**11 de Janeiro de 2021**

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

ESTUDOS
SOBRE COVID-19

NOVO

DISPONÍVEL

9. Panorama dos documentos de patente relacionados às vacinas de RNA em testes clínicos para a prevenção da COVID-19

gov.br/inpi 

TRÂMITE
PRIORITÁRIO

Conheça as modalidades disponibilizadas pelo INPI e o passo a passo de como solicitar.

gov.br/inpi 

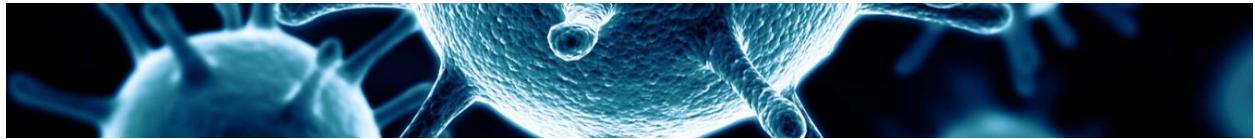
FINANCIAMENTO
& INCENTIVOS

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

gov.br/inpi 

DESTAQUES

Estudo avaliou a segurança e eficácia da vacina desenvolvida pela Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 em uma análise interina agrupada de quatro ensaios desenvolvidos no Brasil, Reino Unido e África do Sul. Os voluntários tinham 18 anos ou mais e foram aleatoriamente designados (1:1) para o grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19 ou para o grupo controle (vacina meningocócica do grupo A, C, W e Y conjugada ou solução salina). Os participantes do grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19 receberam duas doses contendo 5×10^{10} partículas virais (dose padrão), sendo que em um subconjunto no estudo do Reino Unido, os voluntários receberam meia dose como primeira dose (dose baixa) e uma dose padrão como segunda dose. A análise de eficácia primária incluiu COVID-19 sintomático em participantes soronegativos com um esfregaço positivo para teste de amplificação de ácido nucleico mais de 14 dias após a segunda dose da vacina. Os participantes foram analisados de acordo com o tratamento recebido até 4 de novembro de 2020. Os estudos estão registrados em ISRCTN89951424e ClinicalTrials.gov, NCT04324606, NCT04400838, NCT04444674. Entre 23 de abril e 4 de novembro de 2020, 23.848 participantes foram inscritos e 11.636 (7.548 no Reino Unido, 4.088 no Brasil) foram incluídos na análise de eficácia primária provisória. Nos participantes que receberam duas doses padrão, a eficácia da vacina foi de 62,1% (27 [0,6%] de 4440 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 *versus* 71 [6%] de 4455 no grupo de controle); em participantes que receberam uma dose baixa seguida por uma dose padrão, a eficácia foi 90,0% (três [0,2%] de 1367 *versus* 30 [2%] de 1374). A eficácia geral da vacina em ambos os grupos foi de 70,4% (30 [0,5%] de 5807 *versus* 101 [1,7%] de 5829). A partir do dia 21 após a primeira dose, houve dez casos de hospitalização por COVID-19, todos no braço de controle; dois foram classificados como COVID-19 grave, incluindo um óbito. Houve 74.341 pessoas-mês de acompanhamento de segurança: 175 eventos adversos graves ocorreram em 168 participantes, 84 eventos no grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19 e 91 no grupo de controle. Três eventos foram

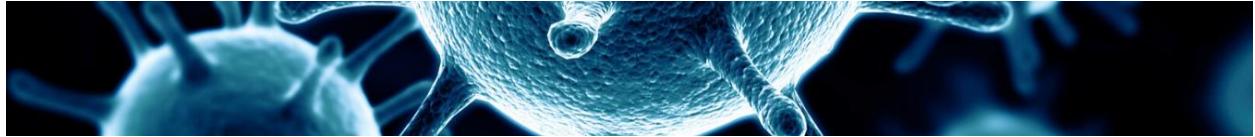


classificados como possivelmente relacionados à vacina: um no grupo ChAdOx1 nCoV-19, um no grupo de controle e um em um participante que permanece mascarado para a alocação do grupo. Apesar das pequenas diferenças entre os estudos, há consistência suficiente para justificar a proposta de análise agrupada de dados, o que fornecerá maior precisão para os resultados de eficácia e segurança do que o que pode ser alcançado em estudos individuais e fornece uma compreensão mais ampla do uso da vacina em diferentes populações. Uma vez que os estudos estavam em andamento, um plano de análise estatística para a análise global agrupada foi desenvolvido antes do fechamento dos dados, em 4 de novembro de 2020, e da análise destes dados. O estudo foi finalizado com amplo feedback de reguladores nacionais e internacionais (incluindo a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido e Agência Europeia de Medicamentos), incluindo a justificativa para a incorporação de grupos que receberam diferentes doses de vacina. O ChAdOx1 nCoV-19 tem um perfil de segurança aceitável e foi considerado eficaz contra COVID-19 sintomático nesta análise provisória de ensaios clínicos em andamento (08/12/2021). Fonte: [The Lancet](#).

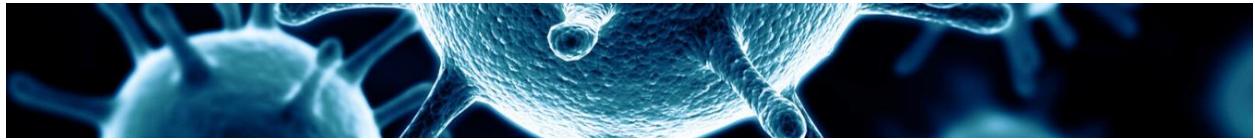
Estudo investigou se a expressão de genes relevantes para a invasão e infecção do SARS-CoV-2 varia de acordo com um índice gênico (MEL-Index) que estima a capacidade do pulmão de sintetizar melatonina. Os resultados apontaram uma relação negativa entre o índice MEL e a infecção por SARS-CoV-2, sugerindo que a melatonina do pulmão e do trato respiratório pode ser um fator de proteção natural. Os dados abrem novas perspectivas epidemiológicas e farmacológicas, uma vez que os altos escores do índice MEL podem ser preditivos de portadores assintomáticos e a melatonina administrada por via nasal pode prevenir a evolução de portadores pré-sintomáticos (06/01/2021). Fonte: [Melatonin Research](#).

VACINAS

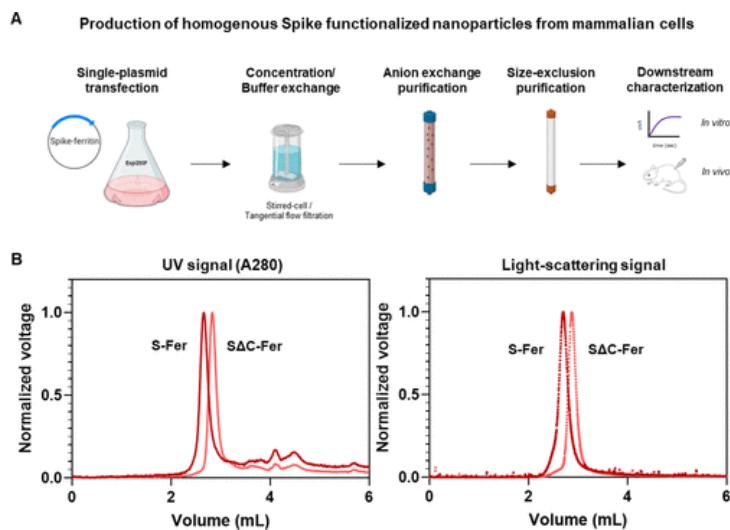
Estudo avaliou a segurança e eficácia da vacina desenvolvida pela Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 em uma análise interina agrupada de quatro ensaios desenvolvidos no Brasil, Reino Unido e África do Sul. Os voluntários tinham 18 anos ou mais e foram aleatoriamente designados (1:1) para o grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19 ou para o grupo controle (vacina meningocócica do grupo A, C, W e Y conjugada ou solução salina). Os participantes do grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19 receberam duas doses contendo 5×10^{10} partículas virais (dose padrão), sendo que em um subconjunto no estudo do Reino Unido, os voluntários receberam meia dose como primeira dose (dose baixa) e uma dose padrão como segunda dose. A análise de eficácia primária incluiu COVID-19 sintomático em participantes soronegativos com um esfregaço positivo para teste de amplificação de ácido nucleico mais de 14 dias após a segunda dose da vacina. Os participantes foram analisados de acordo com o tratamento recebido até 4 de novembro de 2020. Os estudos estão registrados em ISRCTN89951424e ClinicalTrials.gov, NCT04324606, NCT04400838, NCT04444674. Entre 23 de abril e 4 de novembro de 2020, 23.848 participantes foram inscritos e 11.636 (7.548 no Reino Unido, 4.088 no Brasil) foram incluídos na análise de eficácia primária provisória. Nos participantes que receberam duas doses padrão, a eficácia da vacina foi de 62,1% (27 [0,6%] de 4440 no grupo ChAdOx1 nCoV-19 *versus* 71 [6%] de



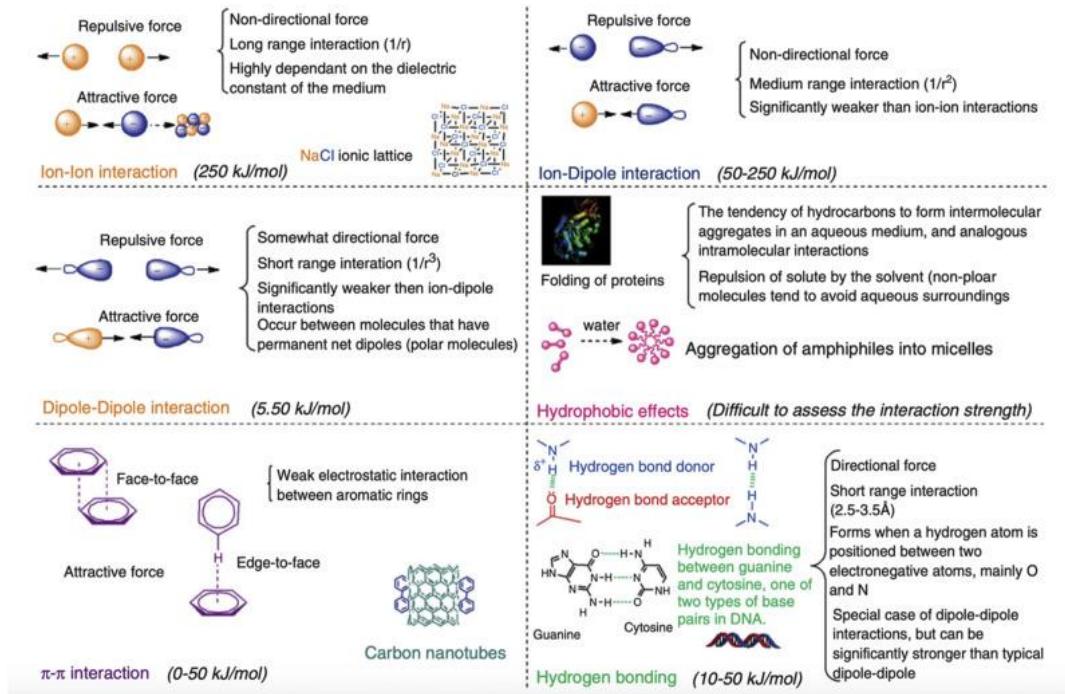
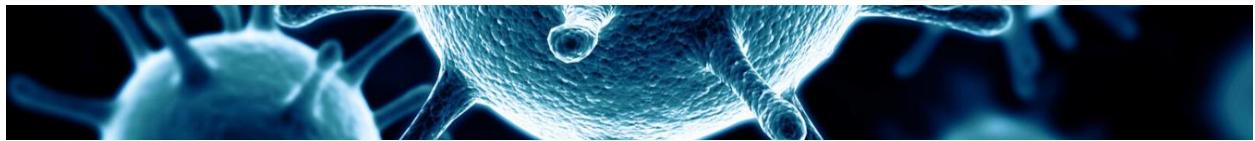
4455 no grupo de controle); em participantes que receberam uma dose baixa seguida por uma dose padrão, a eficácia foi 90,0% (três [0,2%] de 1367 *versus* 30 [2%] de 1374). A eficácia geral da vacina em ambos os grupos foi de 70,4% (30 [0,5%] de 5807 *versus* 101 [1,7%] de 5829). A partir do dia 21 após a primeira dose, houve dez casos de hospitalização por COVID-19, todos no braço de controle; dois foram classificados como COVID-19 grave, incluindo um óbito. Houve 74.341 pessoas-mês de acompanhamento de segurança: 175 eventos adversos graves ocorreram em 168 participantes, 84 eventos no grupo da vacina ChAdOx1 nCoV-19 e 91 no grupo de controle. Três eventos foram classificados como possivelmente relacionados à vacina: um no grupo ChAdOx1 nCoV-19, um no grupo de controle e um em um participante que permanece mascarado para a alocação do grupo. Apesar das pequenas diferenças entre os estudos, há consistência suficiente para justificar a proposta de análise agrupada de dados, o que fornecerá maior precisão para os resultados de eficácia e segurança do que o que pode ser alcançado em estudos individuais e fornece uma compreensão mais ampla do uso da vacina em diferentes populações. Uma vez que os estudos estavam em andamento, um plano de análise estatística para a análise global agrupada foi desenvolvido antes do fechamento dos dados, em 4 de novembro de 2020, e da análise destes dados. O estudo foi finalizado com amplo feedback de reguladores nacionais e internacionais (incluindo a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido e Agência Europeia de Medicamentos), incluindo a justificativa para a incorporação de grupos que receberam diferentes doses de vacina. O ChAdOx1 nCoV-19 tem um perfil de segurança aceitável e foi considerado eficaz contra COVID-19 sintomático nesta análise provisória de ensaios clínicos em andamento (08/12/2021). Fonte: [The Lancet](#).



Pesquisadores projetaram candidatas de vacinas de subunidade usando nanopartículas de ferritina de automontagem exibindo um dos dois Spikes de SARS-CoV-2 multimerizados: ectodomínio de comprimento total (S-Fer) ou uma deleção de 70 aminoácidos C-terminal (S Δ C-Fer). Após uma única imunização de camundongos com qualquer uma das duas partículas de ferritina da proteína spike, em um ensaio de pseudovírus SARS-CoV-2 lentiviral revelou títulos médios de anticorpos neutralizantes pelo menos 2 vezes maiores do que aqueles em plasma convalescente de pacientes COVID-19. Além disso, uma única dose de S Δ C-Fer induziu respostas de neutralização significativamente maiores em comparação com a imunização com o monômero do domínio de ligação do receptor de Spike (RBD) ou trímero do ectodomínio da spike sozinha. Após uma segunda dose, os camundongos imunizados com S Δ C-Fer exibiram títulos neutralizantes mais elevados do que todos os outros grupos. Os resultados demonstram que a apresentação multivalente da proteína Spike de SARS-CoV-2 na ferritina pode aumentar notavelmente a produção de anticorpos neutralizantes, constituindo assim uma estratégia viável para a vacinação em dose única contra COVID-19 (05/01/2021). Fonte: [ACS Central Science](#)



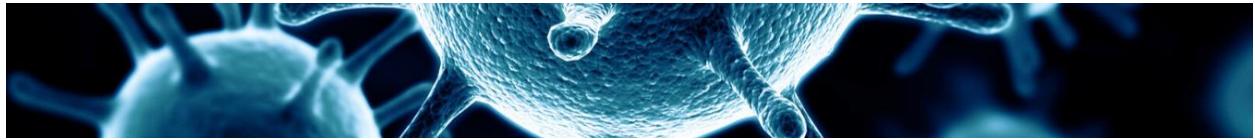
Auto-montagem (*self-assembly*) é uma organização espontânea de moléculas individuais que permite o *design* de nanopartículas com propriedades customizáveis. Neste artigo, os autores revisam o *design* e a *auto-montagem* das vacinas de mRNA. São destacados os materiais mais utilizados para a entrega do mRNA, suas características físico-químicas e outras considerações relevantes, como otimização do mRNA, rotas de administração, destino celular e ativação imunológica, importantes para o sucesso da vacinação por mRNA. Os autores também fazem uma análise das vacinas de mRNA para COVID-19 que atualmente estão em ensaios clínicos, ou prontas para clínica. (02/01/2021). Fonte: [Advanced Drug Delivery Reviews](#)



Vaccine (Company)	Dose (dosage volume)	Storage Requirements	Directions for use	Other	Compositions of LNP formulation
BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)	30 µg (0.3 mL)	1. -60°C to -80°C (6 months) protected from light. 2. 2°C to 8°C (5 days) protected from light. 3. RT (2 hours)	Supplied as a frozen suspension. Must be thawed and diluted with 1.8 mL of sterile preservative free saline solution (0.9%). After dilution, the vaccine needs to be kept at 2°C to 25°C and used within 6 hours.	The vaccine is supplied as a 5-dose vial.	<p>ALC-0315 = ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)</p> <p>ALC-0159 = 2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide</p> <p>DSPC = 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine</p> <p>Cholesterol</p> <p>Other ingredients: potassium chloride, monobasic potassium phosphate, sodium chloride, dibasic sodium phosphate dihydrate, and sucrose.</p>
mRNA-1273 (Moderna)	100 µg (0.5 mL)	1. -15°C to -25°C (6 months) protected from light. 2. 2°C to 8°C (30 days) protected from light. 3. 8°C to 25°C (12 hours)	Supplied as a frozen suspension. Must be thawed before use. Post-thawing, the vaccine must be kept at 2°C to 25°C and used within 6 hours	The vaccine is supplied as a 10-dose vial.	<p>SM-102 (Proprietary ionizable lipid) Structure not disclosed</p> <p>PEG2000-DMG = 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000</p> <p>DSPC = 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine</p> <p>Cholesterol</p> <p>Other ingredients: tromethamine (Tris), tromethamine HCl, acetic acid, sodium acetate, and sucrose.</p>

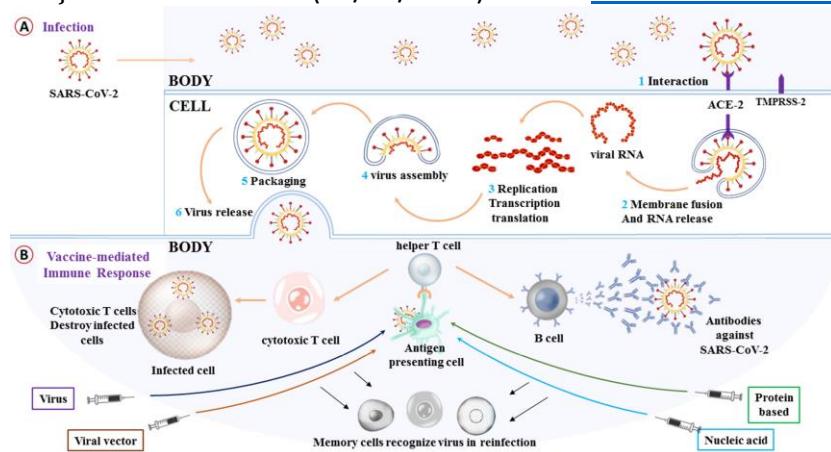
CIÊNCIA

A linhagem SARS-CoV-2 B.1.1.7 parece ter maior transmissibilidade em comparação com outras variantes. Assim, para conter e estudar essa variante do vírus SARS-CoV-2, é necessário desenvolver um teste molecular específico para identificá-la exclusivamente. Usando um *pipeline* completamente automatizado com técnicas de *deep learning*, a partir de 8.923 sequências da GISAID, os autores projetaram um conjunto de iniciadores (*primer set*) específico para a variante SARS-CoV-2 B.1.1.7 com 99% de precisão. Testes *in-silico* mostram que comparados com 20.571 amostras de vírus do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) essas sequências de conjunto de iniciadores não aparecem em outros vírus. Além disso, também não aparecem ao comparar com 487 amostras de outros coronavírus do *National Genomics Data Center* (NGDC). Em conclusão,



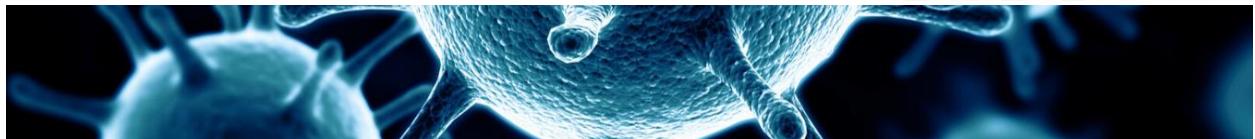
conjunto de iniciadores apresentado pode ser explorado como uma abordagem no diagnóstico inicial de pacientes COVID-19, ou utilizado como segundo passo de diagnóstico em casos já positivos para COVID-19, para identificar indivíduos portadores da variante B.1.1.7 (29/12/2020). Fonte: [BiorXiv](#)

Artigo aborda algumas questões importantes sobre o desenvolvimento de vacinas para o SARS-CoV-2, a saber: As vacinas irão estimular a resposta imune? Vacinas oferecerão resposta imune a longo prazo? O SARS-CoV-2 sofrerá mutação? Estamos preparados para a hipótese da vacinação não dar certo? (01/01/2021). Fonte: [Biomolecules & Therapeutics](#)



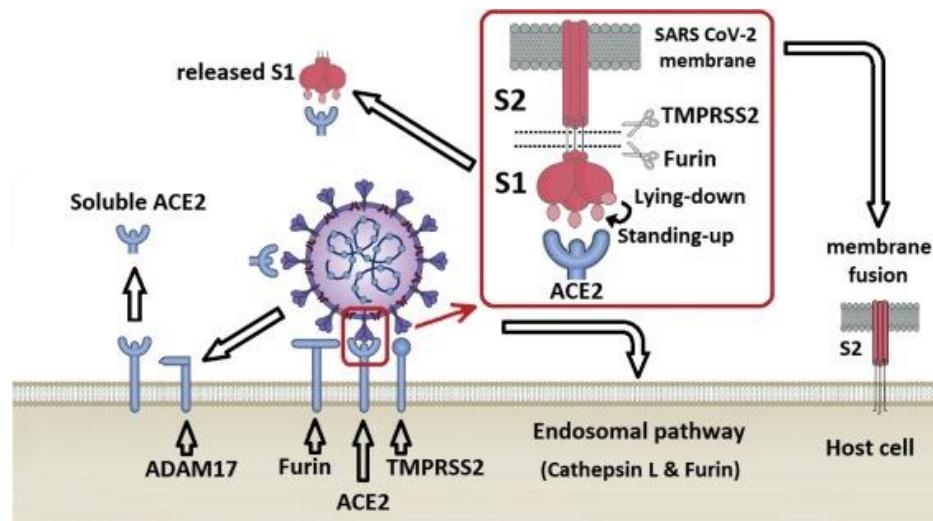
Estudo investigou se a expressão de genes relevantes para a invasão e infecção do SARS-CoV-2 varia de acordo com um índice gênico (MEL-Index) que estima a capacidade do pulmão de sintetizar melatonina. Os resultados apontaram uma relação negativa entre o índice MEL e a infecção por SARS-CoV-2, sugerindo que a melatonina do pulmão e do trato respiratório pode ser um fator de proteção natural. Os dados abrem novas perspectivas epidemiológicas e farmacológicas, uma vez que os altos escores do índice MEL podem ser preditivos de portadores assintomáticos e a melatonina administrada por via nasal pode prevenir a evolução de portadores pré-sintomáticos (06/01/2021). Fonte: [Melatonin Research](#).

Um total de 1.733 pacientes que receberam alta com COVID-19 (idade mediana de 57 anos e 897 homens) foram acompanhados no período de 16 de junho a 3 de setembro de 2020, e o tempo médio de acompanhamento após o início dos sintomas foi de 186 dias. Aos 6 meses após a infecção aguda, os sobreviventes de COVID-19 apresentavam problemas principalmente de fadiga ou fraqueza muscular, dificuldades para dormir e ansiedade ou depressão. Os pacientes que estavam mais gravemente enfermos durante a internação hospitalar apresentaram maior redução da capacidade de difusão pulmonar e manifestações anormais nas imagens de tórax, representando a principal população-alvo para intervenção de recuperação em longo prazo (08/01/2021). Fonte: [The Lancet](#).

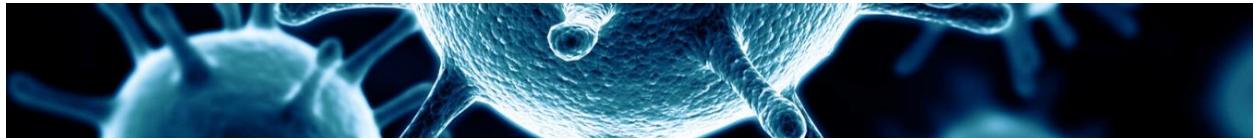


Estudo com objetivo de descrever o processo de recuperação de pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita envolveu 3762 voluntários que responderam a 257 questões online através da plataforma Qualtrics. A maioria dos entrevistados eram mulheres (78,9%), brancos (85,3%) com idade entre de 30 e 60 anos. Um total de 56 países estavam representados na amostra, sendo a maioria dos voluntários entrevistados residentes nos Estados Unidos (41,2%). Os voluntários relataram envolvimento multissistêmico prolongado e significativa incapacidade. A maioria não havia retornado aos níveis anteriores de trabalho por 6 meses. Muitos pacientes não se recuperaram em 7 meses, e continuaram com carga significativa de sintomas (27/12/2020). Fonte: [MedRxiv](#).

O receptor da ECA2 contribui para a entrada do SARS-CoV-2 na célula, no entanto a contribuição das funções enzimáticas da ECA2 para a patogênese da lesão pulmonar relacionada ao COVID-19 tem sido uma questão de debate. Este artigo busca tentar explicar os vários sintomas e patologias observados em indivíduos infectados com SARS-CoV-2 e pode ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos para COVID-19 (05/01/2021). Fonte: [Biomedicine & Pharmacotherapy](#)



Artigo demonstra que os principais achados laboratoriais hematológicos associados à forma grave da COVID-19 são representados por linfopenia e eosinopenia que ocorrem principalmente na população idosa, caracterizada por comorbidades cardiovasculares e imunossuficiencia. Além disso, níveis aumentados de dímero D, procalcitonina e proteína C reativa (PCR) parecem ser biomarcadores prognósticos poderosos, ajudando a prever o início da coagulopatia. Os pacientes com COVID-19 leve a grave exibiram síndrome de ativação macrofágica (MAS), expressão muito baixa relacionada ao antígeno leucocitário humano D (HLA-DR) com uma redução paralela de linfócitos CD04 +, linfócitos CD19 e células Natural Killer (NK). Estudo demonstrou que os corticosteroides resultaram na melhor terapia para a desregulação imunológica, ao passo que o reaproveitamento de tocilizumabe (antagonista do receptor de IL-6) não proporcionou benefício em pacientes com COVID-19. Além disso, a terapia anticoagulante se mostrou associada à redução da



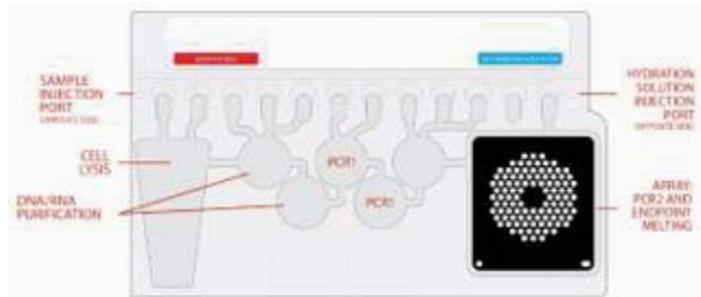
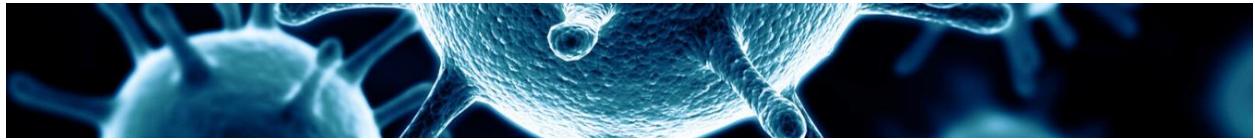
mortalidade intra-hospitalar e a necessidade de intubação em pacientes com COVID-19 (06/01/2021). Fonte: [Immunology Letters](#)

Esta revisão resume a composição do genoma e a caracterização genética do SARS-CoV-2. As análises filogenéticas de coronavírus revelam que o SARS-CoV-2 está geneticamente relacionado ao vírus Bat-SARS Like-Corona (Bat-SL-Cov) com 96% de identidade de genoma completo. O genoma da SARS-CoV-2 consiste em 15 ORFs codificados em 29 proteínas. Geneticamente, é considerado o segundo maior genoma de todos os vírus de RNA com um cap 5' e uma cauda poli-A 3' (06/01/2021). Fonte: [Saudi Journal of Biological Sciences](#)

Este estudo descreve a ocorrência de uma mutação silenciosa no domínio de ligação do RNA do gene codificador da fosfoproteína do nucleocapsídeo (proteína N) do SARS-CoV-2 que pode resultar em uma mutação missense pelo início de outra mutação de nucleotídeo único. Na sequência de DNA isolada da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi detectada uma sequência codificadora para o domínio de ligação ao RNA da proteína N. A comparação de sequências de DNA chinesas e iranianas mostrou que uma timina (T) foi mutada para citosina (C), então "TTG" da China foi alterado para "CTG" no Irã. Ambas as sequências de DNA do Irã e da China foram codificadas para leucina. Além disso, o segundo T em "CTG" no DNA ou uracila (U) em "CUG" nas sequências de RNA do Irã pode ser mutado para outro C por uma mutação missense resultante da timina DNA glicosilase (TDG) de humanos e de base mecanismo de reparo por excisão para produzir a codificação "CCG" para prolina, o que, consequentemente, pode aumentar a afinidade do domínio de ligação do RNA da proteína N ao RNA viral e melhorar a taxa de transcrição, patogenicidade, evasão do sistema de imunidade humana, disseminação no corpo humano, e risco de taxa de transmissão entre humanos do SARS-CoV-2 (01/2021). Fonte: [BMC](#).

TESTES PARA DIAGNÓSTICO

O BioFire® COVID-19 Test é um teste qualitativo para uso nos sistemas FilmArray® 2.0 e Torch para a detecção de RNA SARS-CoV-2 em swabs nasofaríngeos (NPS) em meios de transporte. Este teste recebeu autorização de uso de emergência do FDA. Uma bolsa descartável fechada contém todos os reagentes necessários para a preparação da amostra, extração de ácido nucleico, transcrição reversa, reação em cadeia da polimerase (PCR) e detecção de ácido nucleico amplificado para identificar o RNA do vírus SARS-CoV-2 em uma amostra NPS. Os controles internos monitoram todas as etapas do processo de teste. Assim que uma amostra NPS (0,3 mL) é carregada na bolsa descartável do sistema, o teste totalmente automatizado retorna os resultados em uma hora (31/12/2020). Fonte: [Open Forum Infectious Diseases](#)



TELEMEDICINA E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Os autores desenvolveram um modelo de inteligência artificial (IA) de COVID-19, denominado EDRnet (modelo de aprendizagem de conjunto baseado em rede neural profunda e modelos de floresta aleatórios- algorítmico que cria diversas árvores de decisão simultâneas), para prever a mortalidade hospitalar usando uma amostra de sangue de rotina em o momento da admissão hospitalar. Selecionaram 28 biomarcadores sanguíneos e usaram as informações de idade e sexo dos pacientes como dados de modelo. Para melhorar a previsão de mortalidade, adotaram uma abordagem de conjuntos combinando redes neurais profundas e modelos de floresta aleatórios. Treinaram o modelo com um banco de dados de amostras de sangue de 361 pacientes COVID-19 em Wuhan, China, e o aplicaram o modelo a 106 pacientes COVID-19 em três instituições médicas coreanas. Nos conjuntos de dados de teste, EDRnet forneceu alta sensibilidade (100%), especificidade (91%) e precisão (92%). Para ampliar o número de pontos de dados do paciente, desenvolveram um aplicativo web (BeatCOVID19) onde qualquer pessoa pode acessar o modelo para prever a mortalidade e pode registrar seus próprios resultados de laboratório de sangue (32/12/2020). Fonte: [Advancing Digital Health & Open Science](#)