



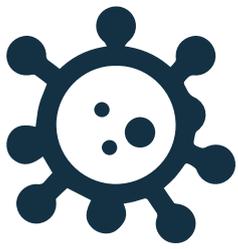
# ATUALIDADE EM SAÚDE

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO  
DA AMÉRICA LATINA

Páginas:

- 2** Covid-19
- 5** Vacinas
- 10** Medicamentos contra a Covid-19
- 12** Assuntos de interesse

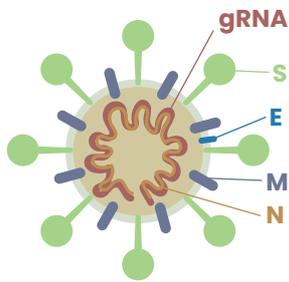




# COVID-19

## SEQUENCIAMENTO do genoma do coronavírus SARS-CoV-2

Uma das melhores maneiras de conhecer esse vírus é sequenciar seu genoma, que contém as instruções necessárias para seu funcionamento. Isso nos permite identificar o que causa a doença, conhecer sua origem e evolução ao longo do tempo, e desenvolver estratégias terapêuticas para lidar com ela.

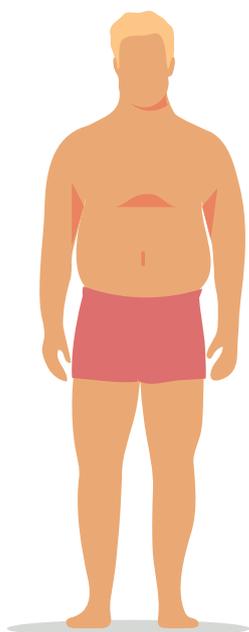


A análise do genoma SARS-CoV-2, em combinação com testes bioquímicos e imagens obtidas por microscopia eletrônica, permite compreender melhor as características dele. A parte mais variável do genoma é encontrada no domínio receptor de ligação da proteína S. (Imagem 1).

O sequenciamento do genoma do vírus SARS-CoV-2, que é isolado nas pessoas infectadas, permite que seja feito um registro de como o vírus evolui. O vírus sofre mutações rapidamente e acumula mudanças em seu genoma. O registro dessas mudanças é uma ferramenta epidemiológica muito útil para o monitoramento da infecção.

Em resumo, **o sequenciamento do genoma SARS-CoV-2 é uma ferramenta essencial para estudar a progressão e a evolução do vírus, assim como para desenvolver tratamentos ou vacinas para a Covid-19.**

## COVID-19 longa e Pós-sequela Aguda de Covid-19 (PASC na sigla em inglês)



Anthony Fauci introduziu um novo acrônimo para o que é chamado de “Covid-19 longa”.

PASC é o novo termo utilizado. Inclusive pacientes com COVID-19 moderado podem ter PASC. Os sintomas aparecem durante ou imediatamente após a infecção e persistem por meses. Eles podem variar de suave a incapacitante.

Os sintomas incluem fadiga, problemas gastrointestinais, saúde mental alterada, insônia, incapacidade pulmonar funcional, alteração do olfato e o que tem sido chamado de “confusão da COVID-19”. Ocorre em todas as idades, inclusive nas crianças. Os mesmos sintomas ocorrem em pacientes ambulatoriais que tiveram COVID-19 leve.

Pesquisas recentes sugerem que a obesidade favorece a presença da COVID-19 longa (diabetes, obesidade e metabolismo).

## SCREENING COVID-19 assintomático



O FDA liberou um dispositivo que identifica biomarcadores que podem indicar infecção assintomática pelo SARS-CoV-2.

É chamado Tech COVID Plus Monitor (Tiger Tech. Solutions Inc.). A combinação dessa técnica com a medição de temperatura poderia identificar indivíduos infectados com o coronavírus, o que ajudaria a diminuir a propagação da COVID-19 (Jeff Shuren, MD, FDA). No entanto, não é um substituto para métodos de diagnóstico específicos para essa doença.

O método tem sido validado com sucesso em estudos clínicos.

## VARIANTES – nova classificação

Em 18 de março de 2021, a OMS e o CDC estabeleceram novos critérios para classificar as variantes do Coronavírus.

As novas designações são:

### **i** “Variante de interesse”

Produziu surtos e tem alterações genéticas que sugerem maior contagiosidade ou capacidade de escapar da imunidade de infecções naturais ou vacinais.

As medidas terapêuticas e testes podem não funcionar adequadamente. O CDC está monitorando três dessas variantes.

### **👁** “Variante de preocupação”

É mais contagiosa ou causa doenças mais graves. Limita a eficácia dos tratamentos e vacinas. Esta nova variante pode reinfectar as pessoas que já tiveram COVID-19. O CDC está rastreando cinco delas.

### **💀** “Variante de alta consequência”

Causa uma doença mais grave. Anula medidas médicas, tais como terapias antivirais, vacinas e anticorpos monoclonais. Nenhuma variante ainda se qualifica neste grupo.

## REINFECÇÃO por SARS-CoV-2

A reinfecção continua sendo um evento raro, mas os maiores de 65 anos são mais propensos a serem reinfectados. Foram relatados casos de reinfecção em todo o mundo. Alguns têm mostrado genomas virais diferentes, sugerindo uma reinfecção em vez de uma descamação viral prolongada. Um caso é relatado como tendo tido dois surtos de COVID-19, no qual o sequenciamento dos genomas mostrou que eram cepas diferentes. Foi relatado um caso de COVID-19 em uma pessoa do Brasil infectada com duas variantes do Coronavírus.

Na Dinamarca, foram analisados 4 milhões de testes de coronavírus e verificou-se que menos de 1% dos que testaram PCR+ tinham uma reinfecção. Portanto, aqueles que tiveram Covid devem ser vacinados, especialmente aqueles com mais de 65 anos de idade (Lancet, 17 de março) cuja resposta imunológica não é de longa duração.



## Dinamarca

4 milhões de provas de coronavírus →

**1%** dos que tiveram PCR + uma reinfecção

A proteção natural de 6 meses contra a reinfecção, que é de cerca de 80%, não é tão eficiente quanto com as vacinas. Isso é observado tanto em homens quanto em mulheres.

A questão se torna mais complicada com o surgimento de variantes que escapam da imunidade produzida pela doença e pelas vacinas (Rosemary J. Boyton et al, Imperial College of London).

Embora a correlação entre a produção de anticorpos e a eficácia da vacina seja alta, sugerindo que os anticorpos neutralizantes são importantes, a resposta das **células T pode contribuir para a proteção contra COVID-19** mesmo na presença de baixos níveis de anticorpos neutralizantes (McMahan K. et al, Nature 2021;590:630).





# VACINAS

## ANTES DA VACINAÇÃO

É aconselhável fazer um teste sorológico antes da primeira dose, a fim de **saber quem teve a infecção pelo SARS-CoV-2 e quem pode não precisar da segunda dose**, muito útil quando a disponibilidade da vacina é escassa.

## VACINA mRNA-1273 (Moderna) - atualização

Essa vacina produz altos níveis de anticorpos neutralizantes e permite uma proteção muito eficaz contra a COVID-19 e sua forma grave (Baden LR., NEJM 2021;384:403).



## AS VACINAS e a cepa sul-africana

De acordo com um estudo da Universidade de Oxford, as vacinas atuais podem proteger contra a cepa sul-africana.

Variantes do coronavírus, com mutações específicas na proteína S, são motivo de preocupação para os cientistas porque se postula que podem reduzir a eficácia das vacinas. De fato, há uma diminuição na proteção para a cepa sul-africana, mas ela ainda está em níveis aceitáveis. Uma nova vacina para essa linhagem está sendo trabalhada intensivamente (Andrew Pollard, Oxford University).

## VACINA Ad26.COV2.S



3.000 indivíduos

É uma vacina recombinante que tem como vetor um adenovírus humano não replicante do tipo 26 que codifica a proteína espícula do Coronavírus. Produz excelentes respostas imunes humoral e celular em baixas doses (Sadoff J et al, NEJM 2021; 384:XXXX). Utiliza-se uma dose única.

O início da eficácia esteve presente 14 dias após a inoculação e aumentou até 8 semanas. Essa eficácia não diminuiu em 3.000 indivíduos que foram seguidos durante 11 semanas e em 1.000 participantes controlados em 15 semanas.

Evitou a hospitalização de 93% dos casos após 14 dias de inoculação e 100% após 28 dias.

93% dos casos



Evitou a hospitalização dos casos após 14 dias de inoculação

100% dos casos após 28 dias



## VARIANTE INDIANA (Delta) (B.1.617.2)

O delta coronavírus altamente transmissível causou estragos na Índia e se espalhou para outras nações. O SARS-CoV-2 continua a evoluir e a criar novas variantes que mudam sua transmissibilidade e sua patogenicidade. A suscetibilidade dessas novas variantes às vacinas Pfizer, AstraZeneca e Moderna faz parte da estratégia para acabar com a pandemia de COVID-19 (Jianying Liu et al, University of Texas).

Embora essa variante seja 6,8 vezes mais resistente aos anticorpos neutralizantes, **as vacinas acima mencionadas ainda são capazes de controlar a variante indiana.**

Pesquisas recentes informam que a vacina Pfizer produz baixos níveis de anticorpos contra a variante Delta. Em adultos mais velhos, esses níveis são ainda mais baixos e diminuem com o tempo, portanto, uma dose de reforço seria aconselhável nesse segmento da população.

O mais importante é garantir que a proteção proporcionada pela vacina permaneça alta para evitar a hospitalização, o que torna necessária a dose impulsionadora (Emma Wall, PhD, Francis Crick Institute em Londres).

Comparamos o nível de anticorpos neutralizantes nas diferentes variantes e constatamos que as pessoas que receberam as duas doses de vacina Pfizer tinham anticorpos 6 vezes menores contra a variante B.1.617.2, 5 vezes menores para a variante B.1.351 e duas vezes e meia menores para a variante B-1.1.7 quando comparadas com a cepa original.

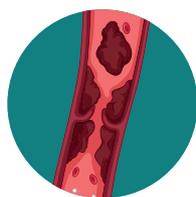
A resposta dos anticorpos é ainda menor se eles receberam apenas uma dose de vacina (Lancet).

## VACINA anti-Covid-19 em gestantes

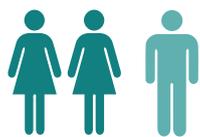


As vacinas Pfizer e Moderna demonstraram ser seguras e eficazes na gravidez (New England Journal of Medicine). O CDC afirma que a gravidez é um fator de risco se a COVID-19 grave se desenvolver. Recomenda-se, portanto, a vacinação. Mais experiência com vacinação provavelmente confirmará essa descoberta.

## TROMBOSE ARTERIAL e vacina AstraZeneca



3 casos de  
**AVC**



2 mulheres  
1 homem

entre 30 e 40 anos

Três casos de AVC devido à oclusão arterial de grandes vasos, dois em mulheres e um em homem, cuja idade variou de 30 a 40 anos, foram relatados no Reino Unido (Journal of Neurology).

Trata-se de um bloqueio das artérias carótida e cerebral média.

A trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacina tem se apresentado comumente como trombose do seio cavernoso cerebral, acidente vascular cerebral causado por trombose venosa.

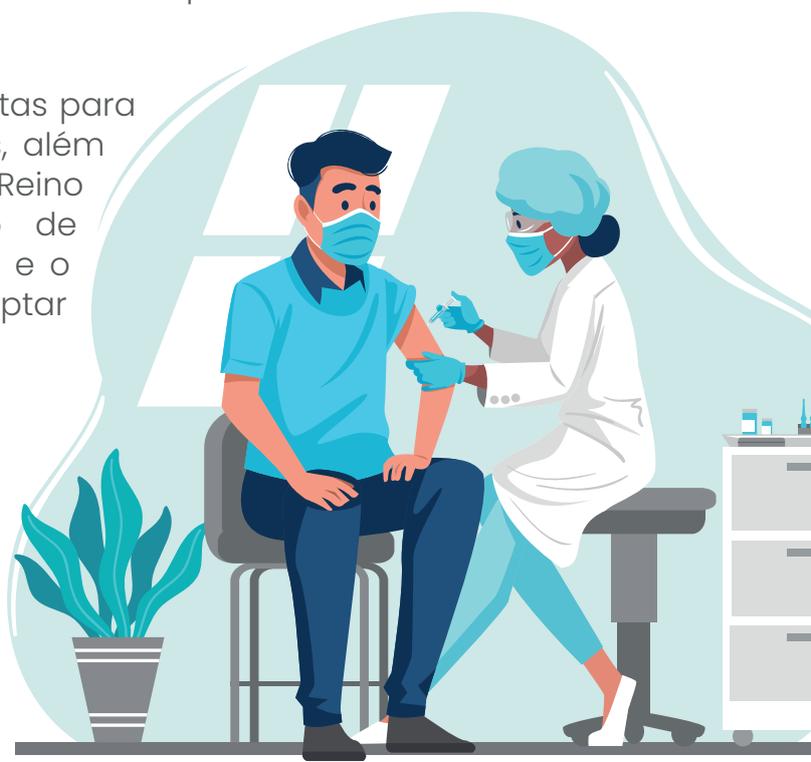
Em dois dos quais apresentaram trombose arterial, há também a trombose venosa. Todos tinham contagem de plaquetas muito baixa, anticorpos para fator 4 e D-dímero elevado (David Werring, PhD, University College of London).

## VACINA DE REFORÇO

Os desenvolvedores de vacinas mRNA acreditam que existe a necessidade de uma terceira dose em outubro para manter altos níveis de imunidade. Para as vacinas contra influenza, as cepas circulantes são testadas duas vezes por ano, selecionando-se vacinas a serem administradas nos hemisférios Norte e Sul.

As vacinas que estão sendo administradas atualmente precisam estar atualizadas no que diz respeito à sua eficácia nos receptores. Essas vacinas são eficazes por pelo menos 6 meses. Os adultos mais velhos precisam de mais apoio a esse respeito.

A OMS estabeleceu um painel de especialistas para testar a eficácia e a duração das vacinas, além das variantes que surgem no mundo. No Reino Unido, eles estabeleceram um “Projeto de Agilidade” para acompanhar as mutações e o surgimento de novas variantes, a fim de adaptar futuras vacinas.



## COÁGULOS SANGUÍNEOS pós-vacinação COVID-19

A trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacinas com vetores adenovirais é uma doença muito rara (Greinacher A. et al, NEJM 2021;384:2092).

Mais de 100 casos foram relatados na Europa, especialmente com a vacina AstraZeneca, de acordo com um relatório alemão (Christoph Diener, MD, Universidade de Duisburg-Essen) 82% com a vacina AstraZeneca e 18% com a vacina do Laboratório Pfizer.

Mais de **100 casos**  
foram relatados na Europa



especialmente com a  
vacina AstraZeneca



Um grupo de pesquisadores de Greifswald, Alemanha, revela que os casos de pacientes com trombose e plaquetas baixas têm anticorpos contra o fator 4 plaquetário, que é o que produz trombocitopenia, e um risco aumentado de trombose venosa, especialmente a do seio venoso cerebral.

**Há um risco maior nas mulheres, independentemente da idade. Elas devem ser vacinadas com a vacina Pfizer ou Moderna.**

O risco de trombose do seio venoso cerebral é 10 vezes maior naqueles que tiveram COVID-19 do que naqueles que foram vacinados. Uma descoberta muito importante, derivada de vários estudos, mostrou que o risco de trombose do seio venoso cerebral é maior com COVID-19 do que com vacinas baseadas em adenovírus (Behnood Bikdeli, M.D. Women's Hospital, Boston). Eles concluem que "a trombose venosa do seio cerebral é rara na população em geral e nos vacinados contra a Covid-19, mas várias vezes mais frequente em pacientes hospitalizados com COVID-19" (Journal of the American College of Cardiology).

## COVID-19 em pacientes vacinados

Houve um tremendo desenvolvimento no campo das vacinas contra a COVID-19 e da terapia com anticorpos. Isso visa à proteína S, mas o surgimento de variantes (particularmente no gene S) compromete a eficácia das vacinas. Isso levou ao sequenciamento do DNA viral em pessoas infectadas para compreender a transmissibilidade, a virulência e a capacidade de escapar das vacinas atuais.

Estudamos dois pacientes vacinados com duas doses que tiveram uma boa resposta de anticorpos neutralizantes e depois foram infectados. No paciente 1, os sintomas apareceram 19 dias após a segunda dose. No paciente 2, 36 dias após a conclusão da vacinação. Ambos os pacientes foram infectados por variantes do vírus. Portanto, torna-se necessário administrar uma terceira dose para aumentar a resposta imunológica nesses casos.

## Pacientes



- 2 doses da vacina
- Sintomas após 19 dias



- 2 doses da vacina
- Sintomas após 36 dias

## VACINAÇÃO - seus resultados

Nos Estados Unidos, de 101 milhões de pessoas que completaram sua vacinação:



**10.000** (0,01%)  
foram infectados  
(CDC)



Pouco mais de  
**25%** dos casos  
detectados eram  
assintomáticos.



**2%**  
dos pacientes  
morreram

## INFLUENZA - vacina universal



Os pesquisadores do governo dos Estados Unidos estão estudando uma vacina experimental que daria imunidade duradoura contra múltiplas cepas do vírus. Seria chamada de FluMos-v1.

Ela envolve uma proteína viral de superfície chamada HEMAGLUTININA que ajudaria a produzir melhores vacinas contra a gripe. Os anticorpos seriam produzidos contra a hemaglutinina de diferentes cepas virais. Pode proteger por até dois anos ou mais (Alice T. Widge, MD, National Institute of Health).



# MEDICAMENTOS CONTRA A COVID-19

## TRATAMENTO DA COVID-19: anticorpos monoclonais, antivirais e muito mais.

Existem atualmente três preparações de anticorpos monoclonais neutralizantes aprovadas pela EMA e pelo FDA para o tratamento da COVID-19:



**Bamlanivimab**



**Combinação de  
casirivimab e  
imdevimab**



**Bamlanivimab  
e etesevimab**

A Sociedade de Doenças Infecciosas dos Estados Unidos recomenda o uso de anticorpos monoclonais (bamlanivimab e etesevimab) para tratar pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderada em risco de agravamento. Essa combinação provou, em um ensaio clínico de 1.000 pacientes, uma queda significativa nas hospitalizações e mortes (Rajesh T. Gandhi, MD, especialista da Sociedade).

Embora seja um tratamento utilizado em pacientes ambulatoriais devidamente avaliados, ele pode ser utilizado em casos de internação qualificados.

## ASPIRINA

A aspirina em baixas doses, como a utilizada para prevenir ataques cardíacos, reduz o risco de COVID-19.

Uma equipe de pesquisa israelense descobriu que esse medicamento pode ajudar o sistema imunológico a combater as infecções virais. Os pesquisadores estudaram se a ingestão de baixas doses diárias de aspirina (81 mg) poderiam diminuir a suscetibilidade à SARS-CoV-2, bem como a duração da doença. Seus resultados indicaram que a aspirina reduziu o risco de infecção pelo Coronavírus em 29%. Além disso, o PCR é negativo em menos tempo (Magen, Bar Ilan University).

A aspirina tem efeitos anti-inflamatórios e pode ter um efeito na prevenção da COVID-19. São necessárias mais investigações, visando a estudos de causa-efeito para atribuir essa função à aspirina.



## ANTICORPOS MONOCLONAIS na Clínica Mayo

**4.000**  receberam este tratamento nas três instalações da Clínica Mayo nos EUA.  
pacientes 

O FDA autorizou, em caráter de emergência, o uso desses anticorpos monoclonais contra a proteína S da espícula. É usado em regime ambulatorial em pacientes com COVID-19 leve a moderada que correm o risco de progredir para estágios mais graves. Isso reduz a carga viral e o risco de progressão da doença.

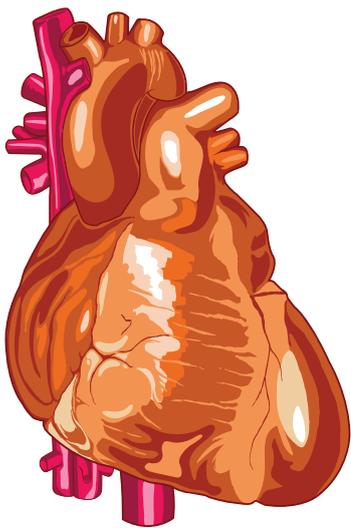
Os resultados são encorajadores (Reasonable RR et al, Mayo Clin Proc. 2021;96(5):1250).





# ASSUNTOS DE INTERESSE

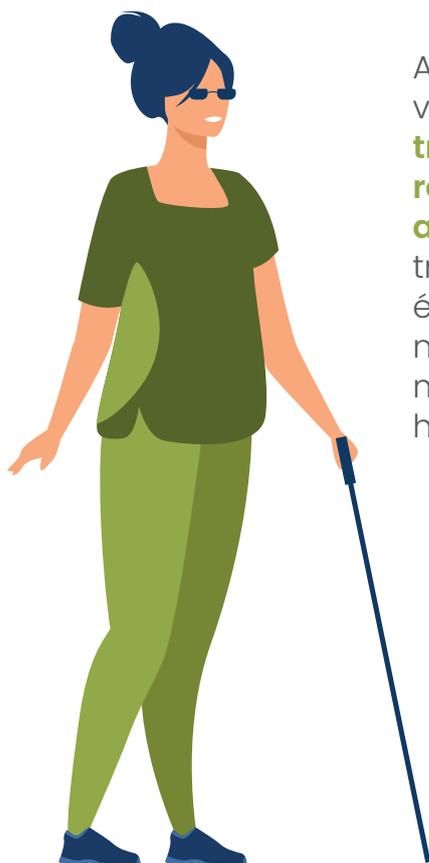
## NOVO BIOMARCADOR para a miocardite aguda



Um microRNA mensurável em plasma pode fornecer uma maneira simples de diagnosticar a miocardite aguda (NEJM 2021, maio 227) e diferenciá-la do infarto do miocárdio (DeLisa Fairweather, PhD. Mayo Clinic Jacksonville). DeLisa afirma que o microRNA é específico para a miocardite comprovada por biópsia, ao contrário da troponina, que pode evidenciar danos de outras etiologias. Também pode ser identificada por ressonância magnética, mas esta tecnologia ainda não está amplamente disponível.

O MicroRNA é sintetizado por linfócitos TH17. É uma grande vantagem fazer esse exame de sangue e evitar técnicas mais invasivas. Estudos adicionais são necessários antes que este marcador possa ser usado na prática clínica.

## ESPERANÇA PARA OS CEGOS (Escola de Medicina Mount Sinai, Nova York)



As células-tronco da retina de cadáveres poderiam restaurar a visão em pessoas cegas. Cientistas norte-americanos **transplantaram com sucesso células de epitélio pigmentar de retinas saudáveis em macacos cegos, restaurando parcialmente a visão.** O epitélio pigmentar é uma camada de células que transporta nutrientes e produtos residuais dentro e fora da retina e é essencial para a absorção da luz dispersa e para se ter visão normal. Um tipo de disfunção desse epitélio é a degeneração macular. A pesquisa deve continuar para sua aplicação em humanos.

## DIABETES – Medicina Regenerativa (Mayo Clinic)

Os pesquisadores da Clínica Mayo [Mayo Clinic] estudam como as células beta que produzem insulina se tornam deficientes ou morrem, e como reverter esse processo.

Dez por cento da população mundial é diabética e milhões têm pré-diabetes, o que poderia levar a um tsunami de casos de diabetes no futuro.

 **10%** da população mundial é diabética e milhões têm pré-diabetes

O diabetes tipo 2 ocorre quando as células beta do pâncreas não conseguem secretar insulina suficiente, ou a insulina que é produzida não funciona adequadamente. Em ambas as situações, a glicemia aumenta.

A Medicina Regenerativa repara células, tecidos e órgãos doentes. Como dar o pontapé inicial em células beta defeituosas? Os pesquisadores da Clínica Mayo estudam como fatores genéticos e ambientais influenciam esse processo. Por exemplo, o sono adequado, uma dieta saudável, exercício regular e perda de peso podem ativar os genes produtores de insulina e manter as células beta saudáveis? Ou, pelo contrário, um estilo de vida sedentário, falta de sono ou uma dieta rica em gordura e açúcar pode levar ao mau funcionamento das células beta?

As teorias desse grupo de pesquisadores são estudadas em animais-modelo de diabetes e obesidade, e em tecidos pancreáticos humanos, procurando a melhor maneira de rejuvenescer as células beta defeituosas. O objetivo a longo prazo é obter novos tratamentos que melhorem a função das células beta para que produzam mais insulina e melhorem a regulação da glicose no sangue.

### **Terapia de reposição celular**

Estão em andamento pesquisas para ver se o uso de células-tronco pluripotentes é um substituto viável e seguro para células beta quiescentes no diabetes tipo 1. Essas células-tronco são criadas de células adultas reprogramadas para se comportarem como células-tronco. Essas células são então convertidas em células pancreáticas saudáveis capazes de produzir insulina. Sua proliferação forma ilhotas de células pluripotentes que são transplantadas para o pâncreas.

O objetivo dessa terapia de reposição celular é permitir que o paciente gere sua própria insulina.



Bioengenharia: atualmente estão sendo desenvolvidas estratégias para encapsular as células da ilhota, o que permitirá seu transplante seguro. O custo da diferenciação das células-tronco em células de ilhotas pode provavelmente ser reduzido. Os pesquisadores esperam iniciar os ensaios clínicos dentro de alguns anos.

## TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS 2

Sejam bem-vindos todos os avanços farmacológicos que melhoram o cumprimento terapêutico por meio da simplificação das doses a serem administradas.

A Insulina Icodec, administrada semanalmente, tem eficácia e segurança comparáveis à da insulina diária no diabetes.

Uma injeção semanal de Insulina Icodec é aplicada. Ela é análoga à insulina basal de ação prolongada atualmente administrada. Tem uma ação prolongada porque sua vida média é de 196 horas. Uma vez injetada, a Insulina Icodec se liga fortemente à albumina, mas o faz de forma reversível. Isso resulta em uma redução contínua, lenta e constante do açúcar no sangue durante toda a semana.

A mudança para a insulina Icodec de administração semanal de outras insulinas basais provou ser eficaz e bem tolerada para pacientes com diabetes tipo 2. O estudo clínico envolveu um grupo de 247 pacientes que receberam 10 unidades de insulina Glargine diariamente ou 70 unidades de insulina Icodec semanalmente. Os resultados foram excelentes.



Uma redução na frequência das injeções de insulina poderia melhorar a aceitação em pacientes com diabetes tipo 2 e melhorar a adesão deles ao tratamento.

## TESTE GENÉTICO para uso de anticoagulantes adequados

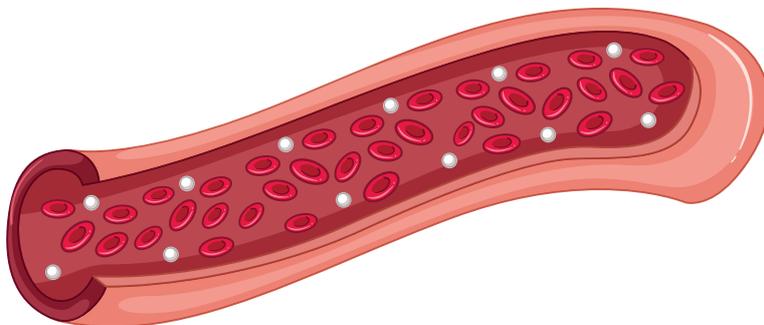
Os testes genéticos podem ajudar o médico a identificar medicamentos antiplaquetários, resultando em maior eficácia e menos efeitos colaterais (JACC: Intervenções cardiovasculares).

Esse tratamento é aplicado a pacientes submetidos a técnicas para reabrir vasos sanguíneos bloqueados, a fim de evitar complicações: clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel podem ser utilizados para esse fim.

Os médicos frequentemente prescrevem clopidogrel a pacientes com doença arterial coronária para prevenir eventos isquêmicos, como coágulos de sangue, derrame, infarto e morte após cirurgia de revascularização do miocárdio ou colocação de um stent.

O estudo genético consiste em analisar a presença do gene CYP2C19. Um dos 1.000 estudos realizados é o da Clínica Mayo, onde os resultados mostraram que variações genéticas do gene CYP2C19 podem interferir na capacidade do organismo de metabolizar o clopidogrel, portanto, esses pacientes devem usar outros anticoagulantes. **Cerca de 70% dos pacientes poderiam ser tratados com clopidogrel.**

Esse teste genético pode ser realizado por pessoal não treinado em laboratório, estilo "point of care". É 90% preciso, barato e os resultados estão prontos em uma hora (Richard Weinshilboum, MD, Mayo Clinic).





DB

DIAGNÓSTICOS