

# Espaço Diagnóstico

Ano 4 | número 10 | março de 2010

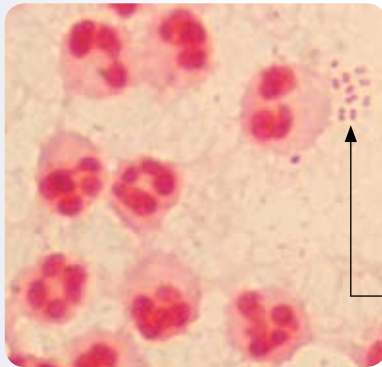
Prática clínica

## Considerações atuais sobre a doença meningocócica

Surto recente na Bahia reacende as preocupações com a infecção, que, no Brasil, tem sido causada principalmente pelo meningococo C.

A *Neisseria meningitidis*, ou meningococo, o agente etiológico da doença meningocócica, é um diplococo gram-negativo, imóvel e aeróbico, que pode ser classificado em 13 diferentes sorogrupos, conforme a composição antigênica de sua cápsula polissacarídica: A, B, C, D, H, I, K, L, W135, X, Y, Z e 29E. No Brasil, os mais frequentemente isolados nos pacientes têm sido o B e o C. Na década de 70, nosso país enfrentou uma grande epidemia que incluiu duas ondas epidêmicas, a primeira causada pelo sorogrupo C e a segunda, pelo A. De lá para cá, a porcentagem de pessoas infectadas pelo sorogrupo B aumentou, mas, nos últimos anos, o meningococo C voltou a ocupar o centro das atenções. Em 2009, por exemplo, quase 80% dos casos ocorridos em São Paulo foram provocados por esse sorogrupo.

A doença meningocócica acomete indivíduos de qualquer idade, mas ocorre com mais frequência em crianças menores de 5 anos e, sobretudo, em lactentes entre 3 e 12 meses. Nas epidemias, a distribuição da infecção entre as diferentes faixas etárias pode mudar, com aumento em adolescentes e adultos jovens.



Recentemente, um surto na Bahia, também ocasionado pelo meningococo do sorogrupo C, afetou particularmente essa população.

O diagnóstico da doença meningocócica, que compreende todo o espectro de manifestações que a infecção invasiva pela *N. meningitidis* é capaz de causar, incluindo a meningite,

a meningococemia e a meningite com meningococemia, baseia-se no quadro clínico e em alguns testes laboratoriais, como o exame de rotina do líquido cefalorraquidiano (LCR). O crescimento do meningococo em hemocultura e/ou cultura de liquor confirma a suspeita, embora não

seja possível esperar o resultado para iniciar a terapêutica.

A forma de pior prognóstico é a meningococemia sem meningite. E, mesmo quando há alterações líquóricas, uma pleocitose menos intensa parece estar associada a uma maior morbimortalidade. Ou seja, um paciente com doença meningocócica com 100 células no liquor tende a apresentar uma evolução mais grave do que um paciente com 10 mil células no LCR.

### MENINGOCOCO RESISTENTE A ANTIMICROBIANOS?

A penicilina continua sendo a droga de escolha para tratar a doença meningocócica, embora existam relatos recentes de resistência intermediária do meningococo a esse antimicrobiano, porém com implicações clínicas ainda discutíveis. Na prática, são muito utilizadas as cefalosporinas de terceira geração, sobretudo a ceftriaxona, uma vez que o tratamento é empírico inicialmente e não pode abrir mão da cobertura para o pneumococo resistente à penicilina. A ceftriaxona ainda apresenta a vantagem de erradicar o meningococo da mucosa do trato respiratório alto. A literatura aponta casos de resistência a drogas utilizadas para a profilaxia em contactantes de pacientes com doença meningocócica, como a rifampicina e a ciprofloxacina. No nosso meio, contudo, a taxa de resistência não é suficiente para mudar a recomendação da rifampicina como antimicrobiano de primeira escolha nessas situações. Em adultos, a ciprofloxacina tem sido usada com frequência para a profilaxia, principalmente devido à possibilidade de administração em dose única.

### PREVENÇÃO INJETÁVEL

A imunização contra o meningococo é a forma mais efetiva de prevenir a doença meningocócica, mesmo em adultos, podendo ser feita pela vacina polissacarídica contra os sorogrupos A e C ou pela vacina conjugada contra o sorogrupo C. A polissacarídica não gera resposta imune antes dos 2 anos e requer reforço depois de três a cinco anos da aplicação. Já a conjugada pode ser administrada a partir dos 2 meses de vida, induz imunidade de memória e reduz a colonização, diminuindo a transmissão na população. Esse maior poder imunogênico se deve à ligação entre as partículas polissacarídicas e proteínas carreadoras – usualmente toxinas atenuadas de outras bactérias –, o que ativa a produção de anticorpos de forma eficaz e duradoura.

# Como abordar as **infecções congênitas**, da prevenção ao diagnóstico clínico-laboratorial

A ausência de sintomas na maioria dos casos pode dificultar o reconhecimento da doença e dar espaço para o estabelecimento de sequelas.

Nas últimas décadas, alguns avanços como vacinas, medicamentos e novos testes diagnósticos renovaram as possibilidades preventivas, diagnósticas e terapêuticas relacionadas às infecções congênitas. Na área de diagnóstico laboratorial, merecem destaque os testes de avidéz de IgG e os métodos moleculares,

principalmente a reação em cadeia pela polimerase (PCR). Confira, a seguir, um resumo das principais características que podem facilitar a identificação dessas infecções e agilizar o tratamento, reduzindo os riscos de comprometimento mais severo para o recém-nascido.

Infecção	Comentários	Manifestações clínicas
Citomegalovirose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na maioria dos casos, não há sintomas quando o bebê nasce</li> <li>• As infecções adquiridas pelo feto no início da gestação têm maior probabilidade de apresentar sintomas e sequelas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda auditiva neurossensorial – que é a mais comum e pode ocorrer ao nascimento ou nos primeiros anos de vida –, retardo de crescimento intrauterino, icterícia, púrpura, hepatoesplenomegalia, microcefalia, calcificações intracerebrais e retinite</li> </ul>
Rubéola	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A frequência e a gravidade das manifestações clínicas são maiores quanto mais precocemente a gestante adquirir a infecção</li> <li>• Existe a possibilidade de a rubéola congênita ser assintomática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftalmológicas: catarata, retinopatia, microftalmia e glaucoma congênito</li> <li>• Cardíacas: persistência do canal arterial e estenose de artéria pulmonar</li> <li>• Auditivas: perda auditiva neurossensorial</li> <li>• Neurológicas: alterações de comportamento, retardo mental e meningoencefalite</li> <li>• Outras: déficit de crescimento, pneumonite intersticial, hepatoesplenomegalia, plaquetopenia e eritropoese dérmica</li> </ul>
Toxoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A maioria dos bebês infectados não apresenta sintomas ao nascer</li> <li>• As manifestações clínicas também tendem a ser mais graves quando o feto adquire a infecção no primeiro trimestre da gestação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando presentes ao nascimento, incluem <i>rash</i> maculopapular, icterícia, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, plaquetopenia, meningoencefalite ou outras alterações líquóricas, hidrocefalia, microcefalia, coriorretinite, convulsões, surdez e calcificações cerebrais</li> <li>• Problemas de visão, de aprendizado e retardo mental podem aparecer meses ou até anos mais tarde</li> </ul>
Sífilis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A infecção pode ser assintomática ou causar sintomas antes dos 2 anos de idade (sífilis congênita precoce) ou, então, após os 2 anos (sífilis congênita tardia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação precoce: hidropsia fetal, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, rinite serossanguinolenta, lesões mucocutâneas, osteocondrite, pseudoparalisia, anemia hemolítica e plaquetopenia</li> <li>• Apresentação tardia: sinais característicos como tibia em lâmina de sabre, fronte olímpica, nariz em sela, deformação em dentes, mandíbula curta e rágades periorais, entre outros</li> </ul>



O teste de avidéz de IgG só deve ser solicitado diante de reação positiva de IgG e IgM, pois uma sorologia de IgM negativa já significa que a infecção é pregressa e que a gestante pode ser considerada imunizada.

## A CONTRIBUIÇÃO DOS TESTES DE AVIDEZ DE IgG DURANTE A GESTAÇÃO

Devido à alta sensibilidade dos atuais métodos de pesquisa, é possível detectar baixas concentrações de IgM por mais de um ano, o que, para uma gestante, pode configurar motivo de preocupação. Aí entra a contribuição dos testes de avidéz de IgG na gestação, uma vez que eles servem para indicar se o processo infeccioso ocorreu antes ou depois da concepção. Isso porque, com o passar do tempo, os anticorpos IgG produzidos apresentam cada vez mais avidéz pelo antígeno em questão. Na suspeita de rubéola ou toxoplasmose, índices de avidéz de IgG menores que 30% sugerem doença iniciada há menos de três meses. Valores maiores que 60% sinalizam infecção pregressa, ocorrida há mais de três meses, com pequeno ou nenhum risco para o feto se a gestante estiver no primeiro trimestre. Entretanto, porcentagens entre 30% e 60% não possibilitam definir o provável período da infecção. Já para o citomegalovírus, valores menores que 35% sugerem infecção iniciada há menos de dois meses, enquanto percentuais superiores a 35% não permitem determinar quando ocorreu a infecção. Vale salientar ainda que, para imunossuprimidos, o teste de antigenemia é mais recomendável.

Diagnóstico laboratorial	Tratamento	Prevenção
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico definitivo: detecção do vírus por técnicas moleculares ou por cultura em urina, fezes, sangue, secreção respiratória ou liquor, feitas em, no máximo, 2 a 4 semanas de vida</li><li>• Diagnóstico no pré-natal: amniocentese para detecção do vírus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pode ser feito com o ganciclovir, embora esse antiviral não seja indicado em todos os casos devido à sua toxicidade</li><li>• Alguns dados da literatura sugerem potencial benefício desse medicamento contra a deterioração auditiva em casos com envolvimento do sistema nervoso central, mas ainda se discute se essa opção deve ser usada na perda auditiva isolada</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A imunoglobulina hiperimune específica contra o citomegalovírus pode ser utilizada na gestante, porém não há estudos clínicos randomizados controlados que mostrem a eficácia dessa estratégia</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico definitivo:<ul style="list-style-type: none"><li>» detecção do vírus por métodos moleculares ou por cultura em amostras clínicas do RN, embora esses testes não sejam oferecidos rotineiramente em nosso meio</li><li>» sorologia com IgM positiva no RN ou IgG com títulos estáveis ou crescentes durante vários meses após o nascimento</li></ul></li><li>• Diagnóstico no pré-natal: amniocentese para detecção do vírus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Não existe tratamento específico para a rubéola congênita</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Imunização ativa, com especial atenção à população feminina em idade fértil</li><li>• Como a vacina contém vírus vivo, as mulheres recém-imunizadas devem aguardar pelo menos um mês para engravidar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sorologia com IgM positiva ou com títulos de IgG em elevação ou persistentemente positivos após 12 a 18 meses de vida</li><li>• Detecção do toxoplasma por técnicas moleculares em amostras clínicas do RN ou em líquido amniótico</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tanto nas infecções sintomáticas quanto nas assintomáticas, a combinação de sulfadiazina com pirimetamina é o tratamento de escolha</li><li>• Recomenda-se a suplementação de ácido fólico para reduzir os efeitos da toxicidade hematológica desse esquema</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adoção de medidas profiláticas por gestantes suscetíveis à infecção, ou seja, que nunca tiveram contato com o toxoplasma, a exemplo de evitar o contato com felinos e o consumo de ovos e carnes crus ou malcozidos</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico sorológico com a combinação de testes treponêmicos, que têm baixo índice de falso-positivos, e testes não treponêmicos, que fornecem informações sobre a atividade da doença</li><li>• Devido à passagem de anticorpos pela placenta, o diagnóstico exige a comparação dos títulos materno e neonatal pelos testes não treponêmicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• É feito com penicilina</li><li>• A decisão sobre o uso de penicilina cristalina, procaína ou benzatina, bem como sobre o esquema posológico, baseia-se nos achados clínicos e nos resultados dos exames complementares</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Informação e educação sobre a profilaxia de doenças sexualmente transmissíveis</li><li>• A realização de teste sorológico em gestantes e mulheres com intenção de engravidar, assim como em seus parceiros, também pode garantir o tratamento precoce, se necessário</li></ul>

# Por dentro das práticas laboratoriais

## IMUNOLOGIA

### Equivalência entre CH100 e CH50 na avaliação do sistema complemento

O CH50 e o CH100 são semelhantes e dão resultados com significado clínico idêntico, diferenciando-se apenas pela forma física e pela execução e leitura da reação. Ambos utilizam o mesmo sistema imunológico, isto é, a lise mediada por anticorpo e complemento – anticorpos de coelho contra hemácias de carneiro – e necessitam de uma amostra de soro em boas condições, de forma que os constituintes do complemento mantenham sua atividade enzimática original. No CH50, calcula-se a diluição do soro capaz de lisar 50% das hemácias – daí o termo CH50. O inverso da diluição corresponde justamente ao número de unidades do resultado. Por exemplo, numa reação em que se obtém a lise de 50% das hemácias com uma diluição de 1/200, há exatas 200 U de CH50. Já no CH100, a atividade do complemento é verificada mediante lise total das hemácias – por isso o termo CH100 – em um meio semissólido, ocasionando um halo transparente. O diâmetro do halo é proporcional ao teor de complemento do soro do paciente e calibrado por soros originalmente medidos pelo CH50. Apesar da semelhança entre as duas técnicas, o CH50 é o método original e o mais frequentemente utilizado para a avaliação completa do sistema enzimático da cascata do complemento sérico.

## HEMATOLOGIA

### Vantagens da proteína S livre sobre a proteína funcional

Como *screening* para a investigação inicial da deficiência de proteína S, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia recomenda apenas a dosagem antigênica da proteína S livre, mas não sua avaliação funcional. Isso porque, por apresentar baixa especificidade, a proteína S funcional pode estar alterada em pacientes portadores de resistência à proteína C ativada, fator V Leiden, anticoagulante lúpico positivo e anticorpos antifosfolípidos positivos, além de altos níveis dos fatores II, VIIa e VIIIa.

Referência: Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005.

## ENDOCRINOLOGIA

### A fórmula ideal para a determinação da fração livre da testosterona

A testosterona livre pode ser dosada por métodos indiretos (radioimunoensaio) ou diretos, após separação física (diálise de equilíbrio) ou após precipitação com sulfato de amônio (testosterona biodisponível). Apesar dessas possibilidades, trata-se de uma dosagem difícil e complexa porque a fração livre do hormônio apresenta níveis muito baixos. O radioimunoensaio tem reduzida acurácia e sensibilidade para tal finalidade e, portanto, não é recomendável. A testosterona biodisponível, por sua vez, é tecnicamente simples, mas depende da precipitação com o sulfato de amônio, o que pode gerar variações dos níveis entre uma dosagem e outra. A medida após diálise de equilíbrio mostra-se relativamente acurada, sendo considerada padrão-ouro; entretanto, constitui uma técnica laboriosa, cara e dependente da exatidão da dosagem da testosterona total. Levando em conta essas dificuldades, foram criados cálculos para estimar a fração livre do hormônio. Dentre eles, sobressai o método desenvolvido por Vermeulen e cols., baseado na medida paralela de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e na premissa de que uma molécula de SHBG carrega uma de testosterona. A simplicidade de execução e a excelente correlação desse cálculo com a diálise de equilíbrio (0,96) garantiram sua aceitação pelos especialistas da área e o tornaram o método recomendado pela Sociedade Americana de Endocrinologia.

Referências: 1. Vermeulen A, Verdonck L and Kaufman JN. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab 84: 3666-3672, 1999. 2. Rosner W, Auchus RJ, Azziz E Sluss PM and Raff H. Position Statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement. J Clin Endocrinol Metab 92:405-413, 2007.

Espaço Diagnóstico é uma publicação de:



**Editora científica:** Dra. Kaline Medeiros Costa Pereira  
**Editora executiva:** Solange Arruda  
**Colaborou nesta edição:** Dr. Marcelo Jenne Mimica  
**Produção gráfica:** Solange Mattenhauer Candido  
**Impressão:** SJS





Dica 2

**CUIDADOS  
PRÉ-ANALÍTICOS**

**Trate bem de seus soros,  
da coleta ao envio**

Dando prosseguimento às dicas para garantir a qualidade da fase pré-analítica dos testes laboratoriais, vamos agora falar do soro, um dos fluidos mais utilizados em análises clínicas. Obtido após a coagulação do sangue, o soro possui, essencialmente, a mesma composição do plasma, exceto o fibrinogênio e outros fatores de coagulação. Como a amostra centrifugada sempre fornece metade de soro e metade de coágulo, é preciso colher sangue suficiente para conseguir o volume necessário para a análise, ou seja, para cada mililitro de soro, há necessidade de dois mililitros de sangue.

Após a coleta, a amostra deve ser obrigatoriamente mantida em repouso por 30 minutos, na posição vertical e em temperatura ambiente, antes da centrifugação. Sem esse procedimento, pode haver discrepância nos resultados, especialmente em exames como glicemia e dosagem de potássio, apenas para dar exemplos de interferência em testes bastante solicitados. Quando o exame exige o congelamento da amostra para o envio, é necessário transferir o fluido para um tubo plástico e só então congelá-lo. Na dúvida, antes de enviar o material, veja as instruções correspondentes no site do Laboratório de Referência Criesp ([www.criesp.com.br](http://www.criesp.com.br)) ou entre em contato com a equipe de atendimento pelo telefone (11) 2853-9797.

O **Laboratório de Referência Criesp** está à sua disposição pelo telefone (11) 2853-9797 ou pelo e-mail [labreferencia.criesp@fleury.com.br](mailto:labreferencia.criesp@fleury.com.br).