



MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI

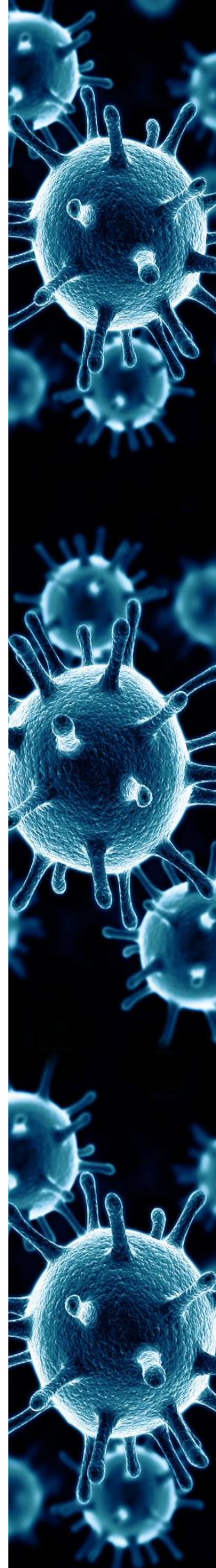
**Autores: Tatiana Carestiato
Irene von der Weid**

Colaboradora: Cristina d'Urso de Souza Mendes

Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte

Equipe Observatório COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiato



REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI

1. INTRODUÇÃO - REMDESIVIR

O Remdesivir vem sendo apresentado como um dos principais fármacos em estudo para o tratamento da infecção causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, que vem causando uma das maiores pandemias da história, e cujo tratamento ainda permanece um desafio para a comunidade científica mundial.

Este estudo tem como objetivo apresentar o mecanismo de ação e um resumo dos estudos e ensaios clínicos que vem sendo desenvolvidos com este fármaco mundialmente, além de indicar os pedidos de patente relacionados ao Remdesivir que estão depositados no INPI, e são, portanto, objeto de proteção industrial no país.

O Remdesivir (GS-5734) é um pró-fármaco que apresenta ação antiviral de amplo espectro com atividade potente *in vitro* contra um painel diverso de vírus de RNA, como o vírus Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV [1].

O agente foi descoberto em meio a um processo de triagem de agentes anti-microbianos com atividade contra vírus de RNA, como os vírus das famílias *Coronaviridae* e *Flaviviridae*. A pesquisa e o desenvolvimento do agente mostraram-se promissores durante o auge do surto do vírus Ebola devido à sua seletividade de EC50 contra este vírus. A atividade *in vitro* do Remdesivir mostra-se potente contra vários Coronavírus (CoVs), incluindo SARS-CoV-2 com valores de EC50 e EC90 de 0,77 μ M e 1,76 μ M, respectivamente. Em modelos de infecção pulmonar de murinos com MERS-CoV, o Remdesivir preveniu a hemorragia pulmonar e reduziu os títulos virais do pulmão mais do que outros agentes com os quais foi comparado [2].

Tendo em vista os dados disponíveis, o Remdesivir é um composto potencialmente promissor para o tratamento da infecção causada por SARS-CoV-2, possuindo ensaios clínicos em Fase III para o tratamento da COVID-19 em adultos [1, 2, 3].

2. QUÍMICA DO REMDESIVIR

O Remdesivir (GS-5734) é um éster carboxílico (C₂₇H₃₅N₆O₈P), com uma massa molecular de 602,6, resultante da condensação formal do grupo carbóxi de N - [(S) - {{{(2R, 3S, 4R, 5R) -5- (4-aminopirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-7-il)-5-ciano-3,4-di-hidroxitetrahydro-furan-2-il] metoxi} (fenoxi) fosforil] -L-alanina com o grupo hidróxi de 2-etilbutan-1-ol [1].

A estrutura química do Remdesivir, 2-etil-butil (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R) -5-(4-aminopirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-di-hidroxi-oxolan-2-il] metoxifenoxi- fosforil] amino] propanoato pode ser observada na Figura 1.

O Remdesivir pode ser efetivamente metabolizado em nucleosídeo trifosfato ativo em várias linhas celulares humanas [4].

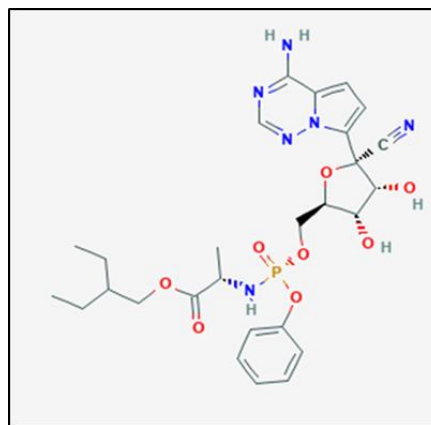


Figura 1 – Fórmula química estrutural da molécula do Remdesivir (GS-5734) [1].

3. MECANISMO DE AÇÃO DO REMDESIVIR CONTRA O SARS-CoV-2

3.1. Processo de invasão do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro

Semelhante ao SARS-CoV, o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S na superfície do SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE2 na superfície da célula para facilitar a entrada do vírus na célula hospedeira. O vírus então expõe seu RNA, traduz sua RNA polimerase e forma um complexo de RNA polimerase-transcriptase, tal como ilustrado na Figura 2. Através da transcrição e replicação, o complexo de RNA forma filamentos negativos de RNA que serão traduzidos posteriormente gerando as proteínas estruturais do vírus [4].

Em seguida, as proteínas estruturais e o RNA no citoplasma se agrupam em novas partículas virais, que são liberadas das células infectadas através do mecanismo de exocitose para infectar outras células. Cada célula infectada produz milhares de novas partículas virais que se espalham para os brônquios, chegando aos alvéolos e órgãos extrapulmonares, causando pneumonia e infecções de outros órgãos [4].

Uma vez que o receptor ACE2 não é expresso apenas nos órgãos respiratórios, existindo relatos de que o número de receptores ACE2 expressos no trato gastrointestinal, rins, e testículos é quase 100 vezes maior do que no pulmão, sugere-se que esses tecidos também podem ser alvo da invasão da SARS-CoV-2. Isso pode explicar por que alguns pacientes com COVID-19 desenvolveram clinicamente outras lesões, além das lesões do sistema respiratório [4].

Além disso, estudos demonstraram a detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 nas fezes de alguns pacientes, indicando que pode haver vírus vivo nas fezes e o sistema digestivo pode ser uma rota potencial para transmissão do COVID-19 [4].

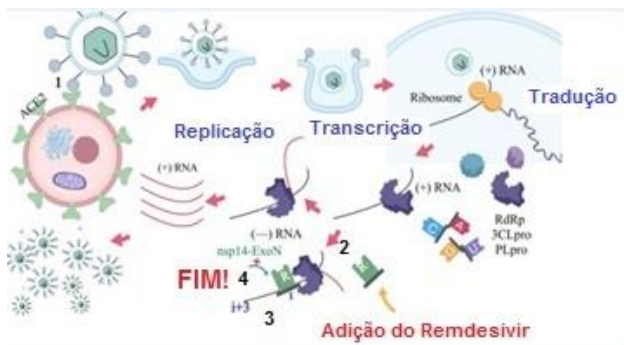


Figura 2 – Processo de replicação do SARS-CoV-2 e mecanismo de ação do Remdesivir [4].

3.2. Ação do Remdesivir contra o SARS-CoV-2

O Remdesivir (GS-5734) é um pró-fármaco do análogo da adenosina parental, GS-441524 (Figura 3 A), que é metabolizado em um de nucleosídeo trifosfato ativo (NTP) pelo hospedeiro (Figura 3 B) [3].

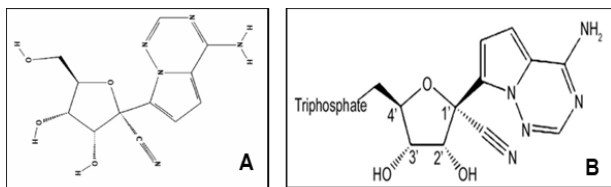


Figura 3 – Fórmula química estrutural da molécula do Remdesivir (GS-5734) (A) e do GS-441524, nucleosídeo trifosfato metabólito do Remdesivir (B) [3].

Como análogo de nucleosídeo, o Remdesivir atua como um inibidor de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), visando interromper o processo de replicação do genoma viral. O RdRp é o complexo proteico usado pelos Coronavirus para replicar seus genomas baseados em RNA. Depois que o hospedeiro metaboliza o Remdesivir em NTP ativo, o metabólito compete com a adenosina trifosfato (ATP; o nucleotídeo natural normalmente usado neste processo) pela incorporação na cadeia de RNA nascente, tal como apresentado na Figura 2 (passos 2, 3 e 4) [3, 4].

A incorporação deste substituto na nova cadeia resulta na terminação prematura da síntese de RNA, interrompendo o crescimento da cadeia de RNA após a adição de mais alguns nucleotídeos. Embora os Coronavirus tenham um processo de revisão da síntese de RNA capaz de detectar e remover outros análogos de nucleosídeos, tornando-os resistentes a muitos desses medicamentos, o Remdesivir parece escapar dessa atividade, mantendo assim a atividade antiviral do fármaco [3].

Algumas evidências sugerem ainda que o Remdesivir poderia ter um mecanismo de ação adicional que ainda não foi descrito, o que, se verdadeiro, poderia permitir que a atividade antiviral parcial continuasse apesar das mutações virais que aumentam a fidelidade de replicação [3].

4. ESTUDOS SOBRE O REMDESIVIR NO TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS

4.1. Estudos computacionais de acoplamento celular

Diversos estudos estão sendo realizados utilizando *softwares* de acoplamento celular, a fim de testar e sugerir o reposicionamento de fármacos, atualmente no mercado ou em ensaios clínicos, para inibir ou interromper imediatamente a infecção causada pelo novo COVID-19.

Elfiky [5] utilizou o *software* AutoDock Vina em experimentos de encaixe (com o modelo da RdRp do SARS-CoV-2 otimizado como alvo de encaixe), modelou e validou a RdRp do novo Coronavirus e depois direcionou para o uso de diferentes fármacos anti-polimerase que encontram-se atualmente no mercado e que foram aprovados como antivirais [5]. Os resultados obtidos apontaram o Remdesivir como um medicamento potente contra a SARS-CoV-2, uma vez que sua molécula se liga firmemente à RdRp do vírus, com energia de ligação (-7,6 kcal/mol) comparável a dos nucleotídeos nativos [5].

Beck e colaboradores [6] utilizaram um modelo de interação droga-alvo baseado em aprendizado profundo, chamado Molecule Transformer-Drug Target Interaction (MT-DTI), para identificar fármacos comercialmente disponíveis que poderiam atuar nas proteínas virais do SARS-CoV-2. Por meio do escore de afinidade foram avaliados 3410 medicamentos aprovados pela FDA. O resultado mostrou que o Atazanavir é o composto químico com melhor desempenho, mostrando uma potência inibidora com K_d de 94,94 nM contra a proteinase do tipo SARS-CoV-2 3C, seguido do Remdesivir (113,13 nM) [6].

Um estudo de modelagem de homologia estrutural foi utilizado por Hall e High-Feng [7] para determinar a estrutura da glicoproteína de superfície do COVID-19 de Wuhan (ID da sequência: YP_009724390.1) usando o ModBase e o MODELLER. Segundo o trabalho, foram encontrados vários resultados interessantes sobre os medicamentos capazes de acoplar com a proteinase principal do vírus, 3CLPRO, dentre os quais se destaca o Remdesivir [7].

Segundo Shannon e colaboradores [8], os Coronavirus se destacam como um caso particularmente desafiador para o design de medicamentos de análogos de nucleosídeos (NAs) devido à presença de um domínio de exonuclease (ExoN) capaz de extrair NAs incorporados (mecanismo de revisão da síntese de RNA) e, assim, fornecer resistência a muitos desses antivirais disponíveis. Os pesquisadores mapearam o GS-441524 (o metabólito ativo do Remdesivir), um candidato promissor de NA. Curiosamente, os autores descobriram que o GS-441524 se liga a ambos os sítios ativos da enzima de uma maneira consistente, o que pode ser responsável pelo aumento do efeito antiviral do Remdesivir em comparação com outros análogos disponíveis.

4.2 Estudos “in vitro”

Em 2016, foi relatado que o Remdesivir (GS-5734) era ativo contra o vírus Ebola em vários tipos de células humanas, incluindo macrófagos primários e células endoteliais humanas, com valores baixos de EC50 (concentração necessária para produzir 50% da resposta máxima) de 0,06 a 0,14 μM . Além disso, foi relatado que o Remdesivir exibe atividade antiviral *in vitro* contra o vírus de Marburg, e contra vírus das famílias *Paramyxoviridae* (como vírus da parainfluenza tipo 3, vírus Nipah, vírus Hendra e vírus do sarampo e caxumba) e *Pneumoviridae* (como vírus sincicial respiratório) [4].

Em cultura de células epiteliais primárias das vias aéreas humanas (modelo *in vitro* biologicamente relevante de infecção pulmonar), o Remdesivir demonstrou inibir a replicação de SARS-CoV (IC50 = 0,069 μM) e MERS-CoV (IC50 = 0,074 μM) [4].

Estudos de Wang e colaboradores [9] demonstraram que a concentração efetiva-90 (EC90) do Remdesivir contra SARS-CoV-2 em cultura de células Vero-E6 é de 1,76 μM , sugerindo que essa mesma concentração poderia ser alcançada em humanos sem dificuldade. Os dados preliminares sugerem ainda que o Remdesivir também inibe a infecção por COVID-19 de maneira eficiente em uma linhagem celular humana.

Outros estudos também demonstraram como o Remdesivir inibe eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 em culturas de células (células HuH-7 de câncer de fígado humano). O Remdesivir demonstrou ainda capacidade de inibir *in vitro* a replicação de um beta-coronavírus animal (vírus da hepatite de camundongo) interferindo na atividade da RpRd do vírus, apesar da presença da exoribonuclease; enzima viral (nsp14, ExonN) responsável por clivar o antiviral e determinar a diminuição da sensibilidade ou resistência a ele [10].

Choy e colaboradores [11] avaliaram o efeito antiviral *in vitro* do Remdesivir e da Emetina contra o vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6 e foi observada a concentração efetiva estimada de 50% em concentrações 23,15 μM e 0,46 μM , respectivamente. Também foi observada sinergia entre Remdesivir e Emetina, onde a combinação de Remdesivir a 6,25 μM com a Emetina a 0,195 μM atingiu inibição de 64,9% na multiplicação viral. Segundo os autores, a terapia combinada pode ajudar a reduzir a concentração efetiva de compostos abaixo das concentrações plasmáticas terapêuticas e proporcionar melhores benefícios clínicos.

A fim de fornecer uma melhor compreensão do amplo espectro de atividades antivirais e do mecanismo de ação subjacente do Remdesivir, Gordon e colaboradores [12] avaliaram a bioquímica do composto. Os dados bioquímicos corroboram os dados anteriores de que a RNA polimerase é realmente o alvo do fármaco. O metabólito do Remdesivir é utilizado como substrato e compete com o seu homólogo natural ATP. Neste caso, observou-se que a incorporação do análogo de nucleotídeo é muito eficiente. Segundo os autores, os resultados ajudam a explicar a alta potência do Remdesivir contra vírus de RNA em ensaios utilizando culturas celulares.

Sheahan e colaboradores [14] demonstraram que o Remdesivir e o Interferon-beta têm atividade antiviral superior à combinação Lopinavir/ Ritonavir em ensaios *in vitro*.

4.3. Estudos “in vivo”

Estudos em camundongos infectados com vírus SARS-CoV modificado geneticamente para apresentar resistência ao Remdesivir demonstraram que o vírus mutante (Remdesivir-resistente) era menos infeccioso, levando a uma menor perda de peso nos camundongos e menor carga viral nos pulmões após 4 dias de infecção quando comparados aos controles. O estudo indica que a resistência ao Remdesivir acarreta também em uma diminuição da patogenicidade do vírus, o que sugere que existam barreiras genéticas que inibem o desenvolvimento de resistência ao medicamento pelo SARS-CoV [15].

Sheahan e colaboradores [14] realizaram um estudo comparando a eficácia terapêutica do Remdesivir e da combinação Lopinavir/ Ritonavir e Interferon-beta contra MERS-CoV. Foi observado que em camundongos, o Remdesivir profilático e terapêutico melhora a função pulmonar e reduz as cargas virais pulmonares e a patologia pulmonar grave. Segundo os autores, estas são evidências *in vivo* do potencial do Remdesivir para tratar infecções por MERS-CoV.

Um outro estudo avaliou a eficácia do Remdesivir sobre os sinais clínicos da infecção por MERS-CoV em 18 macacos rhesus que foram aleatoriamente separados em três grupos de seis animais (grupo controle, grupo tratado 12 horas após a inoculação com MERS-CoV e outro grupo tratado profilaticamente 24h antes da inoculação com MERS-CoV). O tratamento (5 mg/kg de Remdesivir) foi continuado uma vez ao dia até 6 dias após a inoculação (dpi), quando os animais foram sacrificados e necropsiados. O estudo verificou que, após o 6° dia de tratamento, houve estatisticamente menos infiltração nos pulmões dos animais tratados profilaticamente e terapêuticamente com Remdesivir em comparação aos animais controle [16, 17]. Além disso, as cargas virais foram significativamente menores na traquéia, brônquios, amígdalas e linfonodos mediastinais de animais tratados profilaticamente e terapêuticamente com Remdesivir do que nos animais controle. Ademais, o tratamento profilático com Remdesivir iniciado 24 horas antes da inoculação impediu completamente as manifestações clínicas induzidas por MERS-CoV, inibiu fortemente a replicação de MERS-CoV nos tecidos respiratórios e impediu a formação de lesões pulmonares [16, 17].

5. ENSAIOS CLÍNICOS

A segurança e a farmacocinética do Remdesivir foram avaliadas em ensaios clínicos de fase 1 de dose única e múltipla. As infusões intravenosas entre 3 mg e 225 mg foram bem toleradas, sem qualquer evidência de toxicidade hepática ou renal. O Remdesivir demonstrou farmacocinética linear dentro deste intervalo de doses e uma meia-vida intracelular superior a 35 horas. Após administrações de doses múltiplas, ocorreram elevações reversíveis nos níveis

de aspartato aminotransferase e alanina transaminase. A dose atual sob investigação é uma dose única de 200 mg, seguida de infusão diária de 100 mg [2].

Os dados sobre os ensaios clínicos em andamento relacionados ao Remdesivir nos EUA e Europa podem ser observados no Quadro 1, em anexo.

Adicionalmente a Organização Mundial da Saúde divulgou um panorama das abordagens terapêuticas candidatas ao tratamento da COVID-19, dentre as quais cita o Remdesivir como terapia candidata [18].

A Figura 4 apresenta o número de testes *in vitro*, testes *in vivo*, estudos de caso e ensaios clínicos relacionados com o Remdesivir. Há um total de 16 citações do Remdesivir dentre as quais 7 (sete) são relacionadas ao COVID-19, sendo 1 relacionado à combinação Remdesivir e Emetine. Dentre os estudos clínicos, 3 (três) são relacionados ao uso do Remdesivir para o tratamento e/ou prevenção do COVID-19 [18].

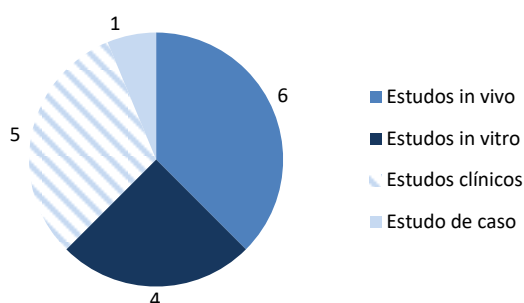


Figura 4 – Tipos de estudos relacionados ao uso do Remdesivir [18].

No final de abril foram divulgados os resultados de dois ensaios clínicos, que apresentaram resultados ainda não conclusivos. A revista Lancet publicou o resultado um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado, realizado com 237 pacientes internados com COVID-19, onde não foi possível associar a uma melhora clínica estatisticamente significativa nos 158 pacientes tratados com Remdesivir (Clinical Trial NCT04257656) [21].

Por outro lado os dados preliminares de um estudo clínico desenvolvido pelo National Institute of Health (NIH)¹ controlado e randomizado, envolvendo 1063 pacientes hospitalizados em estado grave com COVID-19, o tratamento com remdesivir foi capaz de induzir recuperação 31% mais rápida [22].

Com base nestes resultados, o FDA (Food and Drugs Administration), agência reguladora norte americana, aprovou dia 01/05/2020 o uso emergencial do Remdesivir acreditando que, embora não se trata ainda de um medicamento 100% eficaz contra a doença, a redução do tempo de internação dos pacientes poderá contribuir para evitar o colapso do sistema de saúde.

6. PATENTES DEPOSITADAS NO INPI

A farmacêutica Gilead Sciences é a titular das patentes e pedidos de patentes para fabricação e uso do seu potencial candidato ao tratamento da COVID-19, o Remdesivir, solicitadas em mais de 70 países.

No banco de patentes depositadas no INPI foram identificados 6 (seis) pedidos de patente da Empresa Norte Americana Gilead Sciences relacionadas com o fármaco Remdesivir. Nenhum dos pedidos de patentes tem decisão final do INPI, no entanto dois pedidos estão em exame técnico, três estão na ANVISA aguardando anuência² e um aguarda o exame de admissibilidade do PCT. O *status* dos pedidos de patentes depositados no INPI podem ser acompanhados no site do INPI através do *link* para o BuscaWeb³ que permite o acesso aos dados bibliográficos do pedido (incluindo a cópia do pedido em pdf) além de todo o andamento no INPI.

Os pedidos de patentes relacionados ao Remdesivir foram depositados entre os anos de 2009 e 2016 e foram descritos para o tratamento de outras infecções que não a COVID-19, evidentemente, visto que esta somente foi descrita no ano de 2019, como pode ser observado no Quadro 2.

Os pedidos mais antigos, PI0910455 e PI0911410, com data de depósito no ano de 2009 se referem ao composto químico Remdesivir e seus análogos moleculares, e ao método de tratar uma infecção viral causada por vírus da família *Flaviviridae* como os vírus da dengue, vírus da febre amarela, vírus West Nile, vírus da encefalite japonesa, vírus Zika e mais especificamente o vírus da hepatite C.

O Pedido BR112013001553, com data de depósito de 2011, descreve a utilização do Remdesivir e seus análogos moleculares e métodos para tratar viroses provocadas por vírus da família *Paramyxoviridae*, como os vírus parainfluenza humano tipos I ou III e o vírus sincicial respiratório humano, a patente descreve ainda a possibilidade de associação do fármaco com outros compostos como corticosteroides, anti-inflamatórios e broncodilatadores entre outros. Os pedidos de patentes depositados no ano de 2015, BR102015027413 e BR112017007636, descrevem compostos, composições e métodos de preparação do análogo de nucleosídeo. Estes pedidos de patentes fazem referência ao tratamento de infecções causadas pelo vírus da família *Filoviridae* particularmente infecções pelo vírus Marburg, vírus Ebola e vírus Cueva, administrando ribosídeos, fosfato de ribosídeo e pró-fármacos dos mesmos, de fórmula relacionada ao Remdesivir e seus análogos moleculares.

No pedido de patente BR112018005048, com depósito no ano de 2016 são fornecidos métodos para o tratamento de infecções pelos vírus *Arenaviridae* e *Coronaviridae* administrado nucleosídeos e pró-fármacos dos mesmos, dentre os quais o Remdesivir.

² De acordo com o artigo 229-C da Lei nº 10196/2001, que modificou a Lei nº 9279/96, a concessão da patente está condicionada à anuência prévia da ANVISA.

³ <https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchAvancado.jsp>

¹ Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)

O Quadro 2 indica ainda os números de prioridade dos pedidos de patentes depositados no INPI, com os quais se pode identificar as famílias e pedidos correspondentes depositados em outros países. Cabe lembrar que patentes mais recentes podem ainda entrar em fase nacional no INPI, como no caso de pedidos de patentes depositados via PCT, ou ainda pedidos depositados há menos de um ano no exterior que podem entrar no INPI via CUP reivindicando a prioridade unionista.

Quadro 2. Pedidos de patente do Remdesivir depositados no INPI.

Nº Pedido	Data de Depósito	TÍTULO	Nº Prioridade
PI0910455	22-04-2009	ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEOSÍDEO 1 - SUBSTITUÍDO PARA TRATAMENTO ANTIVIRAL	US61/047,263 US61/139,449
PI0911410	22-04-2009	ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEOSÍDEO PARA TRATAMENTO ANTIVIRAL	US61/047,263 US61/139,449
BR112013001553	22-07-2011	MÉTODOS E COMPOSTOS PARA TRATAR INFECÇÕES POR VÍRUS PARAMYXOVIRIDAE	US61/366,609
BR102015027413	28-10-2015	MÉTODOS PARA TRATAR INFECÇÕES PELO VÍRUS FILOVIRIDAE	US62/072,331 US62/105,619
BR112017007636	29-10-2015	MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE RIBOSÍDEOS	US62/072,331 US62/105,619
BR112018005048	16-09-2016	MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES PELOS VÍRUS ARENAVIRIDAE E CORONAVIRIDAE	US62/219,302 US62/239,696

No tocante ao exame técnico do INPI, relacionado à avaliação do mérito do pedido de patente, cabe ressaltar que, visando estimular a produção e licenciamento de tecnologias que possam ser utilizadas no combate à pandemia do novo Coronavírus, o INPI publicou dia 07/04/2020 a portaria INPI Nº149/2020 que permite a priorização dos pedidos de patente relacionados ao tema⁴. A priorização do exame pode ser solicitada pelo depositante, titular, terceiro interessado, ou ainda pelo Ministério da Saúde.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho faz parte de uma série de publicações em desenvolvimento no INPI, no âmbito do Observatório de Tecnologias relacionadas à COVID-19, visando identificar os principais estudos e ensaios clínicos relacionados aos fármacos em teste para tratamento da infecção causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2.

No dia primeiro de maio de 2020, o Remdesivir foi liberado pelo FDA para tratamento emergencial da COVID-19 nos Estados Unidos, do modo que o presente levantamento torna-se ainda mais importante no sentido de fornecer informações relevantes que possam ser utilizadas tanto como fonte de informação tecnológica para os pesquisadores e desenvolvedores de tecnologia na área, como para tomada de decisões estratégicas pelos diferentes atores da sociedade.

⁴ <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/arquivos/CovidPortaria149de03.04.20RPI2570de07.04.20.pdf>

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) PubChem

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121304016>
acesso em: 17/04/2020

(2) J. M. Sanders; M. L. Monogue, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*, 2020. Disponível online em 13 de abril de 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>

(3) E. Susan Amirian, Julie K. Levy. Current knowledge about the antivirals Remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*, vol. 9, junho, 2020 (In press). Disponível online em 27 de março de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100128>

(4) Wen-Chien K., J. Rolain, et al. Arguments in favour of Remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020 (In press). Disponível online em 06 de março de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>

(5) A. A. Elfiky. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sciences*, 2020 (In Press). Disponível online em 25 de março de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>

(6) B. R. Beck, B. Shin. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. Vol. 18, p. 784-790, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.025>

(7) D. C. Hall Jr; Hai-Feng Ji. A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020 (In press). Disponível online em 12 de abril de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101646>

(8) A. Shannon, N. Thi-Tuyet Le, et al. Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 Exonuclease active-sites. *Antiviral Research*, vol. 178, p. 2020. (In press). Disponível online em 10 de abril de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104793>

(9) M. Wang, R. Cao, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, vol. 30, p. 269–271, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

(10) J. Reina. Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2. *Revista Española de Quimioterapia*, 1 abril 2020. <http://www.doi.org/10.37201/req/028.2020>

(11) K. Choy, A. Y. Wong, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*, vol. 178, p. 2020. (In

press). Disponível online em 03 de abril de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>

(12) C. J. Gordon, E. P. Tchesnokov, et al. The antiviral compound Remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus.

(13) R. N. Kirchdoerfer. Halting coronavirus polymerase. *Journal of Biological Chemistry (JBC)*, vol. 295, n. 15, p. 4780–4781, 2020. <https://doi.org/10.1074/jbc.H120.013397>

(14) T. P. Sheahan, A. C. Sims, et al. Comparative therapeutic efficacy of Remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communication* vol. 11, n. 222, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

(15) W.-C. Ko, J.-M. Rolain, et al., Arguments in favour of Remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020 (In press). Disponível online em 06 de março de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>

(16) E. de Wit, F. Feldmann, et al. Prophylactic and therapeutic Remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*, vol. 117, no. 12, p. 6771-6776 (2020). <https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117>

(17) A. Le Bras, A. Efficacy of Remdesivir in a rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Lab Anim* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41684-020-0537-x>

(18) World Health Organization – Landscape Analysis of Candidate Therapeutics for COVID-19. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiNjQxZWZlOTItYzU1ZS00Y2QxLWE1ODAtOTViZjhmNyZjNiliwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGl3OS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOjh9> Acesso em: 21/04/2020

(19) U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov> Acesso em: 21/04/2020

(20) EU Clinical Trials Register. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19> Acesso em: 21/04/2020

(21) Yeming Wang, MD et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. Acesso em 01/05/2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

(22) NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. (29/04/2020) Acessado em: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

ANEXO: Quadro 2: Ensaios clínicos com o Remdesivir para o combate do COVID-19 [19, 20]

País	Código	Título	Fármacos testados	Nº de participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
EUA ¹	NCT04302766	Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Treatment Protocol for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Remdesivir (RDV; GS-5734™)	Remdesivir	-	Acessível	-
EUA ¹	NCT04292730	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Remdesivir	1600	Recrutando	Maior 2020
EUA ¹	NCT04292899	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe COVID-19	Remdesivir	2400	Recrutando	Maior 2020
EUA ¹	NCT04323761	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection	Remdesivir	-	Acessível	-
EUA ¹	NCT04280705	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults	Remdesivir	440	Recrutando	Abril 202
EUA ¹	NCT04321616	The (Norwegian) NOR Solidarity Multicenter Trial on the Efficacy of Different Anti-viral Drugs in SARS-CoV-2 Infected Patients	Remdesivir e hidroxicloroquina	700	Ainda não recrutado	Novembro 2020
EUA ¹	NCT04315948	Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults	Remdesivir; Lopinavir/ritonavir; Interferon Beta-1A; Hidroxicloroquina	3100	Recrutando	Março 2023
EUA ¹	NCT04252664	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate COVID-19.	Remdesivir; Remdesivir placebo	308	Suspensão	27 de abril de 2020
EUA ¹	NCT04257656	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19.	Remdesivir; Remdesivir placebo	237	Finalizado	10 de abril de 2020
Europa ² DK, GB, GR, ES	2020-001052-18	A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults - Version for European Union	Remdesivir	Não informado	Sem resultado disponível	Não informado
Europa ² DE, ES, FR, IT, NL, GB, SE	2020-000841-15	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	Remdesivir	Não informado	Sem resultado disponível	Não informado
Europa ² DE, ES, FR, IT, NL, GB, SE	2020-000842-32	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Remdesivir	Não informado	Sem resultado disponível	Não informado
Europa ² FR	2020-000936-23	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults	Remdesivir	Não informado	Sem resultado disponível	Não informado

Legenda: 1 - <https://clinicaltrials.gov/>; 2 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu>