

**DESAFIOS PARA O SÉCULO XXI NAS DOENÇAS INFECCIOSAS E
DEGENERATIVAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (ABN):
Diagnóstico das Arboviroses através do Exame do Líquido
Cefalorraquidiano**

Marzia Puccioni-Sohler, MD, PhD

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

Os arbovírus (*arthropod-borne virus*- “vírus que nascem dos artrópodes”) incluem várias famílias de vírus que se disseminam por vetores artrópodes. Outro fator em comum é o material genético de RNA, o qual permite rápida adaptação a novos hospedeiros e a condições ambientais. São os responsáveis pela grande expansão geográfica das viroses emergentes, exantemáticas e febris agudas que incluem Dengue, Chikungunya e Zika. O principal vetor responsável pela transmissão consiste no mosquito do gênero *Aedes* spp (Puccioni-Sohler et al, 2017).

O Zika vírus (ZIKAV) foi isolado no ano de 1947 em macacos rhesus da Floresta Zika, em Uganda. Os primeiros casos de ZIKA em seres humanos foram descritos por volta de 1960 na África (Duffy et al. 2009). No Brasil, o primeiro caso de transmissão autóctone de ZIKAV foi confirmado em maio de 2015 (Zanluca et al. 2015). Desde então, até 1 de dezembro de 2015, casos de infecção pelo ZIKAV já foram notificados em inúmeros estados (OMS, 2015). Nos últimos anos, foram descritas formas distintas de transmissão, como por via sexual e perinatal (Musso 2015). O vírus Chikungunya (CHIKV) pertence à família *Togaviridae*. Este nome vem do Swahili ou do Maconde, um dialeto da Tanzânia, e significa “aquele que anda curvado” (Beckham & Tyler 2015). Acredita-se que o CHIKV se originou na África (Burt et al. 2012). A febre do Chikungunya permaneceu pouco pesquisada até a epidemia nas ilhas de *Reunion*, em 2006, na qual cerca de um terço da população (n=266.000) foram acometidas pelo CHIKV, dos quais 203 morreram. Houve a descrição da transmissão perinatal do vírus, erupções cutâneas bolhosas e diversas outras manifestações atípicas da doença (Burt et al. 2012). O primeiro caso de Chikungunya no Brasil foi diagnosticado em 2010 no Rio

de Janeiro (Albuquerque et al. 2012). A partir de junho de 2014, outros casos importados apareceram no Brasil, sendo o primeiro relato de transmissão autóctone descrito em setembro desse mesmo ano no Amapá. No mesmo mês, foi descrito o primeiro surto de febre do Chikungunya no Brasil, na cidade de Feira de Santana-BA, o qual contabilizou até a primeira semana de janeiro de 2015, 3.135 casos autóctones (Azevedo et al. 2015). Em relação ao DENV, este pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* (WHO 2009). Foram reconhecidos cinco diferentes sorotipos (DENV 1-5), sendo que os quatro primeiros têm sido identificados no Brasil. Existem atualmente dois bilhões e quinhentos milhões de pessoas vivendo em regiões de elevado risco para a contração do vírus, sendo que 50 milhões são diagnosticadas anualmente (WHO, 2009). No Brasil, mais de 1.500.000 casos suspeitos de dengue foram notificados, de janeiro a novembro de 2015, causando 811 mortes e sendo também considerada uma das maiores causas de doença em indivíduos que viajam para países em desenvolvimento (MS, 2015).

As manifestações clínicas podem ser similares, havendo a necessidade de exames laboratoriais para a confirmação diagnóstica. Todos estes vírus encontram-se no Brasil e já foram associados a alterações neurológicas em indivíduos infectados. Importante destacar que ainda não existe tratamento antiviral eficaz para estas viroses. O controle destas epidemias representa um desafio para as autoridades de saúde pública no nosso país. Casos com complicações neurológicas (encefalite, mielite, meningites, doenças autoimunes) estão sendo descritos (Carod-Artal et al, 2013; Soares et al, 2006; Solomon et al, 2000). Porém testes que confirmem a associação diagnóstica da doença neurológica necessitam ser desenvolvidos. Acredita-se que dengue e chikungunya se tornem as principais causas de encefalite por arbovírus na próxima década. Embora apenas uma pequena proporção dos indivíduos desenvolva manifestações neurológicas, o grande número de infectados no mundo poderá levar a centenas de milhares de casos de encefalites dentre outras complicações do sistema nervoso (John et al. 2015). Infecção por Zika tem ocorrido em casos de microcefalia e outras síndromes congênicas no Brasil (Melo et al, 2016). Todos os três arbovirus podem ocasionar um tipo de paralisia ascendente, denominada síndrome de Guillain-Barrè.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um fluído incolor, não-hemático, oligocelular, oligoproteico e intimamente relacionado ao sistema nervoso central (SNC) e seus envoltórios (meninges). Ocupa as cavidades ventriculares e o espaço subaracnóideo (espaço entre as meninges pia-máter e aracnoide) do encéfalo e da medula

espinhal. O exame do líquido cefalorraquidiano é indispensável como apoio ao diagnóstico de doenças infecciosas do SNC, através da demonstração do agente etiológico ou da produção de anticorpos específicos (Acevedo et al, 2017; Domingues et al, 2008; Puccioni-Sohler et al, 2009). As proteínas podem atingir o LCR livre por filtração do sangue circulante ou por liberação secretória pelos tecidos adjacentes. Cerca de 80 % das proteínas encontradas no LCR se originam do sangue, 19% são sintetizadas pelo plexo epitelial e < 1% provém do parênquima cerebral ((Reiber & Felgenhauer, 1987). A demonstração da síntese no SNC (intratecal) de anticorpos específicos contribuiu para a maior acurácia no diagnóstico de uma variedade de doenças neurológicas (Puccioni-Sohler, 2008). Modernas teorias permitem discriminar a fração de anticorpos provenientes do sangue daquelas sintetizadas no (SNC), contribuindo para o diagnóstico diferencial (Reiber & Felgenhauer, 1987). Entretanto, novas pesquisas serão necessárias no sentido de elucidar o papel destes anticorpos na patogênese e diagnóstico das doenças neurológicas associadas a arboviroses, dentre estas a dengue, Chikungunya e Zika. Verifica-se síntese intratecal de anticorpo anti-dengue em casos de inflamação da medula espinhal (mielite) associados a dengue (Puccioni-Sohler et al, 2009). Por outro lado, o uso combinado de técnicas de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase) e de imunologia representam avanço adicional no diagnóstico das infecções virais do sistema nervoso.

Referencias

- Acevedo N et al, 2017. Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus in Cerebrospinal Fluid from Adults with Neurological Manifestations, Guayaquil, Ecuador. *Front Microbiol* Jan 24;8:42.
- Albuquerque, I.G.C. de et al., 2012. Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45(1), pp.128–9.
- Azevedo, R. do S. da S., Oliveira, C.S. & Vasconcelos, P.F. da C., 2015. Chikungunya risk for Brazil. *Revista de saúde pública*, 49, p.58.
- Beckham, J.D. & Tyler, K.L., 2015. Arbovirus Infections. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21(6 Neuroinfectious Disease), pp.1599–611.

- Carod-Artal FJ et al (2013). Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*, Sep;12(9):906-19.
- Domingues, R.B. et al., 2008. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *Journal of the neurological sciences*, 267(1-2), pp.36–40.
- Duffy, M.R. et al., 2009. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England journal of medicine*, 360(24), pp.2536–43.
- John, C.C. et al., 2015. Global research priorities for infections that affect the nervous system. *Nature*, 527(7578), pp.S178–S186.
- Melo AS et al 2016. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol*, Dec 1;73(12):1407-1416
- Ministério da Saúde do Brasil, 2015. *Boletim epidemiológico: Ministério da Saúde divulga novos casos de microcefalia, 2015.*, Available at: 10.MS – Ministério da Saúde. Boletim
e<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21164-ministerio-da-saude-divulga-novos-casos-de-microcefalia>.
- Musso, D., 2015. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging infectious diseases*, 21(10), p.1887.
- OMS & OPAS, 2015. *Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas.*, Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
- Puccioni-Sohler M. Diagnóstico de neuroinfecção com abordagem do exame do líquido cefalorraquidiano e neuroimagem. Editora Rubio, 2008, Rio de Janeiro.
- Puccioni-Sohler, M. et al., 2009. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*, 73(17), pp.1413–7.
- Puccioni-Sohler M, et al 2017. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017;75(2):123-126.

Reiber H & Felgenhauer K 1987. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta*. Mar 30;163(3):319-28.

Soares CN, et al. 2006. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. *J Neurol Sci*,249(1):19-24

Solomon, T. et al., 2000. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet*, 355(9209), pp.1053–9.

World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Library Cataloguing-in-Publication Data WHO, 2009.

Zanluca, C. et al., 2015. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(4), pp.569–72.