



ATUALIDADE EM SAÚDE

ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA



Páginas:

- 2** Covid-19
- 9** Vacinas
- 11** Contra a covid-19

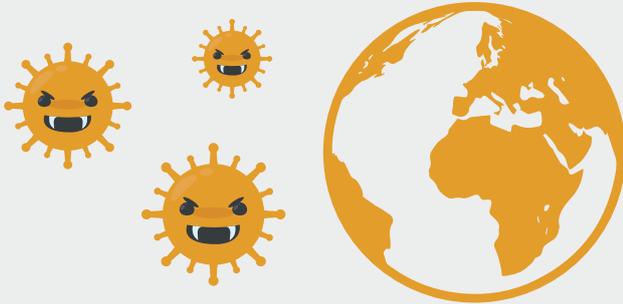
**“A pandemia da covid-19 é
uma epidemia de não
vacinados.”**



COVID-19

Pandemia dos não vacinados

500 dias após a declaração da covid-19 como pandemia:



200 milhões de infectados no mundo inteiro

4.200.000 de mortes

Na América Latina, em países com um suprimento adequado de vacinas, o número de pessoas infectadas está diminuindo, mas em países onde a cobertura é baixa, o número de casos permanece alto (OPS). Estamos enfrentando uma pandemia de não vacinados e só podemos detê-la expandindo a cobertura vacinal.



Apenas 15% da população latino-americana foi totalmente imunizada.



Na Itália, quase 99% dos pacientes que morreram da covid-19, eram pessoas que não haviam sido totalmente vacinadas.

Na França, na presença da quarta onda, 100.000 indivíduos estão marchando em protesto contra a "ditadura da saúde" (exigência de documento de vacinação completo e vacinação obrigatória para o pessoal da saúde). Outros países, como Austrália, Reino Unido, Grécia, Rússia, Indonésia e Arábia Saudita, têm planos de vacinação obrigatória para uma parte da população.



Variantes de preocupação

(mutação que influencia as proteínas da espícula)

O SARS-CoV-2 e a covid-19 não são os mesmos que foram identificados em 2019, em Wuhan. Tanto o vírus quanto a doença evoluíram no último ano e meio, representando um desafio para a população global.

Algumas das características das variantes de preocupação são:

- ↑ **Aumento da transmissibilidade;**
Aumento da virulência;
- **Mudanças nas manifestações clínicas;**
- **Mudanças na epidemiologia;**
- ↓ **Diminuição da eficácia das medidas de saúde pública**
(vacinação, tratamento).

Atualmente são reconhecidas 4 variantes de preocupação:

Inglesa	Sul-africana	Brasileira	Indiana
Alpha	Beta	Gamma	Delta
B.1.117	B.1.351	P.1	B.1.617.2

A vacina é a melhor defesa que temos contra as variantes que nos preocupam. A variante delta afeta especialmente as pessoas não vacinadas.

Variante LAMBDA



Esta variante, inicialmente identificada no Peru e agora espalhada na América do Sul, é altamente infecciosa e mais resistente à vacina do que a linhagem original de Wuhan. Teria uma chance maior de infectar pessoas já imunizadas (Dr. Sylvain Aldighieri, OPS).

Ela tem três mutações na proteína espícula que a ajudam a resistir à neutralização pelos anticorpos produzidos pela vacina. Também tem duas mutações adicionais que a tornam mais infecciosa. Mas a OMS a qualificou como uma "variante de interesse" em vez de uma "variante de preocupação". Não está claro se é mais perigosa do que a variante delta (Kei Sato, University of Tokyo) (<https://bit.ly/3fpi5Fn> bioRxiv, online July 29, 2021).

Variante Delta

É mais perigosa em vários aspectos:

-  Foi detectada em 132 países;
-  Tem um período de incubação de 4 dias, em vez de 6 dias como o vírus original;
-  Os infectados contaminam uma média de 6 pessoas, em vez de 2 a 3 como o vírus original;
-  A carga viral dessa variante é tão alta em pessoas vacinadas quanto em pessoas não vacinadas;
-  A vacinação não interrompe a transmissão: apenas evita formas graves e mortes;
-  Para eliminar completamente as mutações do vírus e a criação de novas cepas, é necessário estabelecer medidas sanitárias rigorosas e vacinar o maior número possível de pessoas.

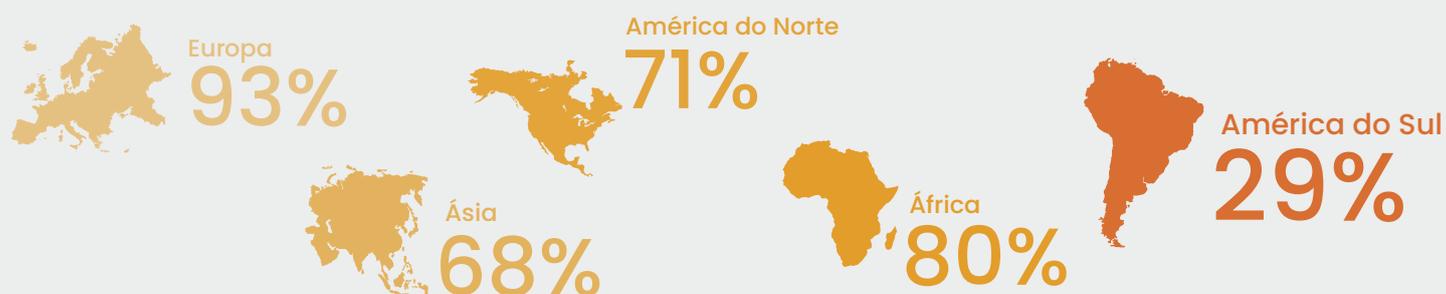
As vacinas atuais previnem doenças graves, mas não infecções. Isso porque o coronavírus é capaz de se replicar no nariz mesmo em pessoas vacinadas (Dr. Gregory Poland, Clínica Mayo). Novas vacinas precisam ser desenvolvidas para evitar a infecção. Até que isso aconteça, o mundo estará exposto ao desenvolvimento de novas variantes.

Com uma pessoa infectada, o vírus tem a chance de sofrer uma mutação e criar uma nova variante.

Mas por que a variante delta não "explodiu" na América do Sul? É o subtipo mais contagioso do coronavírus, que começou a ser detectado em junho e ainda temos poucos casos na região. Não se tornou sequer a linhagem predominante entre as que circulam nos países da América do Sul. O número de casos de delta relatados na América do Sul oscila em torno de uma centena em todos os países, um sinal de que a variante ainda não está circulando tão fortemente quanto em outros continentes.

Essa cepa foi observada pela primeira vez na Índia, onde causou numerosas mortes, passou para a Grã-Bretanha e Israel, invadiu os EUA e aterrissou na China. Ela entrou na Rússia e no Irã, gerando os piores momentos de infecção e morte. Na Europa, na Ásia e na Oceania, tornou-se a tensão predominante e gerou picos muito altos de infecção.

De acordo com um relatório de 8 de agosto, a variante delta representa:



Enquanto no resto do mundo a curva de infecção está subindo, na América do Sul ela está caindo. (Ver tabela em downloads). Não sabemos o que o futuro nos reserva, mas acreditamos que é prudente cerrar fileiras, vacinar-se e cumprir rigorosamente as restrições sanitárias.

Mutação do SARS-CoV-2

(Mayo Clinic)

As mutações do SARS-CoV-2 podem influenciar pelo menos cinco das principais propriedades/comportamentos do vírus que se relacionam com a severidade da covid-19 e seu tratamento:

-  Replicação;
-  Infecciosidade;
-  Capacidade de produção de doenças;
-  Resposta aos agentes virais;
-  Suscetibilidade à neutralização por anticorpos.

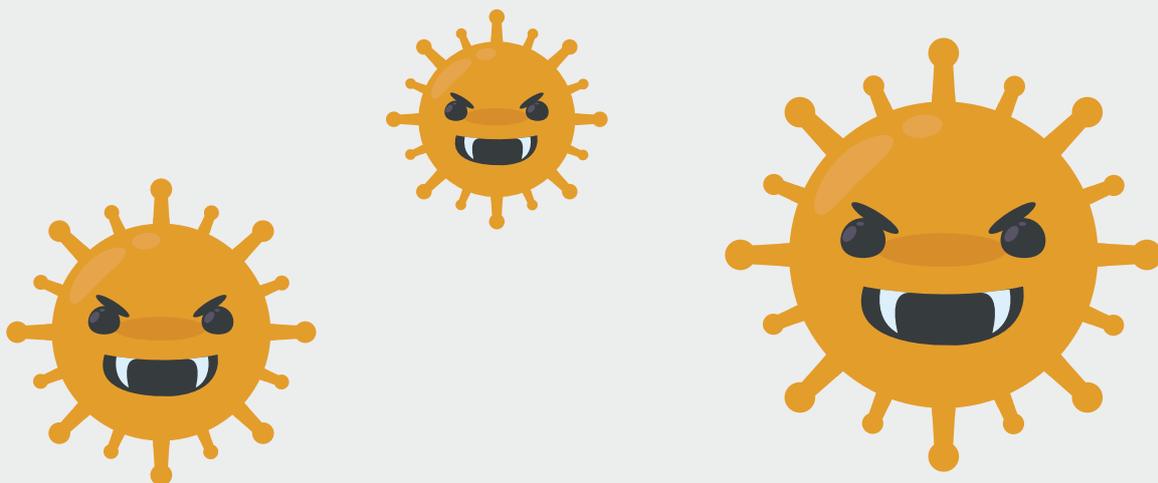
Desde a cepa originária de Wuhan, várias mutações têm ocorrido, levando as cepas cada vez mais infecciosas. Conforme o número de infecções aumenta, cria-se o ambiente necessário para uma nova mutação. Isso levou à alta transmissibilidade atualmente observada da variante delta. Epsilon parece não ser apenas mais um passo (Dr. Stuart Ray, John Hopkins School of Medicine).

A possibilidade da formação de muitas cepas é real e quanto mais tempo a pandemia continuar, mais mutações frustrarão os tratamentos antivirais (Mayo Clinic Proceedings 2021; 96(4):863-865).

Entretanto, se a mutação do vírus escapar da resposta imunológica à vacina, a solução está nas vacinas de mRNA que são mais flexíveis: se a mutação mudar a proteína espícula e as vacinas não a reconhecerem mais, o fabricante poderia identificar uma nova proteína e incorporá-la a uma nova vacina de mRNA.

Os vírus têm outro mecanismo para produzir novas variantes chamado recombinação: se uma pessoa é infectada com duas variantes ao mesmo tempo, e as duas variantes entram na mesma célula, os vírus podem trocar de material genético e produzir uma terceira variante. Esse mecanismo tem sido visto em relação ao vírus da gripe.

A única maneira de impedir as mutações é evitar que as pessoas sejam infectadas, o que seria conseguido com a vacinação e as restrições sanitárias.



Transmissão Aérea do SARS-CoV-2

Os aerossóis infecciosos são o principal meio de transmissão de pessoa para pessoa. Isso foi relatado por três revistas médicas, incluindo JAMA, BMJ e Lancet. Mas, essa afirmação não é isenta de controvérsia (Universidade de Oxford, Reino Unido).

Existem 10 razões científicas que apoiam a transmissão por via aérea:

-  1. Transmissão de longo alcance observada em eventos de super-propagação.
-  2. Transmissão de longo alcance em quartos de hotel de quarentena covid-19.
-  3. Os indivíduos assintomáticos são responsáveis por 33% a 59% da transmissão do SARS-CoV-2 e poderiam espalhar o vírus falando, o que produz milhares de partículas de aerossol.
-  4. A transmissão ao ar livre e em espaços internos bem ventilados é mais baixa do que em espaços fechados.
-  5. As infecções nosocomiais são relatadas em ambientes de saúde em que as medidas de proteção visam a grandes gotas, mas não aerossóis.
-  6. O SARS-CoV-2 viável foi detectado no ar dos quartos hospitalares e no carro de pessoas infectadas.
-  7. Os pesquisadores encontraram o SARS-CoV-2 nos filtros de ar hospitalares e nos dutos de ventilação dos edifícios.
-  8. Os animais infectados podem infectar animais em gaiolas próximas, conectadas somente por um duto de ar.
-  9. Não há evidências sólidas para refutar a transmissão por via aérea, e o rastreamento de contato suporta a transmissão secundária em espaços fechados superlotados e mal ventilados.
-  10. Somente provas limitadas suportam outros meios de transmissão do SARS-CoV-2, tais como fômites e grandes gotículas.

Trabalho em turnos e risco de covid-19



O trabalho por turnos pode triplicar o risco de hospitalização em pessoas infectadas em comparação com aquelas com horário regular de trabalho, dizem os pesquisadores em tórax após estudar um grupo britânico de 43.872 participantes.

O efeito poderia estar relacionado a fatores ambientais, tais como: menor limpeza no local de trabalho ou maior fadiga, embora os distúrbios do ritmo circadiano também possam desempenhar um papel, alguns dos quais afetam a resposta imunológica (Dr. John Blaikeil, Ph D, Universidade de Manchester, Reino Unido).

Testes diagnósticos



A maioria dos testes diagnósticos atuais são projetados para identificar uma variedade de proteínas virais, não apenas aquelas no pico no qual as principais mutações ocorrem nas variantes do SARS-CoV-2. A FDA recomenda o uso de testes diagnósticos que detectam múltiplas proteínas virais, não apenas aquelas no pico, para minimizar o máximo possível a taxa de falsos negativos.

Diante do aumento das infecções pela variante delta, o CDC recalculou e emitiu uma nova recomendação para que as pessoas em áreas de alta transmissão viral retomem o uso de máscaras dentro de casa, mesmo que sejam vacinadas. Aqueles que são vacinados devem entender que têm o potencial de transmitir o vírus a outras pessoas (Dra. Rochelle Walensky, diretora do CDC).

O vírus não desaparecerá

Há um ano, os cientistas pensavam que o SARS-CoV-2 tinha baixos níveis de mutação e que o desenvolvimento de vacinas poderia acabar com sua disseminação. O cenário mudou, mesmo nos países com as maiores populações imunizadas (Amalio Talenti, PH.D. Vit Biotechnology, São Francisco, EUA). A transmissão do vírus em milhões de pessoas amplifica as chances de mutação. A favor é o fato de que as proteínas do pico não podem sofrer mutações indefinidas sem que os vírus percam alguma função (John P. Moore, Ph.D. Well Cornell Medicine, EUA).

Imunidade: pode durar anos

A imunidade ao SARS-CoV-2 é tanto natural quanto adquirida. A imunidade adquirida pode durar cerca de 8 meses e a imunidade natural pode durar até um ano (CDC).

Dois novos estudos publicados na Nature reforçam a ideia de que a imunidade ao SARS-CoV-2 pode durar anos, especialmente em pessoas que receberam pelo menos uma dose da vacina após terem superado a doença (desde que nenhuma variante escape a essa resposta).

As pessoas que foram infectadas e vacinadas realmente têm uma resposta ótima porque têm um excelente nível de anticorpos, porque continuam a desenvolvê-los (Dr. Michel Nussenzveig, Universidade Rockefeller).

Um estudo com 45.000 pessoas constatou que a imunidade produzida pela vacina Pfizer em adultos com mais de 65 anos de idade começa a diminuir após 6 meses. A terceira dose estimula a produção de anticorpos a um nível 11 vezes maior em adultos acima de 65 anos. A proteção dessa vacina contra a variante delta é bastante eficaz, o que traz grande alívio e esperança diante do avanço da transmissão desse vírus (Damian McNamara, Medscape Medical News, 2021).

Muito recentemente, uma publicação no New England Journal of Medicine afirma que as vacinas mRNA fornecem uma forte proteção contra a variante delta. **Eles protegem contra infecções em 80% ou mais dos casos e contra doenças graves ou morte em 95% dos casos.**

Covid-19 grave

O risco da covid-19 grave pode ser conhecido a priori?

A Epigenética é uma possível ferramenta de previsão, de acordo com pesquisadores da Universidade de Barcelona. Eles investigaram retrospectivamente amostras de sangue e dados clínicos de 407 pacientes com covid-19. O critério de inclusão foi que eles não apresentavam nenhuma comorbidade de risco.

O procedimento utilizado foi o de analisar seu material genético de acordo com sua apresentação clínica: assintomático, com sintomas leves, necessitando de assistência respiratória. O objetivo era encontrar marcadores epigenéticos associados com a severidade da covid-19. Eles identificaram cerca de 44 ilhas CpG cujo status de metilação de DNA diferia significativamente entre pacientes assintomáticos, leves e gravemente doentes. Essas ilhas, por sua vez, foram ligadas a três fatores epigenéticos que regulam a atividade do DNA.

O primeiro fator está relacionado à expressão de genes que provocam uma resposta imune excessivamente forte. O segundo está relacionado a uma resposta inflamatória excessiva. E o terceiro, a desequilíbrios metabólicos (Dr. Manuel Esteller, Univadis Espanha).

Com base nessa descoberta, os pesquisadores obtiveram uma "assinatura epigenômica" chamada EPICOVID+, que previu a severidade da covid-19 com 90% de precisão. O próximo passo nesse estudo foi estimar a população global total que teria **EPICOVID+ inscrita em seu DNA**.

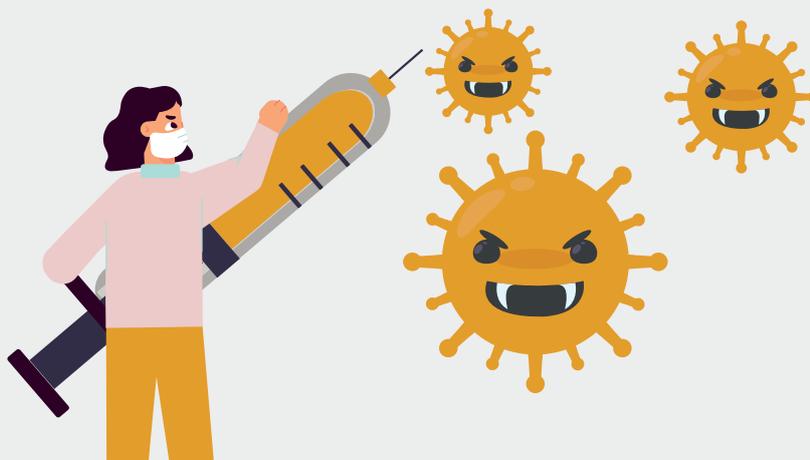
Covid-19 e variantes

Em um grupo de 417 pessoas que haviam recebido a segunda dose da vacina Pfizer ou da Moderna pelo menos duas semanas antes, foi detectada infecção por coronavírus em duas delas. Apesar da evidência de uma excelente resposta de anticorpos à vacina, eles testaram positivo para PCR e desenvolveram o quadro clínico da covid-19. Em uma das pacientes, a infecção foi comprovada 19 dias após ter recebido a segunda dose da vacina e na outra, 36 dias depois.

O sequenciamento do vírus mostrou que eram variantes com múltiplas mutações.

A estratégia de vacinação é dirigida à proteína S da espícula do coronavírus, mas o surgimento de variantes virais, particularmente no gene S, compromete a eficácia da vacina. Os casos assintomáticos contribuem para a disseminação da infecção.

É muito importante sequenciar o RNA viral de pessoas sintomáticas e assintomáticas que foram infectadas apesar de terem sido vacinadas. Portanto, é necessário preparar uma nova vacina para atuar como um reforço para neutralizar o efeito das variantes. (NEJM, April 21, 2021, DOI:10.1056/NEJMoA 2105000).





VACINAS



Vacina JOHNSON&JOHNSON

AD26.COVS.2.S é uma vacina recombinante de um adenovírus humano não replicante Ad 26 que codifica a proteína da espícula do coronavírus. Uma única dose intramuscular de 0,5 mL protege contra a covid-19 sintomática e a assintomática e é eficaz contra doenças graves, hospitalização e morte (ENSEMBLE ClinicalTrials.gov número NCT04505722).

Produz uma excelente resposta imune humoral e celular. Pode ser armazenada por até dois anos em um *freezer* padrão e três meses no refrigerador.



Efeito adversos

- Dor no local da injeção (48%)
- Dor de cabeça (39%)
- Fadiga (38%)
- Mialgia (33%)
- Náusea (14%)

Reações adversas graves ocorreram em 83 de 21.895 pessoas que receberam a vacina e em 96 de 21.888 no grupo placebo. Em 7, as reações adversas foram graves.

Os eventos tromboembólicos ocorreram em 11 pessoas do grupo vacinado e 3 indivíduos do grupo placebo. De acordo com um grupo de especialistas, é preferível vacinar mulheres menores de 50 anos com vacinas mRNA do que com J&J (Ruth A Carron MD, Johns Hopkins, JAMA, 30 de abril). Isso se dá após 12 casos de trombose venosa cerebral e trombocitopenia após o recebimento da vacina J&J. Isso não aconteceu após a administração de 100 milhões de doses de vacina contra mRNA nos EUA. Mas essa vacina J&J ainda é necessária para aquelas pessoas que são alérgicas a qualquer componente das vacinas mRNA ou que vivem em locais onde o transporte e a manutenção não são possíveis.

Um estudo recente relata que as pessoas imunizadas com essa vacina assumem um risco maior de desenvolver a Síndrome de Guillain-Barré. Com mais de 100 casos relatados, a FDA preparou um programa para tratar dessa complicação (Media-Medscape, 12 de julho de 2021).

A eficácia contra a infecção sintomática foi semelhante nos vacinados mais jovens e idosos. Foi particularmente eficaz em casos graves, mesmo em países onde as variantes são relativamente resistentes à neutralização por anticorpos.

Risco genético das vacinas mRNA



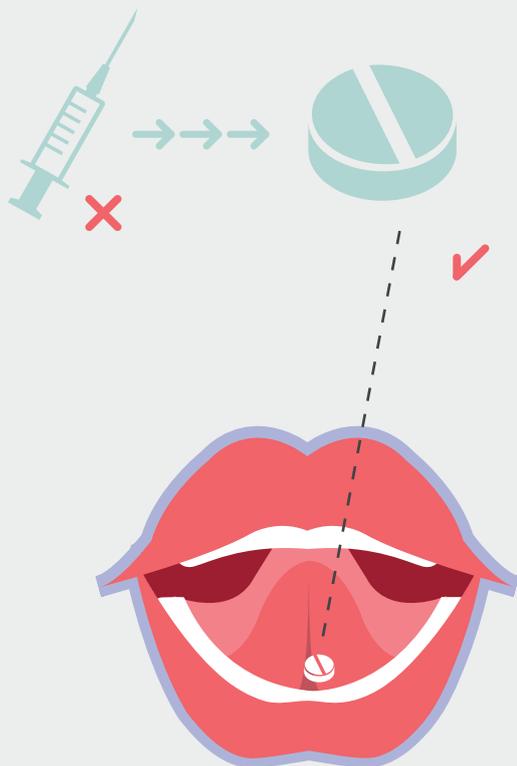
Essas vacinas liberam um único filamento de material genético que tem as instruções para fazer a proteína S da espícula ser sintetizada no citoplasma da célula, onde são feitas as proteínas. A espícula feita nesse citoplasma deixa a célula e vai ao encontro do sistema imunológico, que estimula a produção dos anticorpos antiproteína S da espícula.

Há um medo entre as pessoas de que o conteúdo genético das vacinas altere o próprio DNA. Isso é impossível porque para fazer isso o mRNA teria que entrar no núcleo da célula, o que não acontece porque o núcleo tem sua própria membrana. Além disso, esse mRNA dura apenas alguns dias e depois se desintegra e é eliminado do corpo (Brenda Goodman, WebMD; 16 de julho de 2021).



CONTRA A COVID-19

Uma nova forma de aplicar a vacina



Vários medicamentos são administrados colocando-os sob a língua. Mas, as vacinas, que são moléculas grandes, até agora não têm sido capazes de agir dessa forma.

Uma equipe de pesquisadores da Universidade de Minnesota e da Clínica Mayo projetaram um polímero em forma de biscoito que, quando colocado sob a língua, pode permitir que a vacina contra a covid-19 seja administrada por essa via: essa será a vacina do futuro.

Esses pesquisadores tornaram possível que uma molécula grande como uma proteína fosse absorvida sob a língua, evitando assim agulhas e a necessidade de manter a cadeia de frio para as vacinas.

Chun Wang, da Universidade de Minnesota, diz que esse será um pequeno passo em um longo caminho: o DNA, o RNA e as vacinas baseadas em proteínas, como as vacinas anticovid-19, serão um dia administradas por essa nova via.

Anticorpos monoclonais, eficazes, mas pouco utilizados

Os anticorpos produzidos pelas vacinas se ligarão ao coronavírus invasor para neutralizá-lo e matá-lo. Algumas pessoas nunca responderão à vacina, assim como ocorre com os imunodeprimidos. Se uma pessoa não for vacinada e for infectada, leva pelo menos duas semanas para que se formem anticorpos de proteção (Medscape, May 6, 2021).

Os melhores anticorpos que ligam e bloqueiam o coronavírus podem ser clonados e cultivados em grandes biorreatores, depois purificados e concentrados para produzir uma preparação para injeção em pessoas que precisam de anticorpos para a covid-19. Imediata imunidade é produzida.

Se a pessoa já foi infectada e tem comorbidades que aumentam o risco de doença grave, a administração de **um coquetel de anticorpos monoclonais reduz a probabilidade da covid-19 grave**. Mais importante ainda: **ela defende o indivíduo contra o ataque de variantes**.

A administração de anticorpos monoclonais (Eli Lilly e Regeneron/Roche) pode reduzir em 70% a chance de hospitalização em pacientes de alto risco quando administrados dentro dos primeiros 10 dias do início dos sintomas. A utilização tem sido muito baixa. O uso do Baricitinib da Lilly reduz a mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente (Reuters Staff).

A FDA ampliou a aprovação de uso emergencial do coquetel de anticorpos Regeneron (asirivimab/indemivab), permitindo o uso como abordagem preventiva em pessoas muito expostas ao contágio. **A injeção subcutânea desse preparado reduz o risco de infecção em 72% na primeira semana, e em 93% nos dias seguintes.**

No Brasil, onde REGN-COV2 (uma combinação de Casirivimab e Imdevimab de Regeneron e Roche) foi aprovada para uso emergencial, verificou-se que é menos eficaz contra P.I. Isso e seu alto custo significam que seu uso não excede 5% dos infectados (Andre Freitas Ribas, Campinas, Brasil).



DB

DIAGNÓSTICOS