

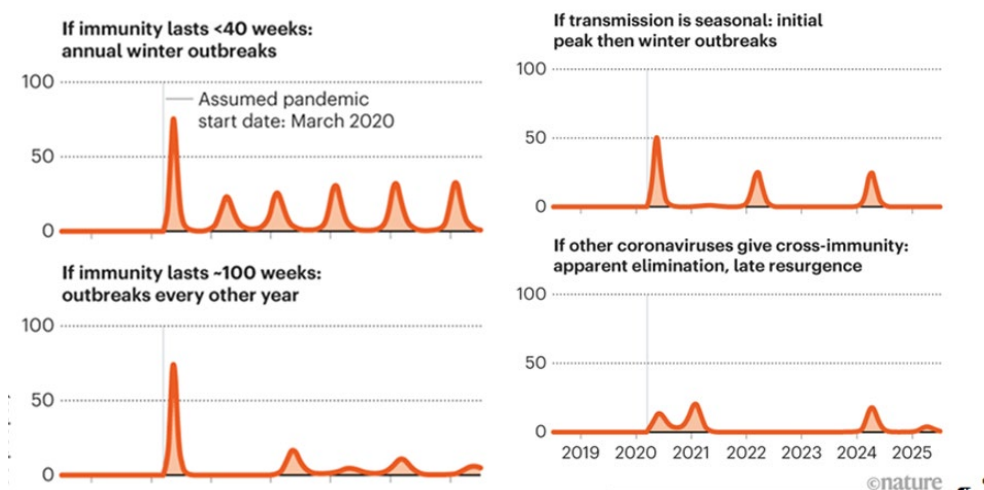
10 de agosto de 2020

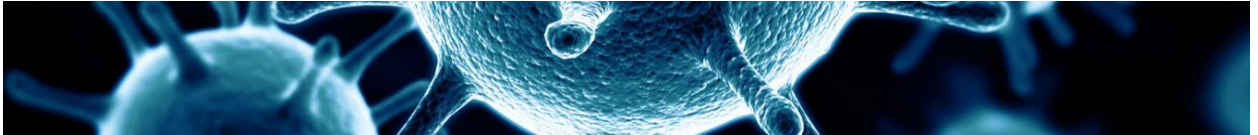
Acesse [o portal do OBTEC COVID-19](#) para o histórico de notícias e artigos científicos, estudos de PI e financiamentos relacionados ao novo coronavírus.

<p style="text-align: center;"><b>ESTUDOS SOBRE COVID-19</b></p> <p><small>DISPONÍVEIS:</small></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Panorama das Patentes Depositadas no INPI Descrevendo Métodos de Diagnóstico para Coronavírus e Outras Vírus Respiratórias</li> <li>2. Pedidos de Patente de Ventiladores Pulmonares</li> <li>3. REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI</li> <li>4. RITONAVIR/LOPINAVIR/INTERFERON: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil</li> <li>5. FAVIPIRAVIR: Tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI</li> <li>6. Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI</li> </ol> <p style="text-align: center;">gov.br/inpi </p>	<p style="text-align: center;"><b>TRÂMITE PRIORITÁRIO</b></p> <p style="text-align: center;">Conheça as modalidades disponibilizadas pelo INPI e o passo a passo de como solicitar.</p> <p style="text-align: center;">gov.br/inpi </p>	<p style="text-align: center;"><b>FINANCIAMENTO &amp; INCENTIVOS</b></p> <p style="text-align: center;">No observatório de tecnologias do INPI encontre a lista atualizada de financiamentos e incentivos disponíveis para Pesquisa Desenvolvimento e Inovação de tecnologias relacionadas ao COVID-19</p> <p style="text-align: center;">gov.br/inpi </p>
---	---	--

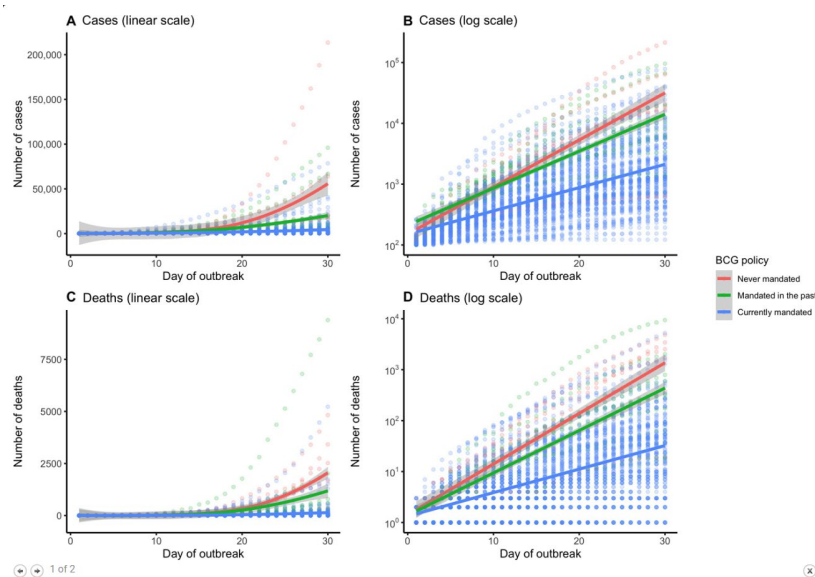
### DESTAQUES

Artigo apresenta cenários de como a pandemia COVID-19 pode evoluir no futuro baseado nos conhecimentos atuais. Epidemiologistas estão construindo projeções de curto e longo prazo como uma forma de se preparar e potencialmente mitigar a disseminação e o impacto do SARS-CoV-2. Embora suas previsões e cronogramas variem, os cientistas concordam em duas coisas: a COVID-19 está aqui para ficar, e o futuro depende de muitas incógnitas, incluindo se as pessoas desenvolvem imunidade duradoura ao vírus, se a sazonalidade afeta sua disseminação e - talvez o mais importante - as escolhas feitas por governos e indivíduos (05/08/2020). Fonte: [Nature](#)



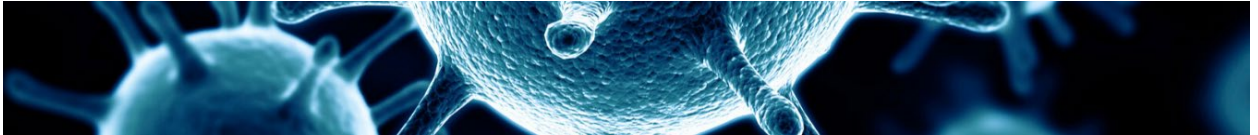


A vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) pode reduzir o risco de uma série de doenças infecciosas e, se assim for, pode proteger contra a COVID-19. Neste estudo, os pesquisadores comparam países que exigiam a vacinação BCG até pelo menos o ano 2000 com países que não o faziam. Para minimizar quaisquer efeitos sistemáticos de vieses de notificação, analisaram a taxa de aumento diário em casos confirmados (134 países) e mortes (135 países) no primeiro período de 30 dias de surtos por país. A janela de 30 dias foi ajustada para começar no início da pandemia no país. Modelos lineares mistos revelaram um efeito significativo das políticas obrigatórias de BCG na taxa de crescimento de casos e mortes após o controle da idade média, produto interno bruto per capita, densidade populacional, tamanho da população, taxa de migração líquida e várias dimensões culturais. A análise sugere que a vacinação BCG obrigatória pode ser eficaz na luta contra COVID-19 (05/08/2020). Fonte: [Science Advances](#)



Pesquisadores afirmam que o número de mortes registradas por COVID-19 no Brasil poderia ser 14 vezes maior do que o atual se a vacina contra o bacilo Calmette-Guérin (BCG), que causa a tuberculose, não fosse obrigatória no País. A conclusão é de um estudo da Universidade de Michigan, nos Estados Unidos, publicado na Science. Nesta reportagem, o principal autor do estudo foi entrevistado e esclareceu vários pontos sobre a BCG e a COVID-19 (10/08/2020). Fonte: [Estadão](#)

Artigo evidência os benefícios relativos e absolutos importantes do uso de uma máscara facial. Dependendo da situação de pandemia em um determinado cenário geográfico, as consequências desejáveis do uso de uma máscara facial podem ou não compensar as consequências indesejáveis. Em áreas altamente povoadas com altas taxas de infecção - por exemplo, EUA, Índia, Brasil ou África do Sul - o uso de máscaras provavelmente superará qualquer potencial desvantagem. Se os efeitos relativos maiores das máscaras forem confirmados por testes futuros, e toda a população quiser contribuir para reduzir a



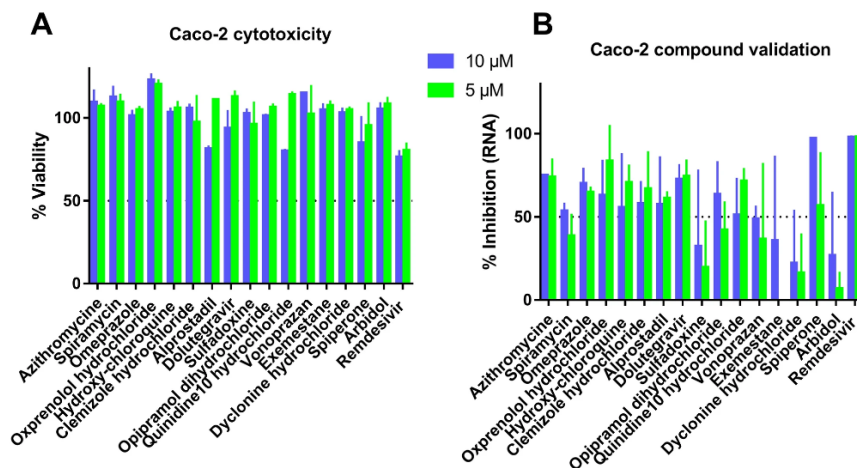
transmissão, alguns meses de uso da máscara facial universal renderiam muito, mas terá um custo. Esse custo pode ser menor do que não reabrir empresas e escolas quando o risco básico atingir níveis aceitáveis (03/08/2020). Fonte: [The Lancet Respiratory Medicine](#)

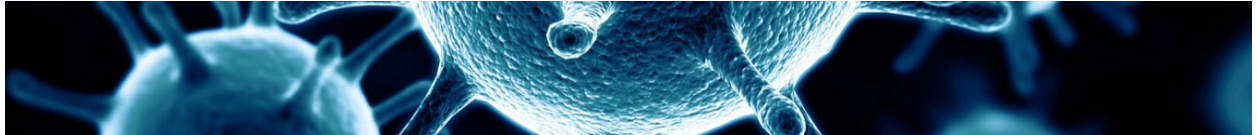


**MEDICAMENTOS**

Os autores fazem avaliação de aplicações de curta e baixa dose de corticosteroides, quando coadministrados com imunoglobulina intravenosa, em pacientes com COVID-19 não graves durante o estágio de deterioração clínica, podem prevenir a progressão da doença, embora tenham um impacto desprezível na depuração viral (03/07/2020). Fonte: [Public Health](#)

Pesquisadores rastream a PRESTWICK CHEMICAL LIBRARY composta por 1.520 medicamentos aprovados em um ensaio baseado em células infectadas. Destes, 90 compostos já haviam demonstrado efeito antiviral *in vitro* contra SARS-CoV-2 e foram agrupados de acordo com sua composição química e seu efeito terapêutico conhecido. A triagem dos medicamentos identificou um conjunto de 15 moléculas que apresentam inibição na replicação *in vitro* do SARS-CoV-2. Os candidatos selecionados experimentalmente, com EC<sub>50</sub> na faixa de 2 a 20 µM, podem fornecer informações para orientar a escolha de experimentos e validação em modelos de pequenos animais, iniciar projetos de química medicinal para encontrar derivados mais potentes ou avaliar *in vitro* a combinação de fármacos para potencializar seus efeitos (04/08/2020). Fonte: [Nature Scientific Reports](#)

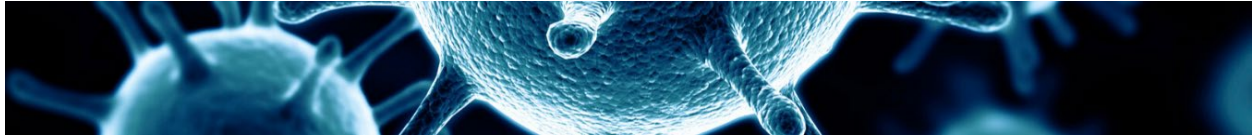




Artigo resume os *Best Evidence Topic reports* (BETs) com evidências relativas a questões clínicas particulares da utilização de remdesivir. As estratégias de busca utilizadas para encontrar as melhores evidências são relatadas detalhadamente, a fim de permitir que os médicos atualizem as buscas sempre que necessário. Cada BET é baseada em um cenário clínico e termina com um resultado clínico que indica, à luz das evidências encontradas, o que o médico relator faria se enfrentasse o mesmo cenário novamente. Fonte: [BMJ](#)

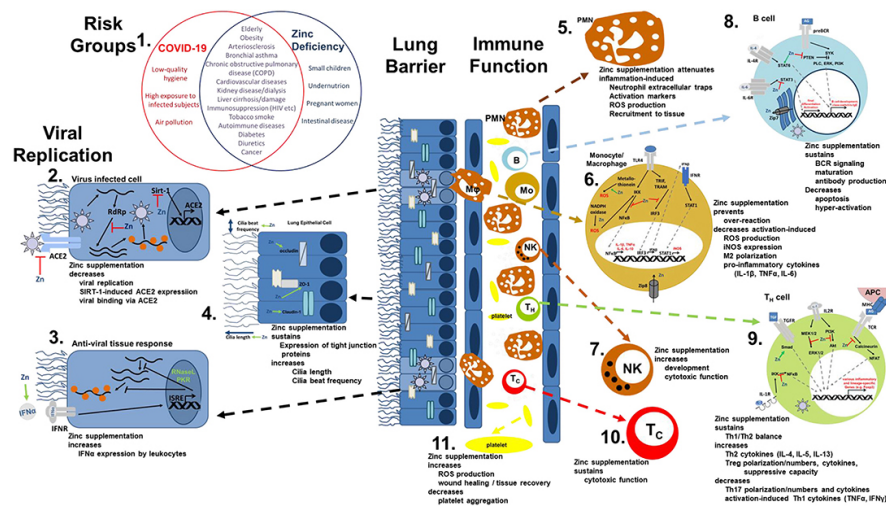
Best Evidence Topic reports					
Table 1 Relevant papers					
Author, date, country	Patient group	Study type	Outcomes measured	Results found	Study weaknesses
S Antinori <i>et al.</i> , Italy <sup>1</sup> 2020	35 patients over 18 years of age with confirmed COVID-19 infection requiring mechanical ventilation or had SpO <sub>2</sub> ≤94% on room air or national early warning score of ≥4 18 patients were recruited in the intensive care unit and 17 in the infectious disease ward Patients were allowed to continue their other treatments (including hydroxychloroquine) but had to discontinue other antivirals 37% discontinued the intervention because of side effects	Open-label prospective study	Hospitalisation status as primary outcome Side effects as secondary outcomes	At day 28, 82.3% of patients on the infectious disease ward were discharged and 5.9% had died 33.3% were discharged from intensive care and 44.4% had died with 16.7% still mechanically ventilated Hepatotoxicity in 42.8% as most common side effect	Presence of confounding factors No control group Open-label compassionate single-centre trial Small size cohort
J Grein <i>et al.</i> , 2020 <sup>2</sup>	53 patients with confirmed COVID-19 infection with SpO <sub>2</sub> ≤94% or who received oxygen support received at least one dose of remdesivir as intervention	Multicentre prospective study	Improvement in oxygen support, hospital discharge and adverse events	At day 28, the cumulative incidence of improvement was 84% (95% CI 70 to 99) Overall mortality was 0.56 per 100 hospitalisations (95% CI 0.14 to 0.97) 23% of patients developed severe adverse events	No clearly pre-defined endpoints Open-label compassionate trial Small size cohort No control group Short duration of follow-up
J Goldman <i>et al.</i> , USA 2020 <sup>3</sup>	Patients with COVID-19 infection with SpO <sub>2</sub> ≤94% or receiving supplemental oxygen therapy and radiological evidence of pneumonia 200 patients received remdesivir for 5 days and 197 for 10 days Patients requiring ventilatory support at baseline were excluded	Randomised, open-label multicentre trial	Clinical status at day 14 based on an ordinal scale Adverse events as secondary outcomes	After adjustment for clinical status, both patient groups had similar outcome at day 14 (p=0.14) 70% of patients in the 5-day group experienced adverse events vs 74% in the 10-day group	No placebo control group Results cannot be extrapolated to critically ill patients
J Beigel <i>et al.</i> , 2020 <sup>4</sup>	1063 patients with COVID-19 infection and confirmed lower respiratory tract involvement 541 randomised to remdesivir and 522 to placebo Patients were allowed to receive other supportive treatments	Multicentre double-blind, randomised placebo-controlled trial	Time to recovery Serious adverse events	The intervention group had a shorter recovery time (median days 11 vs 15 in the placebo group) Rate ratio 1.32 (95% CI 1.12 to 1.55, p<0.001) Mortality in the intervention group was 7.1% vs 11.9% HR 0.70 (95% CI 0.47 to 1.04) Serious adverse events occurred in 21.1% in the intervention group vs 27% in the placebo one	Potential confounders Unclear what was defined as lower respiratory involvement Full statistical analysis still ongoing (preliminary report)
Wang <i>et al.</i> , China 2020 <sup>5</sup>	237 patients with COVID-19 pneumonia confirmed with imaging with SpO <sub>2</sub> ≤94% or PaO <sub>2</sub> /fF <sub>IO<sub>2</sub></sub> ≤300 mm Hg 158 assigned to intervention and 79 to placebo (2:1 randomisation) Patients allowed concomitant use of anti-retrovirals, corticosteroids and interferons	Multicentre double-blind, randomised placebo-controlled trial	Clinical improvement Adverse events	Intervention was not found to be linked to improvement (median 21 days vs 23 in placebo) HR 1.23 (95% CI 0.87 to 1.75) 28-day mortality 14% vs 13%, difference 1.1% (95% CI -8.1 to 10.3) 66% patients in the intervention group displayed adverse events vs 64% in the control group	Potential confounders Intervention seems to have been started relatively late Underpowered as the study was terminated early

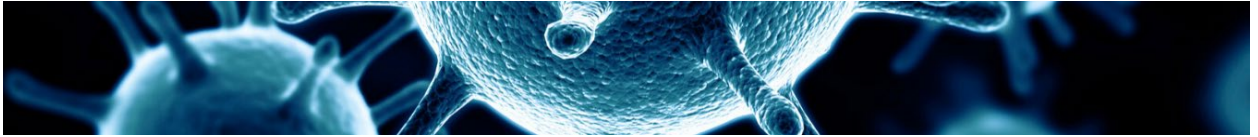
Em estudo *in silico* de fármacos foram avaliados aqueles que possuem como alvo a protease 3CLpro e a polimerase de RNA dependente de RNA viral (RdRp) do SARS-CoV-2. Dentre eles encontrou-se tetraciclina, diidroergotamina, ergotamina, dutasterida, nelfinavir e paliperidona formaram interações estáveis com 3CLpro com base nos



resultados de simulação de dinâmica molecular. Uma análise semelhante com RdRp mostrou que eltrombopag, tipranavir, ergotamina e conivaptan se ligaram à enzima com altas energias livres de ligação. Os resultados do acoplamento sugerem que ergotamina, diidroergotamina, bromocriptina, dutasterida, conivaptana, paliperidona e tipranavir podem se ligar a ambas as enzimas com alta afinidade. Como essas drogas são bem toleradas, econômicas e amplamente utilizadas, o estudo sugere que elas podem ser potencialmente utilizadas em ensaios clínicos para o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 (05/08/2020). Fonte: [Journal of Biomolecular Structure Dynamics](#)

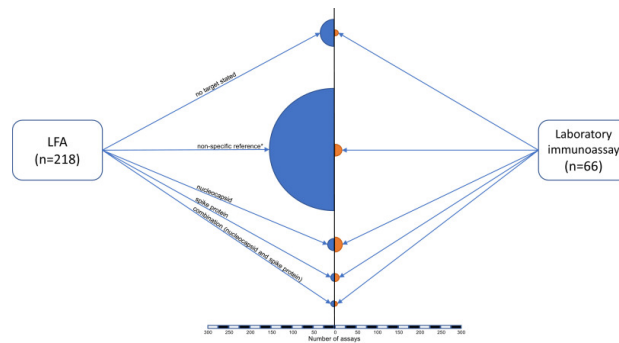
Revisão demonstra o papel do zinco nas complicações vasculares induzidas por vírus. Artigo cita que a maioria dos grupos de risco descritos para COVID-19 são, ao mesmo tempo, grupos associados à deficiência de zinco. Como o zinco é essencial para preservar as barreiras naturais do tecido, como o epitélio respiratório, evitando a entrada de patógenos, para uma função equilibrada do sistema imunológico e do sistema redox, a deficiência de zinco pode provavelmente ser adicionada aos fatores que predisõem os indivíduos à infecção e à progressão prejudicial de COVID-19. Finalmente, devido às suas propriedades antivirais diretas, os autores presumem que a administração de zinco é benéfica para a maioria da população, especialmente aqueles com status de zinco subótimo (10/07/2020). Fonte: [Frontiers in Immunology](#)



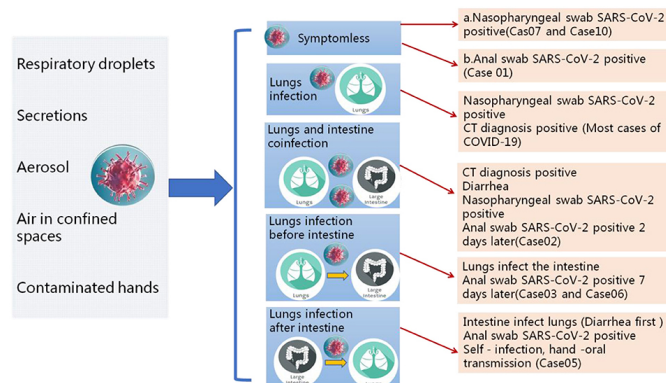


**DIAGNÓSTICO**

Os autores fazem um comparativo entre os testes disponíveis comercialmente e imunoenaios de laboratório (ensaios de imunoabsorção enzimática ou imunoenaios de quimioluminescência) para SARS-CoV-2 (30/07/2020). Fonte: [Journal of Infection](#)

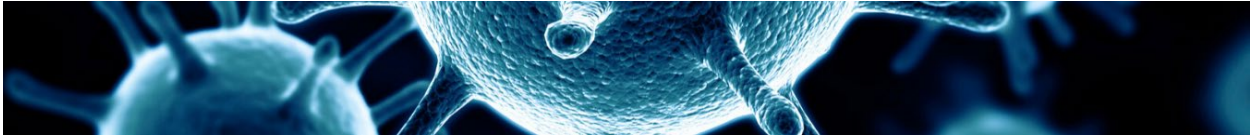


Estudo demonstra que as infecções gastrointestinais são secundárias às infecções pulmonares e, durante o período de recuperação dos pacientes, o vírus pode ainda existir no trato gastrointestinal do paciente por mais de 7 dias. Autores apresentam um método bidirecional transmissão através dos olhos-oral. Ao associar os sintomas da infecção às rotas de transmissão do vírus e ao curso da doença do paciente, ele fornece diretrizes para o diagnóstico clínico e a base para suprimir a disseminação do vírus e o tratamento antiviral (10/07/2020). Fonte: [Frontiers in Cell and Developmental Biology](#)



**CIÊNCIA**

Estudo de revisão retrospectiva analisou a presença de leucoencefalopatia e/ou micro-hemorragias em pacientes com COVID-19 e seu prognóstico clínico. De 115 pacientes internados em hospitais de Nova York e submetidos à exame de imagem de ressonância magnética cerebral, 35 pacientes (30.4%) apresentaram leucoencefalopatia e/ou microhemorragias cerebrais. Pacientes com leucoencefalopatia e/ou microsangramentos cerebrais permaneceram maior tempo hospitalizados ((42.1 versus 20.9 days; P<0.001) e foi verificada maior mortalidade (20% versus 9%; P=0.144) do que aqueles sem estas condições. O estudo concluiu que leucoencefalopatia e/ou microsangramentos cerebrais está associado a um prognóstico mais crítico da doença e aumento da mortalidade (09/08/2020). Fonte: [Stroke](#).

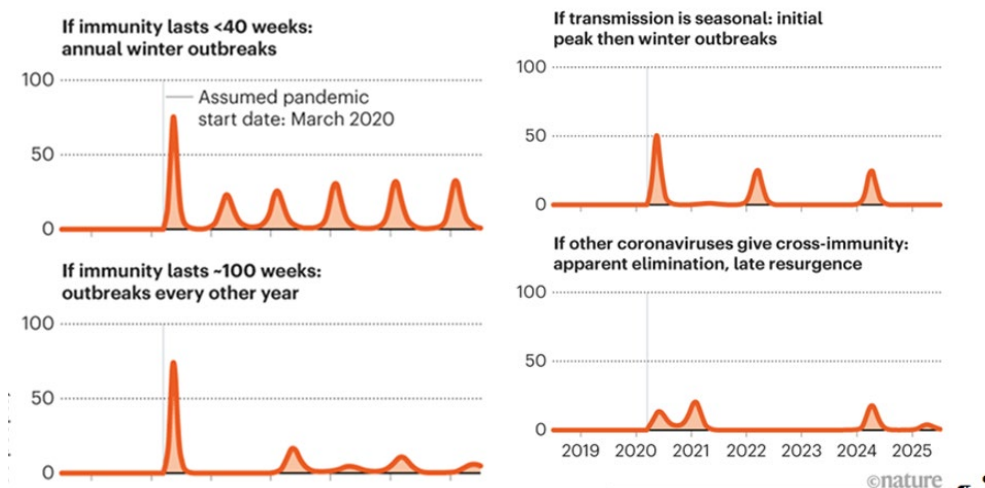


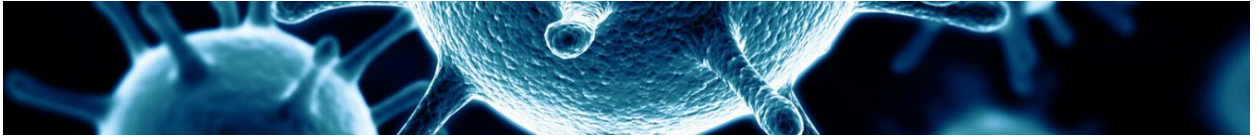
Através de avaliação histopatológica de casos de autópsia em 38 pacientes diagnosticados com COVID-19, foram identificados trombos microvasculares inflamatórios no pulmão, rim e coração, contendo redes extracelulares de neutrófilos associadas a plaquetas e fibrina. Os pacientes com COVID-19 também apresentam agregados de neutrófilos-plaquetas e um padrão distinto de ativação de neutrófilos e plaquetas no sangue, que se altera com a gravidade da doença. A imunotrombose desregulada na pneumonia por SARS-CoV-2 está associada à síndrome respiratória aguda e à hipercoagulabilidade sistêmica (28/07/2020).  
 Fonte: [Circulation](#).

Estudo analisou as taxas de morbidade e mortalidade da COVID-19 em diferentes regiões do Japão. As correlações entre as taxas de morbimortalidade e densidade populacional foram estatisticamente significativas (p-valor <0,05). Além disso, o percentual da população idosa também foi considerado importante. Entre os parâmetros climáticos, foram verificadas menores taxas de morbidade e mortalidade em maiores temperaturas e umidade absoluta. Os achados podem ser úteis para o planejamento de intervenções durante futuras pandemias, incluindo um possível segundo surto de COVID-19 (29/07/2020).  
 Fonte: [International Journal of Environmental Research and Public Health](#).

Os autores discutem o envolvimento do Sistema Complemento na fisiopatologia da COVID-19 e o potencial farmacológico de inibidores do sistema complemento no tratamento da doença (07/07/2020).  
 Fonte: [Frontiers in Immunology](#)

Artigo apresenta cenários de como a pandemia COVID-19 pode evoluir no futuro baseado nos conhecimentos atuais. Epidemiologistas estão construindo projeções de curto e longo prazo como uma forma de se preparar e potencialmente mitigar a disseminação e o impacto do SARS-CoV-2. Embora suas previsões e cronogramas variem, os cientistas concordam em duas coisas: a COVID-19 está aqui para ficar, e o futuro depende de muitas incógnitas, incluindo se as pessoas desenvolvem imunidade duradoura ao vírus, se a sazonalidade afeta sua disseminação e - talvez o mais importante - as escolhas feitas por governos e indivíduos (05/08/2020).  
 Fonte: [Nature](#)





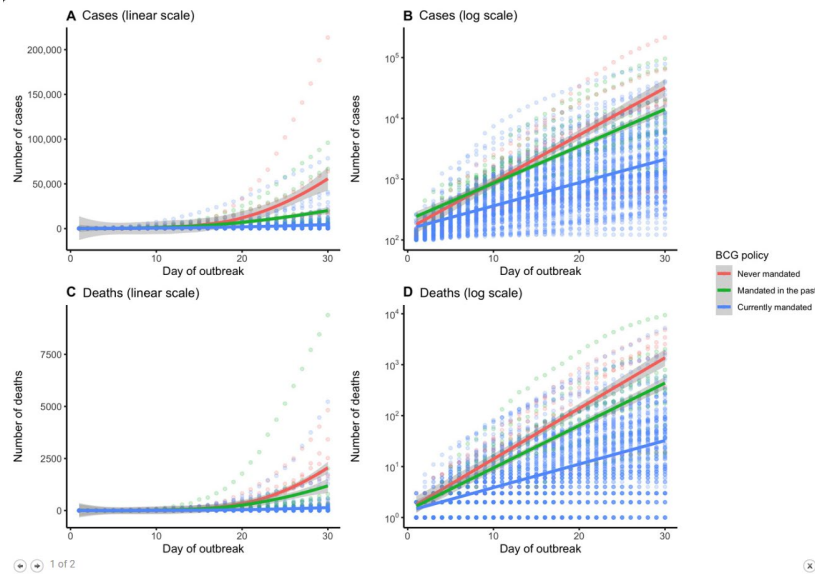
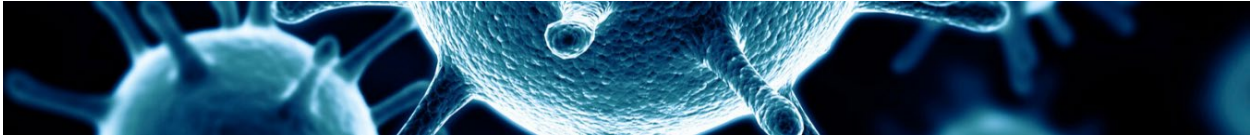
A glicoproteína spike (S) no vírus SARS-CoV-2 é fundamental para a compreensão da anatomia do vírus, uma vez que inicia o contato precoce com o receptor ECA2 na célula humana. A subunidade S1 na cadeia A da proteína S tem quatro domínios estruturais: o domínio de ligação ao receptor (RBD), o domínio n-terminal (NTD) e dois subdomínios (SD1, SD2). Artigo relata detalhes do mecanismo de ligação intra e inter-molecular de RBD usando a teoria do funcional da densidade, incluindo estrutura eletrônica, ligação interatômica e distribuição parcial de carga. Assim, o artigo identifica cinco fortes ligações de hidrogênio e analisa seus papéis na ligação. Isso fornece um caminho para uma compreensão química quântica da interação entre a proteína S e o receptor ECA2 com *insights* sobre a função de recursos conservados no domínio de ligação do receptor ECA2 que podem informar o desenvolvimento de vacinas e drogas (05/08/2020). Fonte: [Royal Society of Chemistry](#)

Estudo com 397 pacientes diagnosticados com COVID-19 e 500 pacientes selecionados como controle. O estudo demonstrou que a taxa mais elevada de infecção foi observada entre os pacientes com o grupo sanguíneo AB, enquanto os pacientes com o grupo histosanguine O mostraram uma taxa mais baixa de infecção. O fenótipo do grupo sanguíneo Rh não foi estatisticamente significativo para determinar a vulnerabilidade de um paciente. Os pesquisadores concluem que o fenótipo do grupo sanguíneo ABO de um indivíduo e sua suscetibilidade a COVID-19 estão de fato relacionados. Os autores observaram uma diminuição da vulnerabilidade à doença entre os pacientes com um grupo sanguíneo A, chegando a resultados discordantes em relação ao aumento da suscetibilidade entre indivíduos com um grupo sanguíneo AB, ao contrário do grupo sanguíneo A no estudo anterior (23/05/2020). Fonte: [Iranian Journal of Pathology](#)

## VACINAS

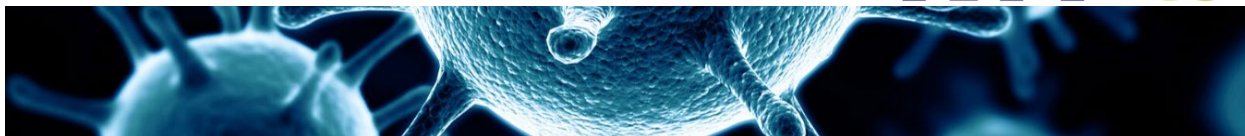
A vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) pode reduzir o risco de uma série de doenças infecciosas e, se assim for, pode proteger contra a COVID-19. Neste estudo, os pesquisadores comparam países que exigiam a vacinação BCG até pelo menos o ano 2000 com países que não o faziam. Para minimizar quaisquer efeitos sistemáticos de vieses de notificação, analisaram a taxa de aumento diário em casos confirmados (134 países) e mortes (135 países) no primeiro período de 30 dias de surtos por país. A janela de 30 dias foi ajustada para começar no início da pandemia no país. Modelos lineares mistos revelaram um efeito significativo das políticas obrigatórias de BCG na taxa de crescimento de casos e mortes após o controle da idade média, produto interno bruto per capita, densidade populacional, tamanho da população, taxa de migração líquida e várias dimensões culturais. A análise sugere que a vacinação BCG obrigatória pode ser eficaz na luta contra COVID-19 (05/08/2020). Fonte: [Science Advances](#)





Pesquisadores afirmam que o número de mortes registradas por COVID-19 no Brasil poderia ser 14 vezes maior do que o atual se a vacina contra o bacilo Calmette-Guérin (BCG), que causa a tuberculose, não fosse obrigatória no País. A conclusão é de um estudo da Universidade de Michigan, nos Estados Unidos, publicado na Science. Nesta reportagem, o principal autor do estudo foi entrevistado e esclareceu vários pontos sobre a BCG e a COVID-19 (10/08/2020). Fonte: [Estadão](#)

Vacinas para muitos patógenos foram desenvolvidas com base na exposição de epítopos nas regiões variáveis do adenovírus humano (HAdV). Através do perfil imunoinformático das principais proteínas capsídicas de HAdVs de diferentes espécies, desenvolvemos um conceito modular que pode ser usado no desenvolvimento de bases de vacinas de vetores HAdV. Os dados sugerem que diferentes potenciais imunomodulatórios podem ser observados nas regiões conservadas, presentes nas proteínas *hexon* e *penton* do HAdV de diferentes espécies. Usando uma abordagem modular, foi desenvolvida uma estratégia de vacina baseada em HAdV-5 para SARS-CoV-2, construída através da exibição de epítopos SARS-CoV-2 selecionados na análise de previsão como imunologicamente relevantes. As sequências do vetor HAdV também foram editadas para melhorar a indução do IFN-gama e a ativação de células de apresentação de antígenos. Este estudo propõe uma plataforma modular HAdV desenvolvida para auxiliar o design de novas vacinas, induzindo uma resposta imune mais adequada para os epítopos em exposição(03/08/2020). Fonte: [Infection, Genetics and Evolution](#)



## OUTROS TRATAMENTOS

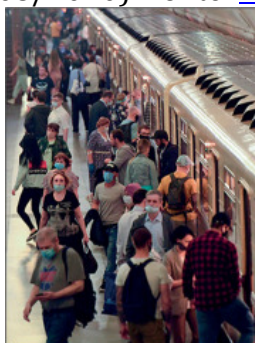
Estudos observacionais e os programas de uso compassivo do plasma convalescente podem facilitar o desenvolvimento de globulina hiperimune e o design de vacina para enfrentar uma emergência de saúde global. Embora a segurança tenha sido abordada, no uso do plasma convalescente os dados de eficácia são extremamente necessários para a transição do status de um produto sob investigação para uma terapia padrão (06/08/2020). Fonte: [Blood](#)

## TELEMEDICINA E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

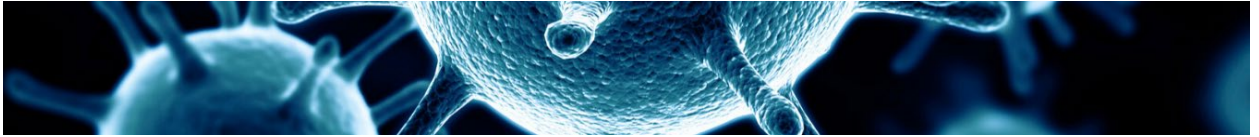
Durante a pandemia de COVID-19, a telemedicina tem sido uma estratégia importante para prestar atendimento aos pacientes atendidos pela Fiocruz. Desde março, esse recurso vem sendo implementado nos serviços de prevenção ao vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla do inglês, Human Immunodeficiency Virus) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz). A experiência bem-sucedida da instituição com o uso da telemedicina no atendimento de pacientes realizando a profilaxia pré-exposição (PrEP) ao HIV foi reportada em um artigo publicado em maio no periódico [Brazilian Journal of Infectious Diseases](#) (27/07/2020). Fonte: [Medscape](#).

## MÁSCARAS

Artigo evidência os benefícios relativos e absolutos importantes do uso de uma máscara facial. Dependendo da situação de pandemia em um determinado cenário geográfico, as consequências desejáveis do uso de uma máscara facial podem ou não compensar as consequências indesejáveis. Em áreas altamente povoadas com altas taxas de infecção - por exemplo, EUA, Índia, Brasil ou África do Sul - o uso de máscaras provavelmente superará qualquer potencial desvantagem. Se os efeitos relativos maiores das máscaras forem confirmados por testes futuros, e toda a população quiser contribuir para reduzir a transmissão, alguns meses de uso da máscara facial universal renderiam muito, mas terá um custo. Esse custo pode ser menor do que não reabrir empresas e escolas quando o risco básico atingir níveis aceitáveis (03/08/2020). Fonte: [The Lancet Respiratory Medicine](#)



O exército francês e Centro de Pesquisa Biomédica vêm usando máscaras militares equipado com P3 cartuchos de filtro e uma ventilação integrada unidade que permitiria o desempenho seguro de procedimentos com um alto risco de vírus transmissão. As máscaras FFP2 ou FFP3 podem fornecem proteção adequada, pois essas máscaras têm um



eficiência de 95% -99% quando testado com 0,30  $\mu\text{m}$  partículas. No entanto, sua eficácia para SARS-CoV-2 proteção não foi explorada, e o vírus tem um calibre menor (0,1-0,15  $\mu\text{m}$ ) (05/06/2020). Fonte: [BMJ Mil Health](#)



## OUTRAS TECNOLOGIAS

Fabricantes temem falta de seringas e agulhas na vacinação contra a COVID-19. Segundo autores, para que a população tenha acesso à vacina, é preciso pensar também em como operacionalizar a sua aplicação. E isso inclui a quantidade de seringas e agulhas necessárias. O país vai precisar de ao menos 300 milhões de seringas em um prazo de 3 a 4 meses, e o tempo gasto usualmente para produzir 50 milhões de seringas é de 5 meses (10/08/2020). Fonte: [MSN](#)