

ATUALIDADE EM SAÚDE

DR. IVO SAPUNAR

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS
DE DIAGNÓSTICO DA AMÉRICA
LATINA

PÁGINAS:

- 2** ANTICORPOS IgA
- TRANSMISSIBILIDADE DO SARS-CoV-2
- 3** VACINAS EM NOVAS CEPAS
- 6** VACINA E VIDA NORMAL
- 8** IBUPROFENO
- 9** FLORA INTESTINAL E COVID
- 10** COVID-19 EM CRIANÇAS
- 12** TEMPESTADE DE CITOCINAS
- 14** COVID-19: SEQUELAS



DIAGNÓSTICOS
DO BRASIL

EDIÇÃO TRADUZIDA PELO DIAGNÓSTICOS DO BRASIL. O CONTEÚDO É ORIGINAL
E DE RESPONSABILIDADE DA REVISTA "ACTUALIDAD EN SALUD".

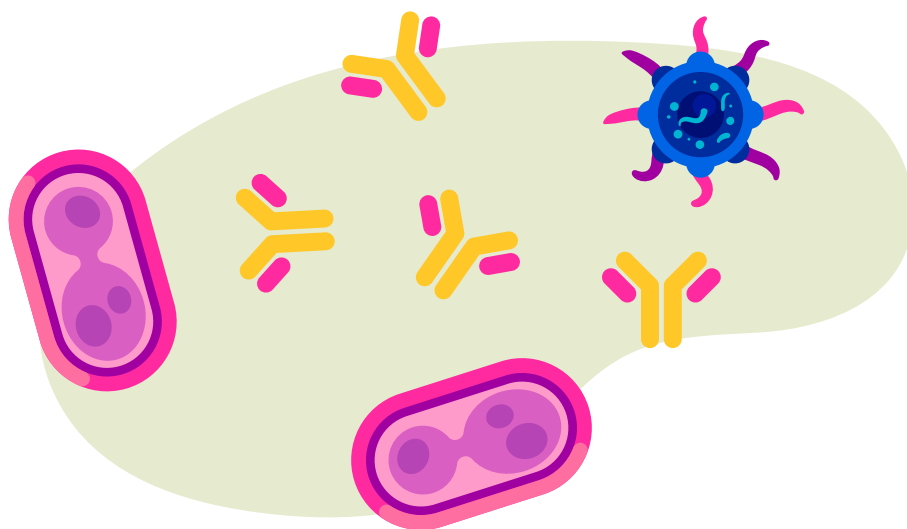




ANTICORPOS IgA

Um estudo clínico realizado em 150 pacientes com Covid-19 na Universidade da Sorbonne de Paris, revelou que **os anticorpos que estão na membrana da mucosa são ativados muito antes que os de outro tipo**. Esses anticorpos IgA que estão na mucosa dominam muito melhor a resposta precoce ao vírus SARS-CoV-2 em comparação com outros anticorpos, como IgM e IgG (Science Translational Medicine). Sempre se pensou que os anticorpos IgM eram os primeiros a aparecer, mas a verdade é que as primeiras respostas humorais específicas do SARS-CoV-2 eram dominadas pelos anticorpos IgA. De outro lado, descobriu-se que o IgA era mais potente que o IgG para neutralizar o SARS-CoV-2.

Esses resultados podem ajudar no desenvolvimento de vacinas que promovam a resposta de IgA, bem como testes baseados em IgA para detectar a infecção nas primeiras fases.



TRANSMISSIBILIDADE DO SARS-CoV-2

Para estudar essa capacidade de transmissão viral, foram cultivadas de forma serial, amostras de vias respiratórias de pacientes hospitalizados por Covid-19 (NEJM, January 27, 2021, DOI:10.1056/NEJMc2027040). O tempo médio entre o início dos sintomas e a eliminação viral, comprovado por cultivo, foi de 7 dias. Por outro lado, esse tempo médio para PCR (+) foi de 34 dias.

Essa pesquisa pode servir para indicar o tempo de isolamento para pacientes com Covid-19 com o objetivo de estimar o risco de transmissão secundária entre os contatos próximos.





VACINAS EM NOVAS CEPAS



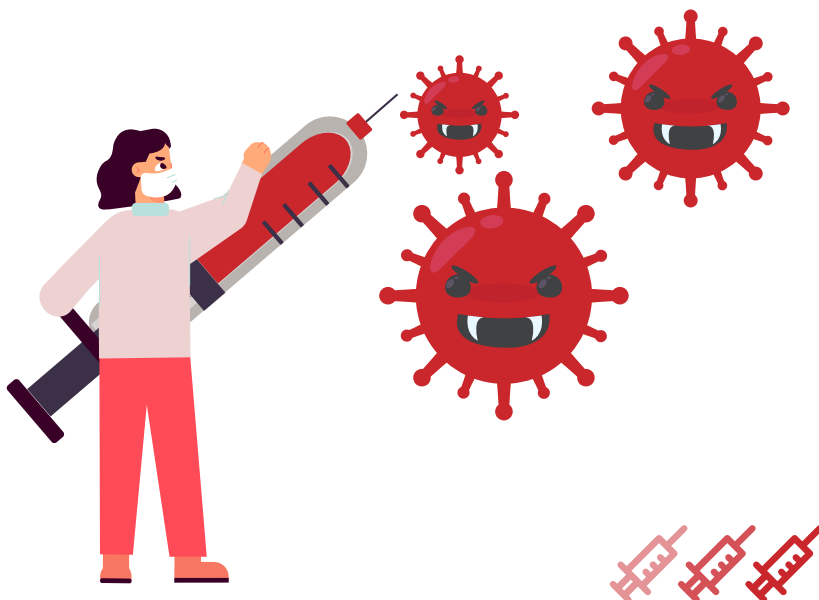
Cada nova infecção dá ao coronavírus a possibilidade de mutação e de fazer cópias dessa nova cepa. Nos últimos meses, o ritmo de mutação está acelerado e atualmente é mais rápido que no início da pandemia, o que poderia comprometer o futuro das vacinas atuais (E. John Wherry, University of Pennsylvania).

Estudando o efeito do soro de pessoas vacinadas, comprova-se que é capaz de neutralizar o coronavírus B.1.1.7 (cepa britânica), mas não é tão efetivo contra a cepa 501Y.V2 (cepa sul-africana), o que tornaria possível uma reinfecção com essa última cepa. Além disso, as vacinas atuais não defenderiam de forma adequada contra a cepa sul-africana como acaba de ser demonstrado no último estudo da AstraZeneca.

A vacina Pfizer é efetiva contra a cepa britânica. Essa cepa tem um número incomum de mutações que mostra dez modificações de aminoácidos na proteína da espícula: **isso preocupa os pesquisadores, pois os anticorpos podem não reconhecer essas mudanças.** Investigações muito recentes revelam que não existe uma diferença biológica significativa na atividade neutralizante entre a variante e a cepa original. A AstraZeneca e a Moderna informam que as suas vacinas também são efetivas contra a cepa britânica.

A vacina Pfizer também é efetiva contra a cepa sul-africana. Essa adaptação da vacina às novas cepas é facilitada pela flexibilidade da tecnologia m-RNA. Em relação à vacina Moderna, atualmente estuda-se adicionar uma nova forma de vacina extra que possa ser usada para reforçar a proteção, pois se descobriu que é menos efetiva contra a cepa sul-africana (Andrew Joseph, January 25, 2021).

Em estudos de pacientes que receberam a vacina Moderna, observou-se uma redução significativa do poder neutralizante da vacina contra a variante B.1.351 (cepa sul-africana). Mas, esses níveis reduzidos ainda eram suficientes para ter um efeito protetor contra o SARS-CoV-2. A concentração de anticorpos na variante britânica não é reduzida, enquanto que na sul-africana é seis vezes menor.





Atualmente, é avaliado se, ao adicionar uma terceira dose, é possível elevar os níveis de anticorpos neutralizantes. Uma nova vacina, a mRNA-1273.351 entra em estudo em fase pré-clínica e Fase 1, como uma variante da sua vacina original, dirigida somente à cepa sul africana. (Stephan Bancel, CEO, Moderna Inc.).

Bancel reafirma que a vacina Moderna é efetiva contra a cepa sul-africana a curto prazo, mas não se sabe qual o tempo de duração dessa proteção. É por isso que a sugestão é que não devemos ir atrás do coronavírus, mas na frente dele. Para fazer isso, devemos estudar a fabricação de uma nova vacina.

As vacinas aprovadas são muito efetivas, mas não são 100% diante de nenhuma variante do vírus nem contra a cepa original (Dr. Bradley, Clínica Mayo). A proteção proporcionada pelas vacinas dependerá do grau de diferenciação das novas variantes.

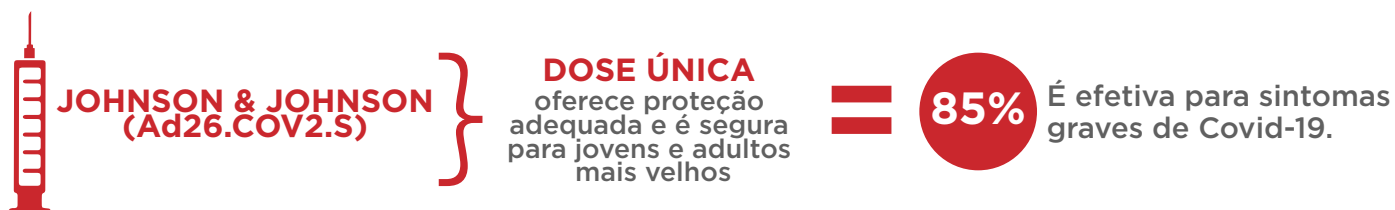
Em todo caso, **as vacinas Pfizer e Moderna estimulam a produção de anticorpos em um nível superior ao produzido pela própria doença de Covid-19.** Anthony Fauci valida a efetividade de ambas as vacinas, mas adverte que essa poderia diminuir contra as novas cepas emergentes do coronavírus.

Na cepa sul-africana foram detectadas duas mutações diferentes, a E484K e a K417N, que não estão presentes na cepa britânica. Esse poderia ser o fator que afeta o funcionamento das vacinas atualmente disponíveis.

O que preocupa nessas variantes é a sua capacidade de escapar da imunidade natural ou induzida por vacinas: a CDC indicou que é provável que o vírus precise acumular múltiplas mutações na proteína espicular para escapar da imunidade.

Outras pesquisas informam que essas variantes seriam menos sensíveis aos efeitos dos anticorpos existentes no plasma dos doentes e anticorpos monoclonais (CDC, United States, January 12, 2021).

NOVAS VACINAS



JOHNSON & JOHNSON
(Ad26.COV2.S)

DOSE ÚNICA
oferece proteção
adequada e é segura
para jovens e adultos
mais velhos

= 85% É efetiva para sintomas graves de Covid-19.

Após a administração de uma dose única, foram detectados anticorpos neutralizantes em mais de 90% dos participantes testados no dia 29 e se mantiveram estáveis até o dia 71 após a inoculação.





BAYER
(baseada em mRNA)

será fabricada pela empresa alemã Curevac e estará disponível em 2022. Contam com a capacidade para fabricar vacinas contra as novas cepas. Atualmente, são realizados ensaios clínicos no Panamá e no Peru.



NOVAVAX
(NVXCoV2373)

89% de eficácia no Reino Unido.

De acordo com Fergus Walsh, editor médico da BBC de Londres, é a primeira vacina a mostrar efetividade contra a variante Kent da cepa britânica, a qual é atualmente a predominante no Reino Unido. As doses estarão disponíveis no segundo semestre deste ano.

O estudo clínico de fase 3 foi realizado em 15.000 voluntários cuja idade variou de 18 a 84 anos. Destes, 27% eram maiores de 65 anos. Apresentou resultados bem-sucedidos em um estudo clínico de fase 2 realizado na África do Sul. É a primeira vacina que demonstra não somente eficácia clínica contra a Covid-19 original, como também contra as cepas britânica e sul-africana.





VACINA E VIDA NORMAL



Somente quando se tenha vacinado ou adoecido uma quantidade importante da população, será possível pensar em uma vida normal. Nessas condições, ficará difícil ao coronavírus encontrar pessoas vulneráveis para infectá-las.

Ainda não foi demonstrado que a pessoa vacinada não transmite o vírus para outras pessoas.

Os casos assintomáticos e aqueles com sintomas leves são transmissores do coronavírus e ainda não se sabe se a vacina evita a transmissão do vírus, mesmo que haja algumas evidências que apoiam essa possibilidade.

As vacinas atuais são muito seguras e efetivas. O estar vacinado não é um seguro para a vida futura. A imunidade de rebanho é o caminho para uma vida normal.



100% dessas pessoas não terão a doença grave.

Mas, isso não significa que se pode baixar a guarda com as medidas de restrição.



AS VACINAS mRNA

As vacinas da Moderna e Pfizer usam uma molécula genética (mRNA) para estimular o sistema imunológico. Esse mRNA é envolvido em uma bolha oleosa que se funde com a célula, permitindo ao mRNA entrar nela. Esse mRNA dá instruções à célula para fabricar proteínas e, uma vez que isso aconteça, o mRNA é destruído.





CEPAS, VARIANTES

Todos os vírus sofrem mutações constantemente, em ritmo diferente e com diferentes repercussões. Conforme o vírus é transmitido de uma pessoa à outra, ocorrem “erros” na cópia e então ocorrem as mutações ou mudanças no código genético dos vírus. Ao realizar a sequenciamento genético do vírus, com base nas amostras coletadas em diferentes regiões do mundo, os cientistas identificam certas características pelas quais essas mutações podem se agrupar em variantes ou linhagens.

Para a análise dessas mutações, são criadas árvores filogenéticas (árvores genealógicas) nas quais são expressos todos os parentes que se desprendem do SARS-CoV-2. Cada uma das ramificações que surgem diretamente do SARS-CoV-2 são denominadas LINHAGENS.

A linhagem B.1.1.7 tem diferentes mutações no seu genoma (até agora, 23). A principal é a que se desenvolve na posição 501 do seu código genético, na qual o aminoácido asparagina (N) foi substituído pelo aminoácido tirosina (Y): essa mutação é denominada NY501 e está na proteína S da espícula.

Na África do Sul, foi identificada a variante 501Y.V2. Tanto a variante do Reino Unido como a da África do Sul compartilham uma mutação na posição 501.

A variante do Reino Unido inclui 23 mutações em relação ao vírus encontrado em Wuhan. Este sofreu diversas mutações, mas não foram suficientemente drásticas na sua cadeia genética. Portanto, por enquanto, as vacinas desenvolvidas até agora ainda são consideradas úteis para enfrentar o vírus.





IBUPROFENO



Quando uma pessoa informa ao médico que tem dor de garganta, cefaleia e febre, surge a suspeita de estar diante de um quadro de Covid-19 e, uma das primeiras indicações é tomar ibuprofeno. A pesquisa científica demonstrou em ratos que os medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides ou AINES, como o ibuprofeno, podem modular a infecção por SARS-CoV-2.

Efetivamente, esses medicamentos reduzem a resposta inflamatória e de anticorpos em ratos infectados pelo SARS-CoV-2 (Journal of Virology, 25 de janeiro de 2021). Utilizados com frequência para aliviar a dor e a inflamação, podem modular tanto a infecção pelo SARS-CoV-2 como a resposta do hospedeiro ao vírus. O anti-inflamatório meloxicam também demonstrou que amortiza a resposta imunológica à infecção por esse coronavírus (Craig B. Wilen, Universidade de Yale).

A atividade anti-inflamatória dos AINES pode ser prejudicial no início da infecção por SARS-CoV-2, pois nessa fase a inflamação é muitas vezes útil. Isso muda nas fases posteriores da doença, particularmente se o paciente sofre uma inflamação intensa conhecida como “tempestade de citocinas”. O mesmo ocorre com outro potente anti-inflamatório, a dexametasona, que é prejudicial no início da infecção, mas é benéfico quando administrado nas fases mais avançadas da Covid.

Para concluir, uma redução dos anticorpos neutralizantes causada pelos AINES pode ser positiva ou então debilitar a capacidade do sistema imunológico de combater a doença durante as primeiras fases da infecção.





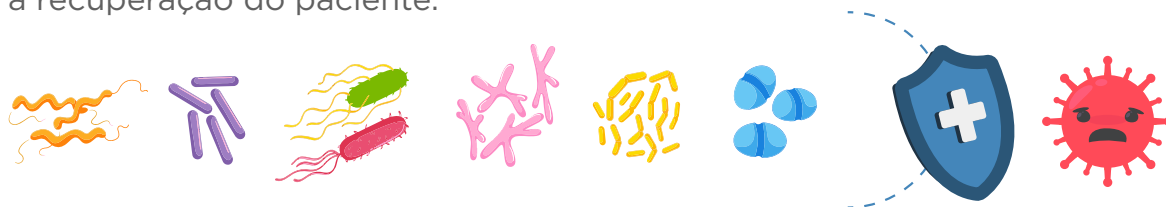
FLORA INTESTINAL E COVID



Pesquisas recentes apoiam a relação que existe entre uma flora intestinal saudável e o sistema imunológico. A concentração de diversos tipos de células imunológicas no sangue varia em relação às diferentes cepas bacterianas do intestino (Nature, novembro 2020). O sistema imunológico pode ser modulado pelos tipos e números de bactérias presentes. (Jennifer Kessmann.MD, Dallas,Texas). Quando a flora intestinal é diversificada (muitos tipos de bactérias benéficas), as reações imunológicas são mais equilibradas.

O conhecimento de como as células imunológicas mudam em relação às bactérias específicas no intestino é uma evidência da relação entre o sistema imunológico e a flora intestinal.

A flora intestinal pode ter um papel na severidade da Covid-19 e na força da resposta imunológica. Além disso, pode ser a causa de sintomas inflamatórios prolongados. Se os desequilíbrios da flora intestinal persistirem após terminado a eliminação viral, pode contribuir para a síndrome da Covid-19 prolongada (Dr. Siew NG, University of Hong Kong). A restauração da flora intestinal pode estimular a imunidade contra o SARS-CoV-2 e acelerar a recuperação do paciente.



Muitos pacientes com Covid-19 apresentam diarreia, náuseas e vômitos. **Há evidência que sugere que uma flora intestinal desequilibrada permite ao vírus entrar no aparelho gastrointestinal:** esse pode ser um indicador de gravidade na Covid-19.

Em um estudo realizado em

274

amostras de deposições

a flora intestinal difere significativamente entre pacientes com e sem Covid-19. Os que tinham Covid-19 tinham pouca variedade de bactérias, o que poderia afetar a resposta imunológica. Esse reduzido número de bactérias estava relacionado com a severidade da infecção.

De outro lado, as análises das amostras de sangue em pacientes de Covid-19 demonstraram que a flora intestinal dos pacientes com Covid-19 se relacionava com altos níveis de citocinas e dano tissular (aumento de PCR) (Steven Reinberg, HealthDay News, 13 de janeiro de 2021).

Historicamente, os micro-organismos do intestino podem ter estado conosco por 700.000 anos. Essa é a conclusão de um estudo feito sobre as fezes Neo-Neandertais.



COVID-19 EM CRIANÇAS

A evolução da infecção por SARS-CoV-2 e a resposta imunológica é diferente em crianças. **Elas eliminam o vírus de forma mais eficaz.**

O sistema imunológico das crianças é mais bem equipado para eliminar o SARS-CoV-2 que o dos adultos. O vírus entra e o sistema imunológico o ataca imediatamente, antes que tenha a oportunidade de se replicar até o ponto de atingir uma PCR+. Isso se deve a um poderoso sistema inato de imunidade que responde de forma muito eficaz diante da chegada do coronavírus.

As crianças e os adultos produzem diferentes tipos e quantidades de anticorpos em resposta à infecção do novo coronavírus (Universidade de Columbia, Nova Iorque). As crianças produzem menos anticorpos contra a proteína espicular e são anticorpos menos neutralizantes. Pelo fato de as crianças não eliminarem o vírus rapidamente, não há uma infecção generalizada e não precisam de uma forte resposta de anticorpos.

Nas crianças, a evolução infecciosa é muito mais curta e, provavelmente, não tão disseminada como na população adulta. É possível que não precisem de uma grande resposta imunológica de anticorpos para eliminá-lo. Em contrapartida, nos pacientes adultos mais graves, o nível de anticorpos neutralizantes é mais elevado, pois o vírus permanece durante mais tempo no organismo.



Uma diferença importante é que as crianças têm muitas células T “ingênuas” que podem reconhecer todo tipo de patógenos novos, enquanto que pessoas mais velhas dependem mais da sua memória imunológica.

Os estudos atuais revelam que as crianças menores, em idade escolar, não são vetores do novo vírus. Elas não são contagiadas na escola, mas sim em casa.

A resposta de Ac encontradas nas crianças não sugere que possam ter uma resposta mais fraca à vacina.

Um último estudo do Imperial College of London informa que os casos de Covid-19 em crianças aumentaram de 1% na primeira onda para 12% na segunda onda. **Observam-se quadros mais leves, menos contagiosos e de menor duração** (Sociedade Espanhola de Pneumologia).



A cepa britânica, denominada B.1.1.7, tem 14 mutações e 3 deleções, o que a torna mais transmissível. Essa variante faz com que as crianças sejam mais suscetíveis à infecção por Covid-19 (Wendy Barclay, Chefe do Departamento de Doenças Infecciosas do Imperial College de Londres). Descobriu-se que a expressão da ACE2 poderia ser diferente nas crianças, o que facilitaria a entrada do coronavírus e faria com que as crianças adoecessem da mesma forma que os adultos. Essa nova cepa é 71% mais contagiosa que outras cepas do SARS-CoV-2.



PERDA DE OLFATO E PALADAR (FONTE: OMS)

Estima-se que 80% das pessoas com Covid-19 têm alterações de olfato e em um número elevado também se constata alteração ou perda do paladar. A perda do olfato é tão comum que alguns especialistas recomendam o seu uso como teste diagnóstico, pois pode ser um marcador mais confiável que a febre ou outro sintoma. Um estudo revela que a perda de olfato dura em média 7 dias e desaparece totalmente em 4 semanas.

A principal agressão do coronavírus ocorre no epitélio nasal, que é a camada celular responsável por registrar os odores. Os neurônios olfativos não têm receptores ACE2, mas as células sustentaculares, que sustentam os neurônios olfativos, estão repletas de receptores. São as que mantêm o delicado nível dos íons de sal no muco, dos quais os neurônios dependem para enviar sinais ao cérebro. Se esse equilíbrio for interrompido, pode causar o bloqueio da sinalização neuronal.

Existe uma distorção dos odores, por exemplo, as batatas fritas parecem carne em decomposição ou o café exala o odor de pneus queimados. Isso é consequência de sinais encontrados entre os neurônios sensoriais olfativos, as células nervosas que estão na cavidade nasal e detectam os aromas, e a parte do cérebro na qual os odores são decodificados e interpretados.





TEMPESTADE DE CITOCINAS



A síndrome da tempestade de citocinas é uma complicação muito grave nos pacientes com Covid-19. O coronavírus aciona o sistema imunológico para produzir citocinas para atacar o vírus, mas, às vezes, essa resposta é exagerada, causando danos extensos aos tecidos, choque séptico e falência de órgãos.

A **“tempestade de citocinas”** é um diagnóstico **“guarda-chuva”** que inclui diversas alterações da regulação da imunidade caracterizadas por sintomas constitucionais, inflamação sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos, que levam à falência de órgãos se não tratada de forma adequada e a tempo.

A pandemia de Covid-19 nos lembra o crítico papel da resposta imunológica e os devastadores efeitos da regulação da resposta imune exagerada.

A tempestade de citocinas condiciona síndromes inflamatórias sistêmicas que colocam em risco a vida do paciente, condicionados por níveis elevados das citocinas circulantes e a hiperativação do sistema imunológico. Seu início e a duração dependem da causa e do tratamento administrado.

OS SINTOMAS SÃO:

- Febre
- Às vezes, muito alta fadiga
- Anorexia
- Cefaleia
- Erupções na pele
- Diarreia
- Artralgia
- Mialgia e manifestações neuropsiquiátricas
- Alguns casos podem evoluir rapidamente para uma coagulação intravascular disseminada com obstrução vascular ou hemorragias
- Dispneia
- Hipoxemia
- Hipotensão
- Desequilíbrio hemostático
- Choque devido à vasodilatação
- Morte

As alterações de exames de laboratórios observadas são:

- * Proteína C Reativa elevada em relação à severidade da doença
- * Hipertrigliceridemia
- * Anemia, leucopenia, trombocitopenia
- * Elevação de ferritina e D-dímero
- * Elevação proeminente de citocinas inflamatórias, tais como interferon gama, interleucina-6, interleucina-10 e interleucina-2 receptor alfa (um marcador de ativação de células T).





Muitos pacientes têm sintomas respiratórios, como tosse e taquipneia, o que pode levar a graves problemas respiratórios agudos que requerem suporte de ventilação mecânica.

Além disso, a combinação de hiperinflamação, coagulopatia e baixa contagem de plaquetas coloca o paciente em alto risco de sofrer uma hemorragia.

Os casos severos de tempestade de citocinas podem ser associados à insuficiência renal, ao dano hepático agudo ou à colestase e à cardiomiopatia.

Estabelecer a desordem que ocorre na tempestade de citocinas é um grande desafio. Os pacientes podem ter sepse e tempestade de citocinas: o tratamento imunossupressor é muito inconveniente se houver sepse. Por isso, é necessário precisar qual é a causa da tempestade.

Fisiopatologia da tempestade de citocinas: o sistema imunológico reconhece o invasor, ataca-o com imunidade inata e adaptativa proporcionalmente ao ataque, para depois voltar a um estado de homeostase. Essa resposta requer equilíbrio entre a produção de citocinas para eliminar o invasor e como evitar uma resposta hiperinflamatória, o que traria mais dano que a invasão inicial.

Critérios para identificar a tempestade de citocinas:

1

Níveis elevados de citocinas circulantes

2

Sintomas de inflamação aguda sistêmica

3

Disfunção orgânica (renal, hepática, pulmonar)

Em resumo, a tempestade de citocinas é uma resposta imunológica que causa dano colateral, o qual pode ser maior que o benefício imediato da resposta imunológica.

Tratamento:

O tratamento e a evolução dessa tempestade de citocinas não estão definidos de forma absoluta. A mortalidade é alta, apesar do tratamento. Mas, há o que se fazer com esse “fogo amigo”. Um dos primeiros tratamentos para controlar essa tempestade de citocinas foi o anticorpo monoclonal antirreceptor da interleucina 6 (Tocilizumab). O tratamento com glicocorticoides, ainda que controverso, é utilizado com frequência.



COVID-19: SEQUELAS



Existe uma urgente necessidade de abordar os sintomas do coronavírus a longo prazo. Milhões de pessoas em todo o mundo poderiam ter problemas persistentes que lhes impediriam de viver normalmente. Esse é um fenômeno bastante real e extenso, afirmou Anthony Fauci.

Esses sintomas, que vão desde:

Dificuldades
respiratórias



Problemas
cardíacos



Cognitivos e
psicológicos



afetam muitas pessoas, inclusive aquelas que nunca tiveram um quadro grave que precisasse de internação.

A CDC reporta a presença de fadiga, dor nas articulações, dor no peito, obnubilação e depressão. Atualmente são chamados de “portadores prolongados da Covid-19”.

Aproximadamente três meses após a fase aguda da doença, mais da metade dos pacientes têm, pelo menos, um leve comprometimento cognitivo, diz Ann Parker da Universidade John Hopkins.





**DIAGNÓSTICOS
DO BRASIL**