT do zika (urina)**	IgM para zika vírus e vírus da dengue ^{††}	PRNT para o zika vírus	PRNT para o vírus da dengue	Interpretação e recomendações
Negativo	Negativo ou não realizado	Negativo nos dois ensaios	Não realizado porque o PRNT não é recomendado em algumas áreas de residência (isto é, Porto Rico)		Sem evidência laboratorial de infecção pelo zika vírus.

Abreviações: IgM = anticorpos de Imunoglobulina M; NAT = teste de ácido nucleico; PRNT = teste de neutralização por redução de placas.

* As interpretações finais dos resultados dos testes do zika vírus devem ser realizadas após a conclusão de todos os testes.

† Os resultados dos testes sorológicos que indicarem infecção recente por flavivírus deverão ser interpretados no contexto dos flavivírus em circulação.

§ O teste de anticorpos IgM para vírus da dengue é recomendado para gestantes sintomáticas, bem como para gestantes que vivem em áreas onde a confirmação por PRNT não é recomendada.

[¶] Atualmente, a confirmação por PRNT não é recomendada de modo rotineiro para pessoas que vivem em Porto Rico.

** O soro deve ser enviado a todas as pessoas testadas quanto à infecção pelo zika vírus; uma amostra de urina para o teste NAT para zika vírus deve ser sempre enviada simultaneamente com uma amostra de soro.

^{††} Para obter a interpretação laboratorial diante da presença de resultados de IgM do vírus da dengue, consulte <https://www.cdc.gov/dengue/clinicalab/laboratory.html>.

^{§§} Os resultados positivos incluem “positivo”, “suspeita de positivo para zika vírus” ou “possível positivo para zika vírus”. Estes são exemplos de interpretações de ensaios que podem acompanhar os resultados dos testes; a terminologia de sorologia positiva varia de acordo com o ensaio. Para obter a explicação de uma interpretação específica, consulte as instruções de uso do ensaio específico realizado. As informações de cada ensaio podem ser encontradas em <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>, no marcador “Labeling” (rotulagem) do ensaio específico.

^{¶¶} Os resultados não negativos incluem resultados “positivos”, “duvidosos”, “suspeitos de positivos”

ou “possivelmente positivos”. Estes são exemplos de interpretações de ensaios que podem acompanhar os resultados dos testes; a terminologia de sorologia não negativa varia de acordo com o ensaio. Para obter a explicação de uma interpretação específica, consulte as instruções de uso do ensaio específico realizado. As informações de cada ensaio podem ser encontradas em <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>, no marcador “Labeling” (rotulagem) do ensaio específico.

*** O resultado positivo de IgM para zika vírus é reportado como “suspeita de infecção positiva ou por flavivírus” para indicar a necessidade de realizar testes de concentração PRNT de confirmação em relação ao zika vírus, vírus da dengue e outros flavivírus aos quais a pessoa pode ter sido exposta a fim de resolver possíveis resultados falso-positivos que podem ter sido causados por reatividade cruzada ou reatividade não específica. Além disso, os resultados de testes ambíguos (por exemplo, inconclusivos, duvidosos e indeterminados) que não forem resolvidos por outro teste também devem ser submetidos a testes de concentração PRNT feitos para excluir um resultado falso-positivo. No entanto, a confirmação por PRNT não é recomendada de forma rotineira atualmente para as pessoas que vivem em Porto Rico.

Tabela 2. Interpretação dos resultados de testes de ácido nucleico e anticorpos para suspeita de infecção pelo zika vírus em pessoas que não estão grávidas*, †, §, ¶, **, †† – Estados Unidos, 2017

Amostras coletadas <14 dias após o início dos sintomas					
NAT do zika, urina	NAT do zika, soro	IgM para zika vírus¶	PRNT para o zika vírus	PRNT para o vírus da dengue	Interpretação <i>Os resultados laboratoriais só deverão ser liberados depois que todos os testes forem concluídos</i>
Positivo	Positivo	Não indicado	Não indicado		Infecção aguda pelo zika vírus.
Positivo	Negativo	Não indicado	Não indicado		Infecção aguda pelo zika vírus.
Negativo ou não realizado	Positivo	Não indicado	Não indicado		Infecção aguda pelo zika vírus.
Negativo ou não realizado	Negativo	Negativo	Não indicado		Sem evidência laboratorial de infecção pelo zika vírus.
Amostra coletada <14 dias após o início dos sintomas com NAT negativo ou amostra coletada ≥14 dias após o início dos sintomas					
Negativo ou não realizado	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo	≥10	<10	Infecção pelo zika vírus; não é possível determinar o momento da infecção. Um resultado positivo de IgM e PRNT para zika e um PRNT negativo para dengue provavelmente representam infecção recente pelo zika.

Negativo ou não realizado	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo	<10	Qualquer resultado	Sem evidência de infecção pelo zika vírus.
Negativo ou não realizado	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo	≥10	≥10	Infecção por flavivírus; não é possível identificar o vírus específico; não é possível determinar o momento preciso da infecção.
Negativo ou não realizado	Negativo ou não realizado	Qualquer resultado não negativo	Pendente		Suspeita de infecção pelo zika vírus; não é possível determinar o momento da infecção. Para pacientes sem exposição antes do teste, um resultado positivo de IgM representa infecção recente pelo zika. No entanto, sem um teste PRNT confirmatório, os falsos positivos não podem ser descartados.

Abreviações: IgM = anticorpos de Imunoglobulina M; NAT = teste de ácido nucleico; PRNT = teste de neutralização por redução de placas.

* Os resultados dos testes sorológicos que indicarem infecção recente por flavivírus deverão ser interpretados no contexto dos flavivírus em circulação no momento.

† Os exemplos de interpretações de ensaios que são positivos incluem: positivo, suspeita de positivo para zika vírus ou possível positivo para zika vírus. Para obter a explicação de uma interpretação específica, consulte as instruções de uso do ensaio específico realizado. As informações de cada ensaio podem ser encontradas em <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm#zika>, no marcador “Labeling” (rotulagem) do ensaio específico.

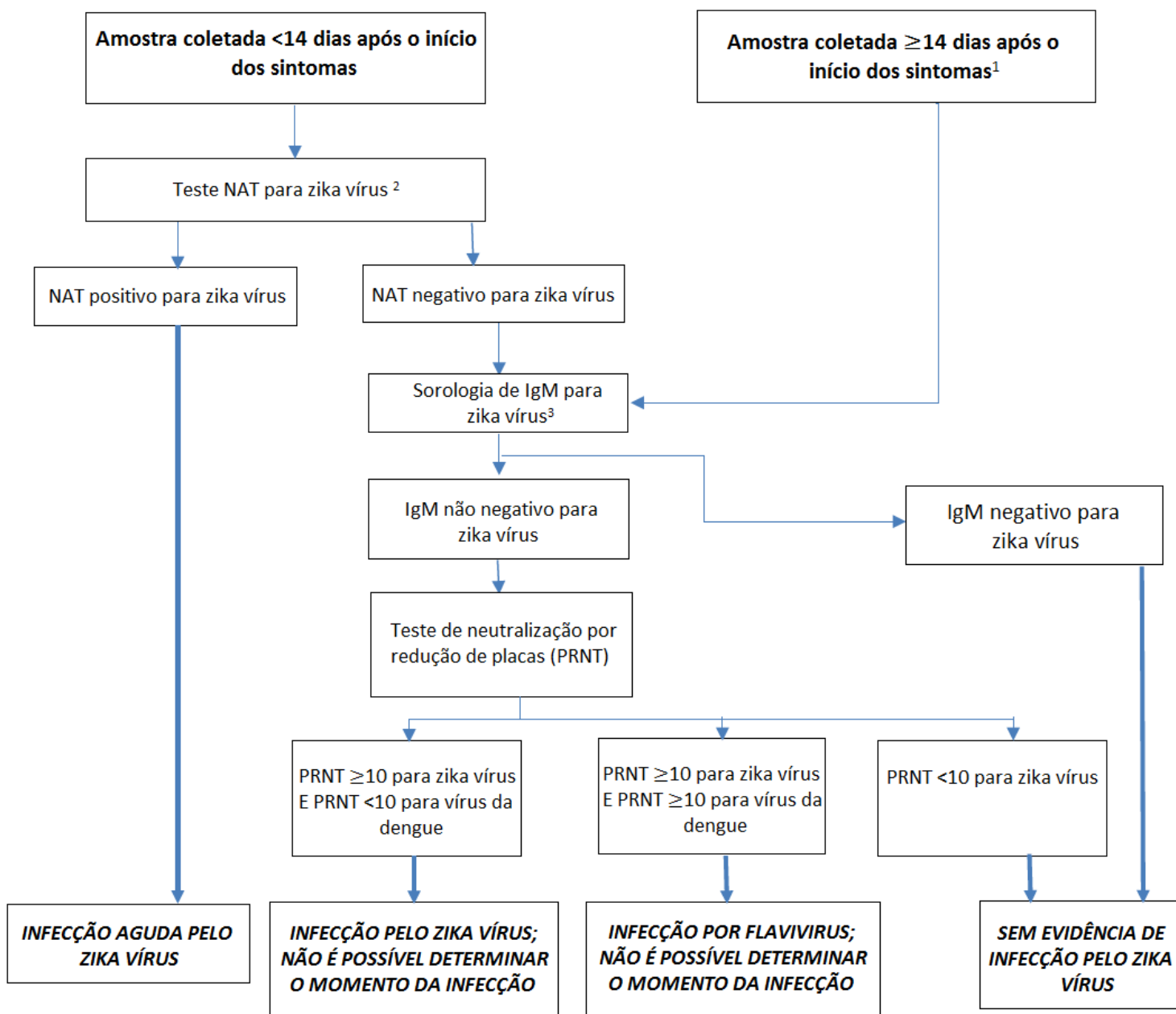
§ O soro deve ser enviado para todas as pessoas testadas quanto à infecção pelo zika vírus; a amostra de urina para o teste do zika vírus deve sempre ser enviada com uma amostra de soro emparelhada.

¶ O resultado positivo de IgM para zika vírus é informado como “suspeita de positivo” para indicar a necessidade de fazer o PRNT confirmatório.

** Atualmente, a confirmação por PRNT não é recomendada de modo rotineiro para as pessoas que vivem em Porto Rico.

†† Para resolver resultados falso positivos que podem ser causados por reatividade cruzada ou reatividade não específica, a suspeita de resultados positivos de IgM para zika vírus deve ser confirmada com concentrações de PRNT para zika vírus, vírus da dengue e outros flavivírus aos quais a pessoa possa ter sido exposta. Além disso, os resultados de testes ambíguos (por exemplo, inconclusivos, duvidosos e indeterminados) que não forem resolvidos por outro teste deverão ser submetidos a testes de concentração PRNT para excluir um resultado falso-positivo.

Figura 1. Recomendações de teste para pessoas sintomáticas que não estão grávidas, mas foram expostas ao zika vírus



¹O teste NAT não é recomendado para amostras obtidas ≥ 14 dias após o início dos sintomas.

²As amostras aceitáveis para o teste NAT incluem soro ou soro e urina do paciente. A repetição do teste NAT com resultado positivo não é indicada. Os testes NAT para vírus chikungunya e vírus da dengue devem ser feitos para pacientes com risco de exposição e doença clinicamente compatível.

³A sorologia de IgM para dengue também deve ser feita para pacientes com risco de exposição e com doença clinicamente compatível.

Versão acessível e disponível em inglês: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/laboratory-guidance-zika.pdf>