

Roche*news*

Ano 14 | Número 02 | Abril/Maio 2012



Quebra de Paradigmas na Saúde Pública

Parte integrante da Revista NewsLab edição 111

É CIÊNCIA Método para sequenciar o genoma completo do vírus da hepatite C

EM FOCO Notícias e os principais acontecimentos de parceiros e clientes da Roche

A Roche é uma das empresas que mais investe em pesquisa e desenvolvimento no mundo. Só em 2011, foram mais de 8 bilhões de francos suíços investidos em pesquisa científica e no desenvolvimento de testes e medicamentos para salvar vidas.

Fonte: www.roche.com/about_roche/at_a_glance/key_facts_and_figures.htm

04



FAZENDO A DIFERENÇA

Instituição pública, Hospital São Paulo (EPM/Unifesp), utiliza marcador NT-proBNP

12



É CIÊNCIA

Como funciona o sequenciamento completo do genoma do vírus da hepatite C

16



EM FOCO

Acompanhe os principais acontecimentos de clientes e parceiros da Roche

18



CANAL ROCHE

Veja eventos importantes e novidades da Roche Diagnóstica

EDITORIAL

Desafios da Saúde Pública

A reportagem de capa desta edição aborda uma quebra de paradigmas na Saúde Pública do Brasil, frequentemente associada às dificuldades e limitações financeiras na qualidade dos serviços prestados aos pacientes. Porém, essa matéria mostra a experiência do Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) que há dois meses utiliza

o marcador cardíaco NT-proBNP, um exame inovador que fornece precisão nas respostas para o diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca - um problema mundial associado à alta morbidade e mortalidade. Leia ainda, um artigo escrito exclusivamente para ser publicado na Roche News, pela Dra. Mônica Viviana Alvarado-Mora e Dr. João Renato Rebello Pinho e que fala sobre o papel do

sequenciamento completo do genoma do vírus da hepatite C. Nas sessões 'Em Foco' e 'Canal Roche' acompanhe os principais acontecimentos de clientes e parceiros que contaram com a participação da Roche Diagnóstica.





Entrada do Hospital São Paulo (Universidade Federal de São Paulo - Unifesp) para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS)

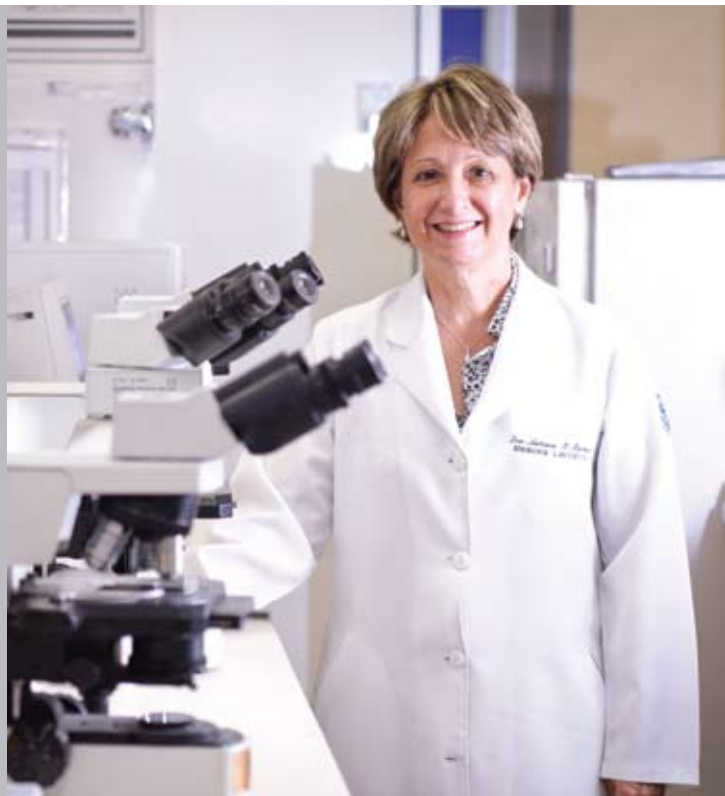
Há dois meses o Hospital São Paulo (HSP), da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), uma instituição de complexidade terciária que atende, em média, 15 mil pacientes por mês e possui aproximadamente 700 leitos, incluiu no seu menu de exames a dosagem NT-proBNP e troponina de alta sensibilidade, marcadores que fornecem com precisão, as respostas para o diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca

Hospital universitário oferece tecnologia de ponta

Tatiana Piva

Fotos: Thiago Teixeira

A insuficiência cardíaca e o infarto do miocárdio são problemas mundiais de saúde hoje e estão associados à alta morbidade e mortalidade. Por este motivo, a detecção em estágios iniciais e o tratamento correto são pontos-chave na melhoria da qualidade de vida do paciente. Para minimizar este quadro, o Hospital São Paulo adotou primeiro o teste da Troponina. Lançado na década de 1990, segundo Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, coordenador médico do setor de Bioquímica do Laboratório Central do Hospital São Paulo (EPM-Unifesp) e do Departamento de Química Clínica do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein, ele



Dr. Adagmar Andriolo, professor da Escola Paulista de Medicina e Dra. Antônia M. O. Machado, chefe do Laboratório Central

era o mais específico marcador de diagnóstico de infarto do miocárdio. Entretanto, o aprimoramento dos testes nos últimos anos fez com que o ensaio ganhasse muita sensibilidade analítica e perdesse especificidade em dosagem única isolada. “O teste da Troponina pode ser positivo em diversas outras doenças (Sepse, Embolia Pulmonar, Doença Renal Crônica, entre outras) que agridam o cardiomiócito, sendo necessária a dosagem seriada na suspeita de infarto (Síndrome Coronariana Aguda, sem elevação do segmento ST no eletrocardiograma). Portanto, com

este aumento de sensibilidade passamos a detectar os “pequenos infartos”, explica. Desde dezembro de 2011, o Laboratório Central vem usando o teste de Troponina T de alta sensibilidade.

Ainda existem muitas questões a serem resolvidas no atendimento público à saúde no País, mas há hospitais que buscam oferecer o que há de melhor para seus pacientes. Desde o início deste ano, o Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp), na capital paulista, passou a utilizar o NT-

proBNP. Um marcador cardíaco inovador que fornece, com precisão, as respostas para o diagnóstico, prognóstico e estratificação de riscos dos pacientes com insuficiência cardíaca. Este biomarcador está disponível nos sistemas laboratoriais da Roche ou na forma de teste de diagnóstico rápido, acessível em ambulatório.

“Nosso laboratório faz parte de um hospital universitário e que tem tanto o papel de assistência aos pacientes, quanto suporte nas áreas de pesquisa e ensino. Temos professores atendendo os



Laboratório Central do Hospital São Paulo (EPM/Unifesp), nos quais têm sido realizados os testes com NT-proBNP

doentes do hospital e que ensinam os médicos em formação. Eles precisam ministrar o que há de mais novo e melhor para os residentes e para os profissionais da instituição”, explica Antonia Maria de Oliveira Machado, doutora em medicina e responsável técnica pelo Laboratório Central do Hospital São Paulo, onde são realizados os exames da Instituição.

Pressão positiva

Adagmar Andriolo, professor adjunto, livre-docente do Departamento de

Medicina da EPM/Unifesp, lembra que havia um desejo por parte de médicos e residentes. “Porque não é uma inovação só pela inovação. Há uma mudança conceitual a partir de um biomarcador mais efetivo. Eles nos traziam o que a literatura estava apresentando, defendiam que havia marcadores mais avançados do que os que oferecíamos aos nossos pacientes. Eles tinham a literatura, mas na prática, não tinham como utilizá-la.”

Há três anos, os gestores do hospital e do laboratório passaram a colocar a aquisição do NT-proBNP na lista de

prioridades de mudanças. Antonia Maria conta, orgulhosa, que a otimização de custos possibilitou a inclusão deste e de outros sete exames que também são fornecidos pela Roche Diagnóstica. “Fizemos a integração de algumas áreas do Laboratório, uma unificação de sistemas e, em função disso, não houve mudança no orçamento. Às vezes, as pessoas acham que precisam de mais dinheiro para adquirir novas tecnologias para oferecer ao paciente o melhor atendimento. Mas nem sempre é assim”, relata ela sobre a experiência do Hospital São Paulo.

O marcador cardíaco NT-proBNP fornece, com precisão, as respostas para o diagnóstico, prognóstico e estratificação de riscos dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Uma instituição privada tem mais facilidade em incluir um marcador tão importante como esse, mas para um hospital público não é um processo tão simples assim. “Dá trabalho pensar, remodelar, projetar. Mas valeu a pena, hoje oferecemos ao nosso paciente um exame de ponta. Foi um ganho muito grande tanto para a instituição quanto para a sociedade”, analisa.

Aquisição de marcadores cardíacos foi possível graças a uma integração de áreas do hospital que gerou otimização de custos



Os mais beneficiados

Não foi no laboratório que se obtiveram os maiores ganhos na utilização do NT-proBNP. Os processos foram facilitados, principalmente, no Pronto Socorro do Hospital São Paulo. Segundo Aécio Góis, cardiologista coordenador do Pronto Socorro Clínico e da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Pronto Socorro do HSP, “quando um paciente chega ao PS com dispneia, os médicos passam a ter contato direto com a dúvida. Mesmo os profissionais experientes podem não saber exatamente qual é a verdadeira razão daquela falta de ar: se é de origem cardíaca ou pulmonar. É muito frequente o paciente ter doença pulmonar e doença cardíaca. Quando ele tem insuficiência cardíaca e chega com falta de ar, permanece a dúvida se o componente mais importante é o pulmão ou o coração.”

Dr. Góis conta que foi um dos diversos profissionais a insistir pela atualização de biomarcadores no hospital. Afinal, são muitos benefícios atrelados a um único exame. “Insistíamos no uso do NT-proBNP no nosso serviço porque isso facilitaria a identificação do tratamento mais importante para se fazer naquele momento. Até existem outros exames, como o ecocardiograma, a tomografia, mas eles são bem mais caros.

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira, coordenador médico do setor de Bioquímica do Laboratório Central





Aécio Goes, Coordenador do Pronto Socorro Clínico da UTI do Pronto Socorro da Unifesp

“Insistíamos na utilização do NT-proBNP, pois isso facilitaria a escolha do tratamento mais adequado. Até existem outros exames, como o ecocardiograma, a tomografia, mas são bem mais caros. Se temos um marcador sanguíneo cujo resultado chega rápido, facilita, e muito, a forma como vamos conduzir o tratamento da insuficiência cardíaca ou da doença pulmonar.”

Aécio Góis, doutor em cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e coordenador do Pronto Socorro Clínico e da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Pronto Socorro do HSP

Se temos um marcador sanguíneo no qual se pode solicitar e o resultado chega rapidamente, facilita, e muito, a forma como vamos conduzir o tratamento da insuficiência cardíaca ou da doença pulmonar. Você consegue intervir mais rápido, tratar mais rápido e dar alta para o paciente mais rápido.” Para ele, do ponto de vista farmacoeconômico é bem melhor. “As pessoas no Brasil têm a mania de achar que vai ser mais caro, que não compensa. Mas como o processo vai ser mais rápido, no final existe uma economia muito grande”, conclui.

O coordenador do Pronto Socorro do HSP lembra que em um paciente com o coração dilatado, os exames podem apontar se ele está melhorando com o tratamento utilizado, além de considerar somente as queixas e observações do doente. “A forma como estou medicando está fazendo bem para o doente? As medidas terapêuticas na intervenção estão sendo boas para emergência e para estratificação do risco? São perguntas que podem ser respondidas diante dos resultados deste exame.” No Hospital São Paulo, ele tem sido solicitado principalmente pelos médicos da Clínica Geral, pelo chefe do Pronto Socorro da Clínica Geral e pelos médicos residentes da cardiologia do Pronto Socorro.

Hoje, o Laboratório Central do HSP faz, aproximadamente, 200 dosagens do marcador NT-proBNP por mês. O que certamente ainda não aten-

de toda a demanda da instituição.

Porém, gestores do hospital dizem ter ainda por objetivo aumentar este número. O laboratório recebe em torno de 40 mil pedidos de exames por dia e realiza em média 310 mil exames por mês, o que corresponde a quase 3 milhões e 500 mil exames por ano.

Implantação

A adequação na prática clínica do hospital aconteceu muito rápido, segundo relata o doutor em Cardiologia, Aécio Góis. “Foi algo súbito. Tínhamos feito a requisição e o planejamento do uso do NT-proBNP há mais de seis meses. Então a adaptação foi tranquila, rápida. Não tivemos de educar os profissionais para pedir os exames. Aqui não é um local onde você precisa dizer a real necessidade do exame para os médicos porque eles são muito atualizados. Ficamos sabendo, comemoramos e começamos a fazer as solicitações.” Para ele, todas as instituições de saúde devem adotar o uso dos marcadores cardíacos, pois a ciência mostra muitas evidências da sua grande eficácia. “Então, não faz sentido ter resistência à nova tecnologia. Pelo contrário, é um grande facilitador para compor os exames normais”, conclui.

Saiba mais sobre o marcador em
www.rocheonline.com.br

IMPORTÂNCIA DO NT-proBNP NOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA DOENÇA

O NT-proBNP é um biomarcador preciso na avaliação da doença cardiovascular desde os estágios iniciais.

Diagnóstico

É um marcador objetivo para a exclusão e detecção de variadas formas de disfunção ventricular. Altamente eficaz para a exclusão de disfunção ventricular sistólica em cuidados primários junto de pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca crônica e um algoritmo simplificado para exclusão de insuficiência cardíaca em doentes sintomáticos.

Prognóstico

Correlação próxima entre os níveis de NT-proBNP e a classificação NYHA de Insuficiência Cardíaca. Os níveis elevados estão associados a um aumento do risco de mortalidade em insuficientes cardíacos crônicos de alto risco.

Monitorização

O NT-proBNP orienta o tratamento de insuficientes cardíacos e pode reduzir os eventos cardiovasculares e impedir ou atrasar novos eventos quando comparado com tratamento clínico convencional. Enquanto isso, a reação cruzada com BNP é praticamente nula, constituindo-se um marcador relevante na monitorização da função ventricular em doentes aos quais tenha sido administrada BNP recombinante.

Em populações de risco

Marcador sólido na avaliação do risco cardiovascular e insuficiência cardíaca em diabéticos. É um excelente instrumento de previsão de eventos cardíacos em pacientes com hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção sistólica ventricular esquerda.

O papel do sequenciamento de nova geração na obtenção da sequência completa do genoma do vírus da hepatite C e da caracterização de sua diversidade intra-hospedeiro

De acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), entre 130 e 170 milhões de pessoas são persistentemente infectadas com vírus da hepatite C (HCV) e correm o risco de desenvolver doença hepática grave e carcinoma hepatocelular. O HCV é um vírus de RNA encapsulado, contendo genoma de fita simples de polaridade positiva com aproximadamente 9600 nucleotídeos (**figura 1**). O vírus codifica uma única poliproteína precursora que é subsequentemente clivada em pelo menos 10 proteínas diferentes: o núcleo estrutural (C) e proteínas do envelope (E1, E2, P7), e as proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B (**figura 2**).

A dinâmica da replicação de HCV envolve rápidas taxas de produção de vírus, e caracteriza-se por um elevado grau de diversidade genética entre os vírus circulantes em indivíduos infectados, devido à falta de revisão eficiente pela RNA-polimerase RNA dependente.

A detecção do RNA do HCV por RT-PCR tem sido utilizada para detectar a presença da infecção ativa. Já o sequenciamento de DNA foi radicalmente alterado com o desenvolvimento de tecnologias da nova geração. Trabalhos recentes têm mostrado o uso do pirosequenciamento para obtenção de sequências de genomas complexos, como o genoma de eucariotos e procariotos, bem como organismos mais simples, como os vírus. Esta metodologia tem sido utilizada tanto para analisar sequências virais quanto à presença de mutações de resistência às drogas virais e a determinação de características virais associadas com sua patogenicidade, como diferenças no reconhecimento pelo sistema imune, interações com proteínas dos hospedeiros, genotipagem e diversidade genética viral.

Dr. Mônica Viviana Alvarado-Mora e

Dr. João Renato Rebello Pinho

são pesquisadores do Laboratório de Gastroenterologia e Hematologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo

Entretanto, previamente a este estudo, nenhum outro utilizou o pirosequenciamento para examinar a heterogeneidade das sequências do HCV através de todo o genoma, bem como para determinar mutações de resistência preexistentes às novas drogas propostas para o tratamento desta infecção. Não só para os inibidores de protease – NS3/4A (em especial, Telaprevir e Boceprevir, recentemente aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso clínico), mas também para os inibidores de NS5A e de polimerase (NS5B), que estão em diferentes fases de aprovação.

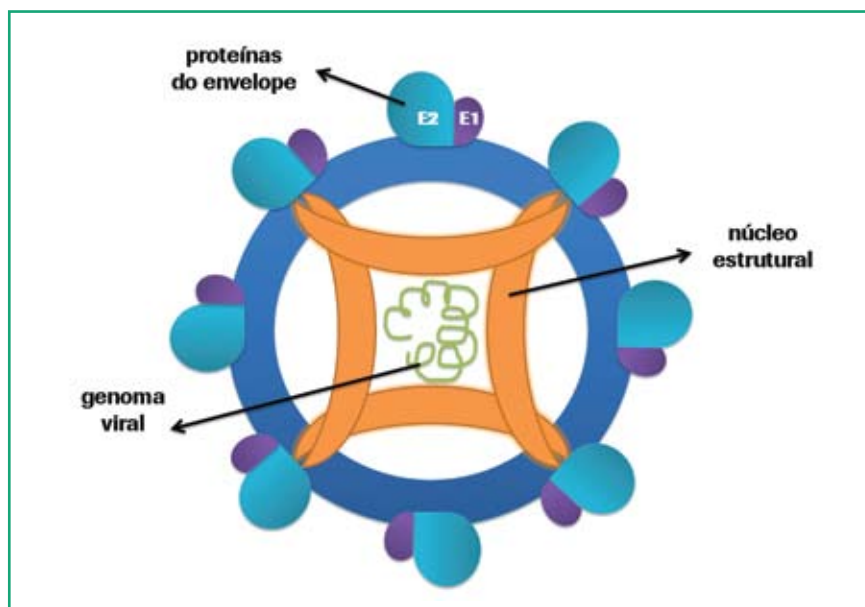


Figura 01. Estrutura do HCV

Pacientes e amostras

Amostras de plasma foram obtidas de quatro pacientes não previamente tratados, selecionados de forma anônima, após anamnese e genotipagem realizada no Hospital de Clínica das Universidade de Wisconsin. A infecção inicial foi detectada nesse mesmo hospital e nenhum dos pacientes estava sob tratamento no momento da análise. Os quatro pacientes foram submetidos a testes para a detecção de HCV por PCR nesse mesmo hospital, previamente a qualquer tratamento. Todas as amostras mostraram-se positivas para HCV, do genótipo 1a, exibindo cargas virais acima 1×10^7 UI/ml.

Bibliotecas de DNA geradas a partir do DNA de cada paciente foram submetidas ao pirosequenciamento no equipamento GS Junior, empregando a química GS Titanium, ambos da Roche. Os quatro genomas de HCV-1a foram sequenciados em corrida única de GS Junior.

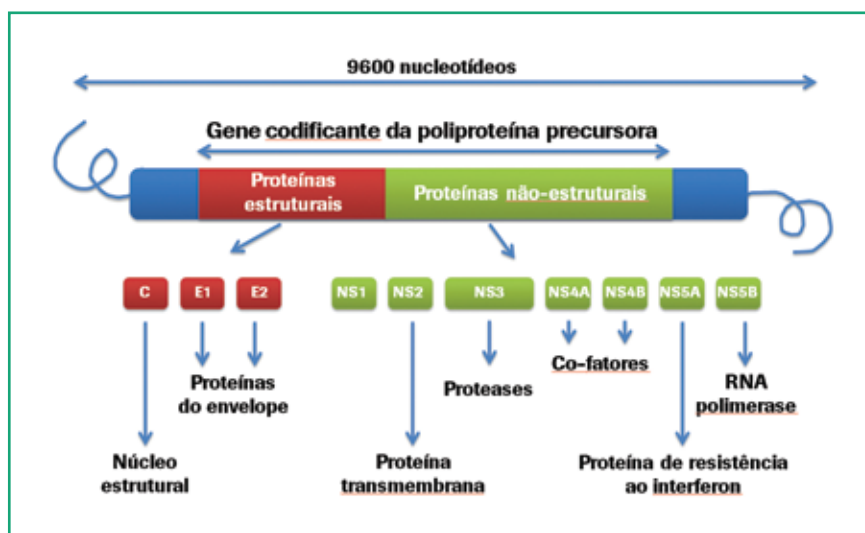


Figura 02. Genoma (RNA) do HCV e suas proteínas

Resultados obtidos

Neste estudo, utilizamos a metodologia de pirosequenciamento associada a um método de fragmentação por transposons para realizar o sequenciamento de nova geração de quatro genomas completos do HCV genótipo 1a, permitindo a análise da heterogeneidade da sequência viral e identificação de variantes menores, alguns associados com resistência aos antivirais. Quatro amplicons sobrepostos

de PCR, de aproximadamente 2,5kb cada, foram utilizados para amplificar o genoma de HCV. Foram obtidas entre 29.567 e 37.627 sequências para cada um dos quatro genomas de HCV, resultando em uma profundidade de cobertura média entre 916x e 1125x em toda a região de codificação.

Esta cobertura cria uma visualização de alta resolução da população viral, não só revelando um grande número de mutações, como também a frequência de cada mutação dentro da população. A análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) mostrou diferenças substanciais tanto na distribuição e frequência de SNPs, bem como na relação de mutações sinônimas para não sinônimas para cada uma das quatro amostras, o que demonstra a extensa heterogeneidade da população viral. A maioria das mutações detectadas estão presentes em menos de 10% dos quasiespécies virais, indicando que muitas dessas mutações podem ser seletivamente neutras (deriva genética). A presença de mutações seletivamente neutras pode ser vantajosa para o vírus contribuindo para a diversidade genética geral e, portanto, permitindo mais rápida adaptação à introdução de novas drogas para a terapia antiviral.

A fim de examinar se qualquer um dos quatro doentes sem tratamento prévio possuía mutações preexistentes anteriormente associadas com a resistência aos inibidores da protease, 16 sítios na região NS3/4a foram examinados. Além disso, foram analisados 12 sítios na região NS5A associadas com resistência a inibidores NS5A e 13 na região NS5B associada com a resistência a inibidores da polimerase. Um paciente mostrou uma mutação de

resistência preexistente na região NS5B (V499A) na frequência de 98,7%. Mutações de alta frequência no códon V499A (> 70%) foram relatadas em pacientes infectados com HCV genótipo 1, mas só foram associadas a mudanças menores na potência da droga. Outros dois pacientes mostraram mutações associadas com resistência à drogas: na região NS5A (Q30R) e na região NS3/4A (I170V); nas frequências de 2,5% e 1%, respectivamente. Estas duas últimas variantes, presentes em frequência muito baixa, seriam provavelmente perdidas pelo sequenciamento tradicional pelo método de Sanger, que de modo geral não detecta mutações cuja frequência seja inferior a 20%.

Estudos preliminares de variantes de resistência a drogas presentes em baixa frequência são limitados. Entretanto, sugerem que as mutações de resistência à protease presentes em menos de 1% das quasiespécies virais em indivíduos sem tratamento prévio podem emergir como mutações dominantes poucos dias após o início do tratamento. Levando eventualmente à falha do tratamento, bem como ao desenvolvimento de resistência cruzada a compostos relacionados. Talvez até 5% de cepas de HCV genótipo 1a já possuam os clones resistentes a drogas como predominantes e nossa técnica permite a identificação de cepas que têm linhagens preexistentes associadas a resistência a drogas presentes entre 1 e 30% da população viral.

Conclusão

Neste estudo, descrevemos o uso de um método para sequenciar o genoma completo do vírus HCV-1a com a capacidade de facilmente identificar e quantificar as variantes virais. Permitindo assim uma avaliação sem precedentes da diversidade viral do HCV que não só permite a detecção de mutações previamente associadas com a resistência ao tratamento, bem como o estudo de outras mutações potencialmente relacionadas com a evolução da doença ou a avaliação de efeitos potenciais de tais mutações em outras regiões do genoma. E, ainda, a identificação de novos sítios associados à resistência ao tratamento.

O uso dos novos medicamentos para o tratamento da hepatite C foi aprovado em 2011 no Brasil e em muitos outros países. Entretanto, a importância do uso de testes para a detecção de mutações de resistência aos antivirais para o tratamento da hepatite C ainda permanece em aberto. O aumento do uso do tratamento com inibidores da protease e a introdução de inibidores de NS5A e NS5B exigirá que os laboratórios sejam capazes de monitorar estas resistências em nosso País e esta metodologia é extremamente útil para este fim.

AGRADECIMENTOS

A Roche agradece à Dra. Mônica Viviana Alvarado-Mora e ao Dr. João Renato Rebello Pinho pelo presente texto escrito exclusivamente para a **Roche news**. Este texto se baseia no artigo científico *"Analysis of Hepatitis C Virus Intra-host Diversity across the Coding Region by Ultradeep Pyrosequencing"*, publicado recentemente no periódico *Journal of Virology*, por Michael Lauck¹, Mônica V. Alvarado-Mora², Ericka A. Becker¹, Dipankar Bhattacharya⁴, Rob Striker^{3,4}, Austin L. Hughes⁵, Flair J. Carrilho², David H. O'Connor¹, João R. Rebello Pinho².

1. Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Wisconsin

2. Laboratory of Tropical Gastroenterology and Hepatology, São Paulo Institute of Tropical Medicine and Department of Gastroenterology, School of Medicine, University of São Paulo

3. W. S. Middleton Memorial Veteran's Association Hospital, Madison (WI),

4. Departments of Medicine and Medical Microbiology & Immunology, University of Wisconsin of America.

5. Department of Biological Sciences, University of South Carolina.

BIBLIOGRAFIA

1. Bae, A., S. C. Sun, X. Qi, X. Chen, K. Ku, A. Worth, K. A. Wong, J. Harris, M. D. Miller, and H. Mo. 2010. Susceptibility of treatment-naïve hepatitis C virus (HCV) clinical isolates to HCV protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 54:5288-5297. / 2. Bartenschlager, R., and V. Lohmann. 2000. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 81:1631-1648. / 3. Bartels, D. J., Y. Zhou, E. Z. Zhang, M. Marcial, R. A. Byrn, T. Pfeiffer, A. M. Tigges, B. S. Adiwijaya, C. Lin, A. D. Kwong, and T. L. Kieffer. 2008. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J Infect Dis* 198:800-807. / 4. Bimber, B. N., B. J. Burwitz, S. O'Connor, A. Detmer, E. Gostick, S. M. Lank, D. A. Price, A. Hughes, and D. O'Connor. 2009. Ultradeep pyrosequencing detects complex patterns of CD8+ T-lymphocyte escape in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Virol* 83:8247-8253. / 5. Bimber, B. N., D. M. Dudley, M. Lauck, E. A. Becker, E. N. Chin, S. M. Lank, H. L. Grunenwald, N. C. Caruccio, M. Maffitt, N. A. Wilson, J. S. Reed, J. M. Sosman, L. F. Tarosso, S. Sanabani, E. G. Kallas, A. L. Hughes, and D. H. O'Connor. 2010. Whole-genome characterization of human and simian immunodeficiency virus intrahost diversity by ultradeep pyrosequencing. *J Virol* 84:12087-12092. / 6. Butt, A. A., and F. Kanwal. 2011. Boceprevir and Telaprevir in the Management of Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. [Epub ahead of print]. / 7. Coelmont, L., X. Hanouille, U. Chatterji, C. Berger, J. Snoeck, M. Bobardt, P. Lim, I. Vliegen, J. Paeshuyse, G. Vuagniaux, A. M. Vandamme, R. Bartenschlager, P. Gallay, G. Lippens, and J. Neyts. 2010. DEB025 (Alisporivir) inhibits hepatitis C virus replication by preventing a cyclophilin A induced cis-trans isomerisation in domain II of NS5A. *PLoS One* 5:e13687. / 8. Farci, P., H. J. Alter, D. Wong, R. H. Miller, J. W. Shih, B. Jett, and R. H. Purcell. 1991. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 325:98-104. / 9. Figlerowicz M., P. Jackowiak, P. Formancowicz, P. Kedziora, M. Alejska, N. Malinowska, J. Blazewicz, M. Figlerowicz. 2010. Hepatitis C virus quasispecies in chronically infected children subjected to interferon ribavirin therapy. *Arch Virol* 12:1977-87. / 10. Fridell, R. A., D. Qiu, L. Valera, C. Wang, R. E. Rose, and M. Gao. 2011. Distinct functions of NS5A in hepatitis C virus RNA replication uncovered by studies with the NS5A inhibitor BMS-790052. *J Virol* 85:7312-7320. / 11. Garson, J. A., R. S. Tedder, M. Briggs, P. Tuke, J. A. Glazebrook, A. Trute, D. Parker, J. A. Barbara, M. Contreras, and S. Aloysius. 1990. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 335:1419-1422. / 12. Gaudieri, S., A. Rauch, K. Pfafferoth, E. Barnes, W. Cheng, G. McCaughan, N. Shackel, G. P. Jeffrey, L. Mollison, R. Baker, H. Furrer, H. F. Gunthard, E. Freitas, I. Humphreys, P. Klenerman, S. Mallal, I. James, S. Roberts, D. Nolan, and M. Lucas. 2009. Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: relevance to new antiviral therapy. *Hepatology* 49:1069-1082. / 13. Halfon, P., and S. Locarnini. 2011. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 55:192-206. / 14. Hiraga, N., M. Imamura, H. Abe, C. N. Hayes, T. Kono, M. Onishi, M. Tsuge, S. Takahashi, H. Ochi, E. Iwao, N. Kamiya, I. Yamada, C. Tateno, K. Yoshizato, H. Matsui, A. Kanai, T. Inaba, S. Tanaka, and K. Chayama. 2011. Rapid emergence of telaprevir resistant hepatitis C virus strain from wildtype clone in vivo. *Hepatology* / 15. Ji, J. P., and L. A. Loeb. 1992. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase copying RNA in vitro. *Biochemistry* 31:954-958. / 16. Kukolj, G., G. A. McGibbon, G. McKercher, M. Marquis, S. Lefebvre, L. Thauvette, J. Gauthier, S. Goulet, M. A. Poupart, and P. L. Beaulieu. 2005. Binding site characterization and resistance to a class of non-429 nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase. *J Biol Chem* 280:39260-39267. / 17. Kuntzen, T., J. Timm, A. Berical, N. Lennon, A. M. Berlin, S. K. Young, B. Lee, D. Heckerman, J. Carlson, L. L. Reyor, M. Kleyman, C. M. McMahon, C. Birch, J. Schulze Zur Wiesch, T. Ledlie, M. Koehrsen, C. Kodira, A. D. Roberts, G. M. Lauer, H. R. Rosen, F. Bihl, A. Cerny, U. Spengler, Z. Liu, A. Y. Kim, Y. Xing, A. Schneidewind, M. A. Madey, J. F. Fleckenstein, V. M. Park, J. E. Galagan, C. Nusbaum, B. D. Walker, G. V. Lake-Bakaar, E. S. Daar, I. M. Jacobson, E. D. Gomperts, B. R. Edlin, S. M. Donfield, R. T. Chung, A. H. Talal, T. Marion, B. W. Birren, M. R. Henn, and T. M. Allen. 2008. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 48:1769-1778. / 18. Kurosaki M., N. Enomoto, F. Marumo, C. Sato. 1993. Rapid sequence variation of the hypervariable region of hepatitis C virus during the course of chronic infection. *Hepatology* 6:1293-9. / 19. Lavanchy, D. 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17:107-115. / 20. Li, H., A. L. Hughes, N. Bano, S. McArdle, S. Livingston, H. Deubner, B. J. McMahon, L. Townshend-Bulson, R. McMahan, H. R. Rosen, and D. R. Gretch. 2011. Genetic diversity of near genome-wide hepatitis C virus sequences during chronic infection: evidence for protein structural conservation over time. *PLoS One* 6:e19562. / 21. Martell, M., J. I. Esteban, J. Quer, J. Genesca, A. Weiner, R. Esteban, J. Guardia, and J. Gomez. 1992. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 66:3225-3229. / 22. Pawlotsky, J. M. 2006. Hepatitis C virus population dynamics during infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 299:261-284. / 23. Pickett, B. E., R. Striker, and E. J. Lefkowitz. 2011. Evidence for separation of HCV subtype 1a into two distinct clades. *J Viral Hepat* 18:608-618. / 24. Qiu, P., V. Sanfiorenzo, S. Curry, Z. Guo, S. Liu, A. Skelton, E. Xia, C. Cullen, R. Ralston, J. Greene, and X. Tong. 2009. Identification of HCV protease inhibitor resistance mutations by selection pressure-based method. *Nucleic Acids Res* 37:e74. / 25. Rong, L., H. Dahari, R. M. Ribeiro, and A. S. Perelson. 2010. Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus. *Sci Transl Med* 2:30ra32. / 26. Schlutler, J. 2011. Therapeutics: new drugs hit the target. *Nature* 474:S5-7. / 27. Simen, B. B., J. F. Simons, K. H. Hullsiek, R. M. Novak, R. D. Macarthur, J. D. Baxter, C. Huang, C. Lubeski, G. S. Turenchalk, M. S. Braverman, B. Desany, J. M. Rothberg, M. Egholm, and M. J. Zozal. 2009. Low483 abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis* 199:693-701. / 28. Soriano, V., E. Vispo, E. Poveda, P. Labarga, L. Martin-Carbonero, J. V. Fernandez-Montero, and P. Barreiro. 2011. Directly acting antivirals against hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother* 66:1673-1686. / 29. Susser, S., C. Welsch, Y. Wang, M. Zettler, F. S. Domingues, U. Karey, E. Hughes, R. Ralston, X. Tong, E. Herrmann, S. Zeuzem, and C. Sarrazin. 2009. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 50:1709-1718. / 30. Suzuki, T., H. Aizaki, K. Murakami, I. Shoji, and T. Wakita. 2007. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 42:411-423. / 31. Trevino, A., C. de Mendoza, P. Parra, C. Rodriguez, A. Madejon, Z. Plaza, J. del Romero, E. Poveda, and V. Soriano. 2011. Natural polymorphisms associated with resistance to new antivirals against HCV in newly diagnosed HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 16:413-416. / 32. Verbinnen, T., H. Van Marck, I. Vandenbroucke, L. Vjgen, M. Claes, T. I. Lin, K. Simmen, J. Neyts, G. Fanning, and O. Lenz. 2010. Tracking the evolution of multiple in vitro hepatitis C virus replication variants under protease inhibitor selection pressure by 454 deep sequencing. *J Virol* 84:11124-11133. / 33. Vierling, J.M., Kwo, P.Y., Lawitz, E., McCone, J., Schiff, E.R., Pound, D., Davis, M.N., Galati, J.S., Gordon, S.C., Ravendhran, N., Rossaro, L., Anderson, F.H., Jacobson, I.M., Ruben, R., Pedicone, L.D., Eirum Chaudhri, E., Xiao Tong, X., Qiu, P., Barnard, R.J.O., Brass, C.A., Albrecht, J.K., Mendez, P., and Ralston, R. Frequencies of resistance-associated amino acid variants following combination treatment with boceprevir plus PEGINTRON (Peginterferon Alfa-2b)/ ribavirin in patients with chronic hepatitis C, genotype 1 (G1) [Abstract]. *Hepatology* 2010; 52: 702A. / 34. Wang, G. P., S. A. Sherrill-Mix, K. M. Chang, C. Quince, and F. D. Bushman. 2010. Hepatitis C virus transmission bottlenecks analyzed by deep sequencing. *J Virol* 84:6218-6228. / 35. Welch, J. S., and D. C. Link. 2011. Genomics of AML: Clinical Applications of Next-Generation Sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:30-35. / 36. Zwickl, D.J. 2006. Genetic algorithm approaches for the phylogenetic analysis of large biological sequence datasets under the maximum likelihood criterion: The University of Texas at Austin.



Maria Helena Magarinos Torres com os 3 filhos, Antonio Eugenio, Paulo Leonel e Helio Magarinos Torres Filho



Fachada do novo centro médico na região do ABC

Richet festeja seus 65 anos

■ No dia 2 de março, a família Magarinos Torres festejou os 65 anos do Laboratório Richet comemorado neste ano. Com cerca de 400 convidados entre médicos e profissionais da área da saúde, o evento aconteceu no Palácio do Itamaraty, no Rio de Janeiro (RJ). O Laboratório Richet é um centro de análises e pesquisas moderno, que conta com equipamentos, informática e tecnologia de última geração. Atua como referência em Medicina Diagnóstica nas áreas ambulatorial, hospitalar, industrial, farmacêutica e desenvolvimento de estudos clínicos.

O laboratório é o único certificado no estado do Rio de Janeiro pelo Colégio Americano de Patologia, que credita os melhores do mundo. Por conta disso, um exame realizado no Richet é aceito em qualquer clínica ou hospital dos Estados Unidos.

Fundado pelo médico patologista Helio Magarinos Torres, o laboratório foi herdado por sua mulher, Maria Helena, ainda com três filhos adolescentes. Ela deu se-

quência aos negócios da família e orientou os filhos – Paulo Leonel, Antonio Eugenio e o então presidente da Sociedade de Patologia Clínica, regional do Rio de Janeiro, Helio Magarinos Torres Filho – para que, a exemplo do pai, se formassem médicos.

Só no ano passado, o Laboratório Richet cresceu 53%. A quantidade de atendimentos diários é limitada por opção, a fim de se priorizar a qualidade e a avaliação médica individual do paciente.

O nome do laboratório presta uma homenagem ao professor da Faculdade de Medicina de Paris e membro da Academia de Ciências de Paris, Charles Robert Richet (1850-1935). Ele recebeu o prêmio Nobel de Medicina em 1913. Suas contribuições para a Medicina são extensas, o que inclui cerca de 740 trabalhos científicos publicados, estudos sobre as funções gástricas, respostas do sistema imune e algumas das funções cerebrais

Grupo Ana Rosa inaugura novo centro médico

■ Mais um centro médico do Grupo Ana Rosa foi inaugurado em março na região do grande ABC. A partir da nova unidade, os serviços prestados nos centros clínicos: Instituto de Ultrassonografia do ABC (Unidade Dom Pedro II) e Centro Médico Ana Rosa (unidade Padre Anchieta) passarão a ser realizados na Rua Catequese, nº 433, no Bairro Jardim, em Santo André (SP).

Hoje, o grupo conta com uma equipe médica de 150 profissionais de diferentes especialidades e mais 300 funcionários. Atendendo em média 50 mil pacientes por mês, entre consultas e exames, o grupo investe em novas tecnologias, modernos aparelhos e na qualidade do atendimento. Para se tornar um referencial no segmento, o Grupo tem investido em equipamentos de última geração, como o **cobas® 6000**.

Foto: Alexandre Lico

Foto: Divulgação Roche

Foto: Divulgação Roche



Nova unidade do laboratório SalomãoZoppi Diagnósticos, no bairro do Morumbi, em São Paulo



Palestrantes, sócios do Laboratório Qualitá e equipe Roche no evento de inauguração

SalomãoZoppi Diagnósticos tem nova unidade

■ Inaugurada em 15 de fevereiro, a mais nova unidade de medicina diagnóstica do laboratório SalomãoZoppi Diagnósticos (SZD) está situada na região sul de São Paulo: a Unidade Portal do Morumbi. Serão realizados exames nas áreas de Análises Clínicas, Anatomia Patológica, Cardiologia, Centro de Mama, Centro Diagnóstico Molecular, Citopatologia, Densitometria Óssea, Genitoscopia, Medicina Fetal, Patologia Molecular, Raios X Digital e Ultrassonografia.

Segundo os médicos Paulo Zoppi e Luís Salomão, fundadores do laboratório, a unidade irá promover um atendimento de elevado padrão para a região, respondendo a uma demanda identificada. Também pela iniciativa, serão contratados mais 60 colaboradores, o que permitirá realizar cerca de cinco milhões de exames até o final de 2012, de acordo com a empresa.

Gestão em Laboratórios Clínicos

■ Profissionais ligados à gestão de laboratórios clínicos se voltarão para o 6º Congresso Brasileiro de Gestão em Laboratórios Clínicos, que acontece no dia 24 de maio, no Centro de Convenções Expo Center Norte, em São Paulo.

O evento abordará assuntos relacionados à situação atual do mercado, planos de inovação, a competitividade e os novos modelos de negócio no setor. Entre eles está a mesa-redonda “Inovação, competitividade e novos modelos de negócios”, com a participação da médica patologista clínica e sanitária, Regina Cássia Simões Salles, coordenadora do Laboratório Municipal de Patologia Clínica de Campinas; Luís Salomão, sócio proprietário do SalomãoZoppi Diagnósticos; Roberto Meirelles, presidente executivo do Instituto Hermes Pardini e Sílvio Foletto, diretor da Central Sorológica de Vitória (ES).

Parceria Roche Diagnóstica e Laboratório Qualitá

■ Atentos às necessidades dos bancos de sangue do estado do Rio Grande do Sul, a Roche Diagnóstica, em parceria com o Laboratório Qualitá e o Banco de Sangue Hemovida do Hospital Regina, em Novo Hamburgo (RS) implantaram a plataforma **cobas® s 201**, que auxilia na realização de testes de biologia molecular para triagem de HIV, HCV e HBV (NAT), em bolsas de sangue.

Esta metodologia possibilita o aumento da segurança transfusional, com a diminuição da janela imunológica. O serviço deve ser o primeiro a ser implantado na região Sul do Brasil, o que torna o Laboratório Qualitá pioneiro nesta tecnologia de ponta, até então em funcionamento apenas nos Hospitais Albert Einstein e Sírio-Libanês, na cidade de São Paulo (SP).



Loraine Veiga e Fabiano Silva, executivos de contas da Roche em evento

Roche participa de Simpósio no HIAE

■ Nos dias 23 e 24 de março a Roche participou da 20ª edição do Simpósio Internacional de Hematologia e Hemoterapia promovido pelo Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo. O evento é realizado pelo Departamento de Hematologia e Hemoterapia do hospital e reuniu 400 participantes entre médicos hematologistas, hemoterapeutas, enfermeiros e outros profissionais que atuam em banco de sangue. Pelo 5º ano consecutivo, a Roche marca presença no evento, pois acredita na importância da atualização científica para os profissionais da área.

Fórum Internacional de Sepse

■ Entre os dias 12 e 13 de abril a Roche Diagnóstica participou do IX Fórum Internacional de Sepse, evento médico realizado na cidade de São Paulo (SP). Durante o encontro ocorreu a exposição de sistemas e soluções para o cuidado crítico do paciente a beira do leito. E como forma de contribuição científica, no dia 13 foi promovido um Simpósio sobre Novos Biomarcadores em Sepse com o gerente de produto internacional da Roche, Dr. Charles Cant. Para mais informações visite o site: www.forumseps.com.br.

Programa de Educação Médica

■ Os Programas de Educação Médica da Roche, organizados e divulgados pela empresa junto a um centro de referência de uma região visam divulgar temas atuais relacionados aos testes biomarcadores de valor médico. O primeiro evento do ano ocorreu no dia 30 de março, no Anfiteatro do Hospital de Base de José do Rio Preto e teve o apoio da Dra. Maria Gabriela de Lucca Oliveira, coordenadora do Laboratório Central da instituição. Com o tema 'Rastreamento e Diagnóstico Precoce da Pré-eclâmpsia', a palestra foi ministrada pelo Dr. Leandro Gustavo de Oliveira e contou com a presença de 53 ginecologistas.

Dosagem de Procalcitonina Roche no HCor

■ A rotina para a avaliação dos níveis de Procalcitonina utilizando o Kit Elecsys da Roche foi implementada no laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Coração, em dezembro de 2011. Desde então, segundo a Dra. Marinez Farana Matos, este teste, em conjunto com os demais dados clínicos do paciente, tem sido utilizado como um importante marcador laboratorial no diagnóstico e monitoração da Sepse.



CANAIS DE COMUNICAÇÃO

CARD: 0800 77 20 295
Customer Service: 0800 77 28 868
Accu-check Responde: 0800 77 20 126

EXPEDIENTE

Roche News é uma publicação bimestral da Roche Diagnóstica Brasil.
Av. Eng. Billings, 1729. CEP: 05321-900 São Paulo-SP
Fone: (11) 3719-7881 Fax: (11) 3719-9492

Fotografia:

Thiago Teixeira
Conselho editorial: Angelita Muras, Claudia Scordamaglia, Elisenda Grino, Ingrid Furlan, Leonardo Baraldi, Letícia Borges, Luciana Regattieri, Márcia Viotti, Rafael Souza, Sandra Andreo e Wilson Tortorelli

RS PRESS

Jornalista Responsável: Roberto Souza (MTB: 11.408) | **Editor-chefe:** Fábio Berklián **Editor-assistente:** Rodrigo Moraes | **Editor de Arte:** Leonardo Fial

Reportagem:

Marina Panham, Rosângela Silva e Tatiana Piva | **Diagramação:** Leonardo Fial, Luiz Fernando Almeida, Felipe Santiago



Atualmente a Roche
emprega mais de 80 mil
pessoas e oferece seus
produtos em mais de
150 países

Fonte: www.roche.com/about_roche/at_a_glance/company_portrait.htm



Inovando em saúde