

ATUALIDADE EM SAÚDE

DR. IVO SAPUNAR

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS
DE DIAGNÓSTICO DA AMÉRICA
LATINA

pág.

DEXAMETASONA 2

NÍVEIS DE RISCO DE ACORDO COM O CDC 5

PCR - FALSO NEGATIVO 8

DINÂMICA DA SEROCONVERSÃO DE IgG 10

ANTICORPOS MONOCLONAIS 14

DEXAMETASONA

20g



DEXAMETASONA

A dexametasona pode melhorar a saúde de pacientes com **Covid-19**. Isso foi demonstrada por pesquisadores da Universidade de Oxford quando descobriram que **reduziram as mortes** em até um terço em pacientes hospitalizados, gravemente doentes, **após o uso da dexametasona**.



Esse resultado fez parte de um estudo da Universidade em larga escala, no qual **2.104** pacientes receberam o medicamento e foram comparados com um grupo de **4.321** pacientes que receberam apenas os cuidados habituais.



- A **dexametasona** foi administrada por via oral ou por via intravenosa. Após 28 dias, houve **redução das mortes em 35%** em pacientes que estavam sob ventilação mecânica e em 20% nos que precisavam apenas de oxigênio suplementar. O medicamento não parecia ajudar os pacientes menos graves.
- O Dr. Peter Horby, líder da equipe de pesquisa, afirmou que o benefício obtido foi muito importante naqueles pacientes que estavam em estado mais grave.

• A dexametasona deve se tornar o padrão para cuidado nesses pacientes graves. É econômica, de fácil acesso e de amplo uso na patologia humana.

• Com base nos resultados obtidos, os pesquisadores estimam que muitas mortes seriam poupadas nessa pandemia de Covid-19, por meio desse medicamento.

• Os esteroides, como a dexametasona, reduzem a inflamação que as vezes se desenvolve em pacientes com Covid-19, à medida que o sistema imunológico reage exageradamente para combater a infecção. Essa reação exagerada pode ser fatal, então os médicos estão testando esteroides e outros medicamentos anti-inflamatórios nesses pacientes.

A OMS desaconselha o uso de esteroides precocemente, pois isso pode retardar a eliminação do vírus. A Universidade de Oxford é uma das instituições que mais progrediu na luta contra o coronavírus e em agosto deu início a suas experiências com a vacina no Brasil.



NÍVEIS DE RISCO

DE ACORDO COM A CDC

NÍVEIS DE RISCO DE ACORDO COM A CDC

BAIXO RISCO

Ficar perto de alguém (a 2 metro por menos de 15 minutos).

Conversar com alguém cara a cara (com máscara por menos de 4 minutos).

Alguém andando ao seu lado/correndo/andando de bicicleta.

Espaços bem ventilados com distância.

MÉDIO RISCO

Locais comerciais.



BAIXO RISCO

Espaços internos.

Restaurantes
(Diminui com medidas
especiais).

Banheiros públicos.

Locais de trabalho,
escolas.

BAIXO RISCO

Festas/casamentos.

Shows/Cinemas.

Eventos Comerciais/
Congressos



PCR FALSO NEGATIVO

PCR FALSO NEGATIVO

Este é o teste de diagnóstico, o que identifica a infecção atual com **SARS-CoV-2**. Esse teste é passível de falha, dando um resultado falso positivo em uma pessoa que não está infectado e há várias razões para isso acontecer.

A FDA é a organização responsável por validar testes comerciais da Covid-19: isso inclui a medição da sensibilidade do teste, sua especificidade e desempenho clínico. No entanto, muitas vezes o resultado do exame não corresponde ao estado de infecção do paciente.

FALSO NEGATIVO

Em uma análise de 5 ensaios clínicos (957 pacientes) (Watson J. Et al, BMJ 2020; 369:m1808, Medline) falsos negativos variaram de 2 a 29%, o que é muito preocupante. Partindo do princípio de que o teste de PCR-RT é perfeitamente específico (sempre negativo em pessoas não infectadas com o vírus SARS-CoV-2).



Há uma relação muito próxima entre o tempo da evolução da doença.

● Evolução da doença



● A positividade dos resultados de PCR em pacientes infectados

Esta positividade varia com o passar dos dias. A possibilidade de fazer um teste negativo no mesmo dia da infecção é de 100%.

À medida que os dias passam, diminui possibilidade:



Se a suspeita clínica da doença for alta, não poderá ser descartada por um PCR (-)

(John Hopkins Health System)

DINÂMICA DA SEROCONVERSÃO de IgG



DINÂMICA DA SEROCONVERSÃO DE IgG

É relatada a dinâmica da soroconversão de IgG por ELISA contra a infecção por SARS-CoV-2 em 177 pacientes com PCR (+). O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus produzido pela Covid-19.

As estratégias para conter a pandemia de Covid-19 são seriamente limitadas pela disponibilidade de testes de diagnóstico. A PCR-RT ficou rapidamente disponível o que fez com que se pudesse sequenciar o SARS-CoV-2.

A análise longitudinal revela que de 2 a 8,5% dos pacientes não se soroconverteram mesmo semanas após a infecção. Esses indivíduos são mais jovens que os soroconversores que têm comorbidade e marcadores inflamatórios mais altos, como a Proteína C reativa. A resposta do anticorpo não apareceu até depois de dois meses de acompanhamento. Um estudo deste tipo para avaliar a resposta de anticorpos servirá para esclarecer a duração e a proteção dessa resposta humoral contra o SARS-CoV-2.

Os resultados em 177 pacientes estudados mostram que:

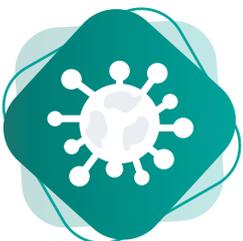


8,5% não soroconverteram durante toda a evolução da doença

84% soroconverteram no primeiro teste sorológico

Os soroconversores eram mais velhos que os que não soroconversores.

Os marcadores inflamatórios são:



- A PCR
- D-dimero
- Fibrinogênio
- Ferritina

Não há ainda testes sorológicos que indicam proteção contra a SARS-CoV-2 e os anticorpos podem ter reações cruzadas com outros coronavírus.

As proteínas S, da “espinha” e N do envelope viral são altamente imunogênicas e constituem importantes alvos antigênicos para o desenvolvimento de testes sorológicos. A proteína S se liga à ACE2. Os anticorpos do hospedeiro parecerem estar predominantemente direcionados à proteína S. A proteína N desempenha um papel fundamental na replicação viral e induz os anticorpos mais precocemente que a proteína S durante a infecção.

TÍTULOS DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

Apenas uma parte dos anticorpos produzidos contra um antígeno específico têm a capacidade de neutralizar a replicação viral. Os testes de neutralização fornecem dados essenciais de validação para os eventuais testes diagnósticos que se relacionam com a imunidade protetora. Isto deve ser feito em laboratórios de alta qualidade onde podemos cultivar o vírus.

A interpretação do estado imunológico usando os resultados do ELISA exige uma caracterização rigorosa do teste em relação a um padrão de referência. Até agora não se conseguiu isso para o SARS-CoV-2, somente resultados qualitativos ou quantitativos.

Os testes de anticorpos para a infecção por SARS-CoV-2 podem ser úteis nos estágios da infecção quando se diminui a sensibilidade da PCR, como é observado no final da infecção. Além disso, ele pode ajudar em estudos epidemiológicos. Um número significativo de pacientes leva várias semanas para gerar níveis adequados de anticorpo e mesmo assim 2 a 8,5% deles não chegam a gerá-los.

A probabilidade de soroconversão está associada com doença sintomática, idade e a presença de comorbidade como a hipertensão arterial e a obesidade. Os maiores títulos de anticorpos estão relacionados à gravidade clínica da doença.

A proteína C reativa é um marcador sensível de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6. Os tratamentos que intervêm na cascata inflamatória, como o anticorpo antirreceptor de interleucina 6 (Tocilizumab), podem reverter a evolução da doença e reduzir a mortalidade (Xu X et al, Proc Natl Acad Sci USA 117, 10970-10975; 2020).

Os pesquisadores estão explorando vários tratamentos médicos, incluindo anticorpos neutralizantes para controlar a pandemia de Covid-19, além das vacinas.

AS PROTEÍNAS DO VÍRUS

O genoma deste vírus codifica 4 proteínas estruturais: S, E, M e N, 16 proteínas não estruturais e 5 a 8 proteínas acessórias.

AS PROTEÍNAS S

Desempenha um papel fundamental

Fusão da membrana

Entrada na célula

Transmissão da infecção

Possui uma subunidade S1 responsável pela ligação ao receptor celular e uma subunidade S2 responsável pela fusão da membrana viral com a membrana celular.

Em termos de filogenética, o SARS-CoV-2 está relacionado ao SARS-CoV que compartilha aproximadamente 80% da sequência genômica.

ANTICORPOS NEUTRALIZANTES

Esses podem ser induzidos por infecção com o vírus ou vacina.

Esses tipos de anticorpos não foram identificados em relação ao SARS-CoV-2, mas foram para SARS e MERS. Foram identificados anticorpos neutralizantes S230.15 e m396 em pacientes infectados com SARS-CoV, além de anticorpos neutralizantes para MERS-Co-V.

Sobre a existência de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2

Atualmente são usados os anticorpos policlonais de pacientes recuperados de Covid-19 para tratar pacientes infectados com esse vírus, mas não foram relatados anticorpos neutralizantes.

Acredita-se que em um ano ou mais possam estar disponíveis. Porém, como há uma grande similaridade nas proteínas S de SARS-CoV-2 e SARS-CoV, foram feitas tentativas de usar os anticorpos deste último para tratar pacientes com Covid-19.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Diante da gravidade da pandemia, a atenção se voltou para a criação de uma vacina, tratamentos antivirais e infusão de plasma convalescente.

Os anticorpos monoclonais neutralizantes têm potencial terapêutico e profilático.

Vários grupos isolaram estes anticorpos de células B de pacientes que se recuperaram da doença. Também é possível gerá-los através da imunização de ratos. O objetivo principal destes anticorpos monoclonais é a glicoproteína da “coluna vertebral” do vírus que permite a entrada do vírus na célula.

Os anticorpos monoclonais bloqueiam a interação entre a proteína S e o receptor ACE2. Esta proteína tem vários epítomos (Wrapp D. et al, Science.2020;367(6483):1260).

Esses anticorpos monoclonais são caracterizados por sua potência in vitro em uma variedade de culturas celulares, que serve para selecionar aqueles para uso clínico, tanto no tratamento quanto na prevenção de infecção. Os benefícios foram demonstrados em modelos animais tanto para a SARS-CoV quanto para MERS-CoV. A maioria dos pacientes em recuperação de Covid-19 gera uma resposta imune humoral e celular contra o SARS-CoV-2. Foi coletado o plasma convalescente e foram medidos os títulos de neutralização de anticorpos.

TRATAMENTO COM ANTICORPOS MONOCLONAIS

Existem 75 autorizados pela FDA, mas apenas três são usados para prevenir e tratar doenças infecciosas (vírus sincicial respiratório, antraz e clostridioides difficile). Há esperança no tratamento de Covid-19 com estes anticorpos monoclonais.

Graças à longa vida média desses anticorpos (3 semanas para IgG1), seria suficiente uma infusão simples. Mas um potencial limitante para esse tratamento é o desconhecimento da biodisponibilidade desses anticorpos nos tecidos afetados pela doença.

PREVENÇÃO

Um grande esforço está sendo feito para desenvolver uma vacina e espera-se que esteja disponível no primeiro semestre de 2021. Enquanto isso, seriam úteis anticorpos monoclonais.

Uma nova tecnologia que modifica a região Fc do anticorpo pode prolongar sua vida média e oferecer proteção contra infecções por alguns meses. A terapia com base em anticoncepcionais monoclonais é um bom complemento à vacina. Vários anticorpos monoclonais entrarão nos próximos meses em ensaios clínicos em uma tentativa de conseguir demonstrar o quanto podem fazer para limitar ou modificar a infecção por SARS-CoV-2.

