

19 de abril 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.

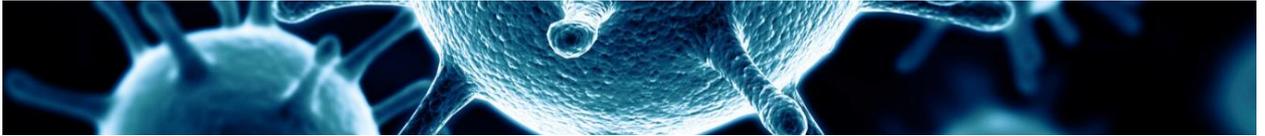
<p><b>ESTUDOS SOBRE COVID-19</b></p> <p>1. Panorama das Patentes Depositadas no INPI Descrevendo Métodos de Diagnóstico para Coronavírus e Outros Vírus Respiratórios 2. Pedidos de Patente de Ventiladores Pulmonares 3. RENDESIVIR Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositadas no INPI 4. RITONAVIR/LOPINAVIR/INTERFERON Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil 5. FAVIPISAVIR Tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositadas no INPI 6. Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositadas no INPI 7. Máscaras, Respiradores e variações: um panorama dos pedidos de patentes (PI e MU) e dos registros de desenho industrial (DI) no Brasil 8. VACINAS BASEADAS EM DNA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes. 9. Panorama dos documentos de patente relacionados às vacinas de RNA em testes clínicos para a prevenção da COVID-19</p> <p>gov.br/inpi <b>INPI</b></p>	<p><b>TRÂMITE PRIORITÁRIO</b></p> <p>Conheça as modalidades disponibilizadas pelo INPI e o passo a passo de como solicitar.</p> <p>gov.br/inpi <b>INPI</b></p>	<p><b>FINANCIAMENTO &amp; INCENTIVOS</b></p> <p>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>gov.br/inpi <b>INPI</b></p>
---	--	---

## DESTAQUES

Tendo em vista a quantidade significativa de informação que inserimos na página do ObTec COVID-19 nesse período de um ano, estamos publicando uma edição especial com objetivo de apresentar um histórico dos principais assuntos abordados nas nossas edições, a fim de mostrar a evolução da tecnologia e ciência relacionada à COVID-19 no período. São apresentados também os estudos publicados no âmbito do ObTec, observando-se que os mesmos foram elaborados de acordo com as tecnologias mais visadas no momento evidenciando os avanços na compreensão da resposta imunológica ao SARS-CoV-2 e destacando as lacunas do conhecimento, bem como as áreas para investigações futuras. [Acesse a edição de 1 ano aqui.](#)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) informou nesta segunda-feira (19) que aprovou, na última sexta-feira (16), um novo ensaio clínico de vacina contra a COVID-19. A vacina candidata terá duas doses com intervalo de 22 dias entre elas. O desenvolvimento clínico está sendo patrocinado pela empresa *Sichuan Clover Biopharmaceuticals*, sediada na China. O ensaio clínico aprovado é controlado por placebo, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina, em participantes a partir de 18 anos de idade. Nesta fase, devem ser incluídos até 22 mil voluntários distribuídos entre países da América Latina, além da África do Sul, Bélgica, China, Espanha, Polônia e Reino Unido. No Brasil, serão 12,1 mil voluntários, distribuídos nos estados do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Norte e Rio de Janeiro (19/04/2021). Fonte: [Agencia Brasil](#)

A Universidade Estadual do Ceará (Uece) firmou uma parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos contra a COVID-19 a partir de anticorpos de Ilhamas. No estudo é realizada a coleta do sangue desses animais

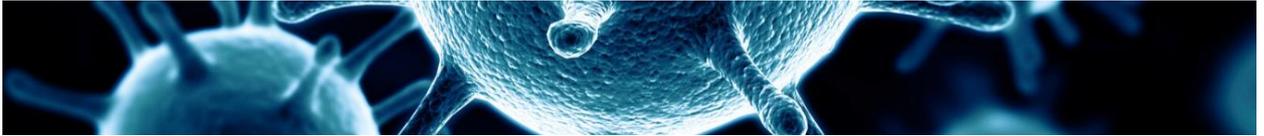


para a produção de nanocorpos (partículas de anticorpos) contra a COVID-19. Os anticorpos das lhamas são mais reativos ao SARS-CoV-2, por isso, são muito promissores para o desenvolvimento de medicamento contra essa doença. Nanocorpos são as menores frações de anticorpos capazes de reconhecer e neutralizar um antígeno. Os nanocorpos possuem cerca de um décimo do tamanho do anticorpo inteiro. A partir do momento que for identificado o nanocorpo de interesse, suas propriedades, como afinidade e solubilidade, são melhoradas em laboratório para viabilizar a formulação de um medicamento. Esses insumos podem ser usados tanto para a terapêutica como para o diagnóstico da doença (17/04/2021). Fonte: [G1](#)

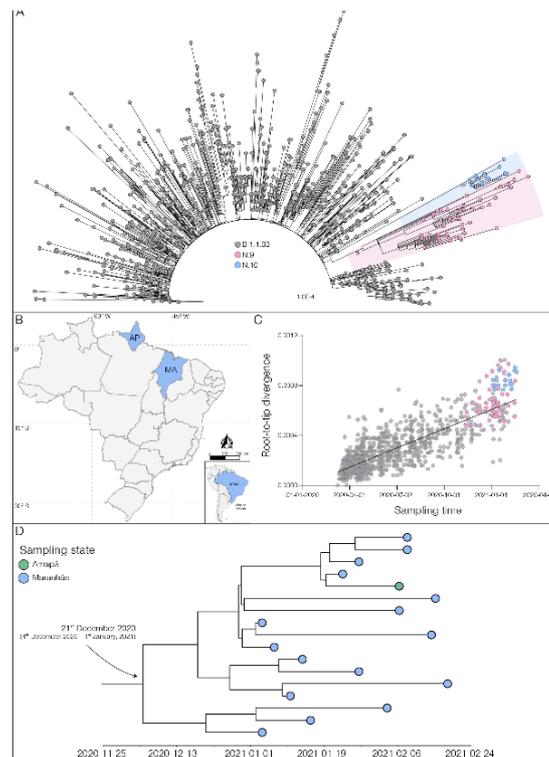
Artigo relata que infecções COVID-19 caíram 60% na Inglaterra nos últimos dois meses. Os pesquisadores do *Imperial College London* sugerem que as infecções estão agora levando a menos internações e óbitos, o que provavelmente reflete o impacto do programa de vacinação. O estudo analisa os resultados dos testes de *swab* domiciliar realizados por 140.844 pessoas de 11 a 30 de março. Destes, 227 foram positivos, dando prevalência ponderada de infecção de 0,20%. Na rodada anterior do estudo, realizada de 4 a 23 de fevereiro, a prevalência nacional foi de 0,49%. A prevalência de infecção na Inglaterra está agora em um nível visto pela última vez no início de setembro de 2020 e se aproximando do nível no final do primeiro bloqueio na Inglaterra em maio de 2020. As crianças em idade escolar primária apresentaram o maior número de infecções (0,41%), enquanto as pessoas com mais de 65 anos tiveram a menor taxa (0,09%). Essas tendências provavelmente devem-se à reabertura das escolas em 8 de março de 2021 e ao programa de vacinação COVID-19 que se concentrou inicialmente em idosos e mais vulneráveis. O estudo também constatou que as pessoas que viviam nos bairros menos carentes apresentaram menor prevalência de positividade de *swabs* (0,13%), em comparação com 0,33% nos bairros mais carentes (08/04/2021). Fonte: [BMJ](#)

As duas vacinas BBIBP-CorV e ZF2001 que vêm sendo desenvolvidas na China foram aprovadas para autorização de comercialização condicional. A BBIBP-CorV é uma vacina de vírus inativado e ZF2001 é uma vacina de proteína de domínio de ligação a receptor dimérico recombinante (RBD) atualmente em ensaios clínicos de fase 3 e aprovada para uso de emergência na China e no Uzbequistão. Ambas as vacinas mostraram boa imunogenicidade nos ensaios de fase 1 e 2 (13/04/2021). Fonte: [The Lancet](#)

A epidemia de SARS-CoV-2 no Brasil é dominada por diferentes linhagens que abrigam a mutação E484K no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* (S). Uma linhagem designada como P.1 é considerada uma Variante de Preocupação (VOC), enquanto duas outras linhagens designadas como P.2 e N.9 são consideradas Variantes de Interesse (VOI). Aqui, pesquisadores relatam um novo VOI SARS-CoV-2 derivado da linhagem B.1.1.33, preliminarmente designado como linhagem PANGO N.10, abrigando 14 mutações definidoras de linhagem. Ele exibe como as alterações genéticas mais notáveis as mutações V445A e E484K na proteína S RBD, várias mutações não sinônimas (P9L, I210V e L212I) e três deleções ( $\Delta$ 141-144,  $\Delta$ 211 e  $\Delta$ 256-258) na proteína S, incluindo uma proteína NS7b truncada devido a uma deleção de deslocamento de quadro. Outras cinco mutações definidoras de linhagem foram encontradas entre NSP3, NSP5, NSP6 e N. Este VOI



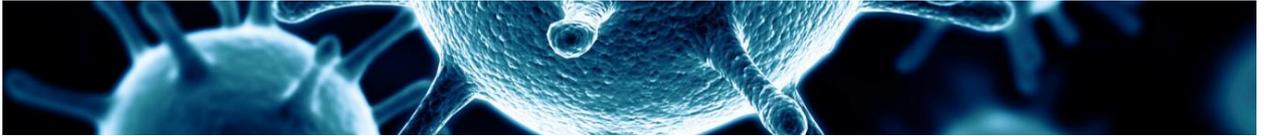
provavelmente surgiu no final de dezembro de 2020 e compreende uma fração significativa (23%) dos casos positivos de SARS-CoV-2 detectados no estado brasileiro de Maranhão (região Nordeste), entre janeiro e fevereiro de 2021 (07/04/2021). Fonte: [Virological](#)



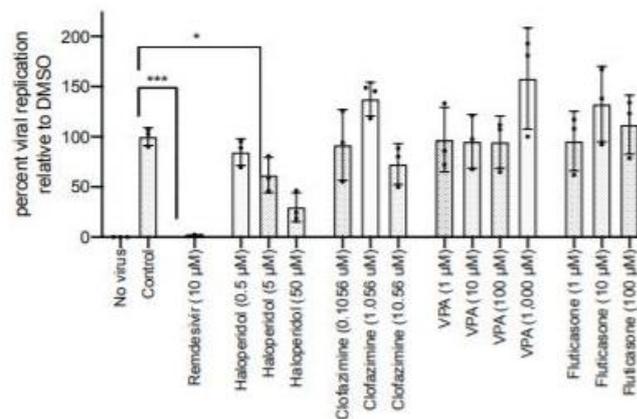
## MEDICAMENTOS

Pesquisadores mostram que MK-4482, um análogo de nucleosídeo administrado por via oral, inibe a replicação de SARS-CoV-2 no modelo de hamster sírio. O efeito inibitório do MK-4482 na replicação do SARS-CoV-2 foi observado em animais quando o fármaco foi administrado 12 h antes ou 12 h após a infecção em um modelo de exposição de alto risco. Estes dados suportam a utilidade potencial de MK-4482 para controlar a infecção por SARS-CoV-2 em humanos após exposição de alto risco, bem como para o tratamento de pacientes com COVID-19 (16/04/2021). Fonte: [Nature](#)

Pesquisadores aplicaram um banco de dados computacional de reposicionamento de fármacos às assinaturas de expressão diferencial dos genes do SARS-CoV-2 derivadas de dados disponíveis publicamente. Usando uma estratégia de correspondência de padrões baseada em classificação, as assinaturas foram consultadas em relação aos perfis de fármacos do Mapa de Conectividade (CMap). Validaram dezesseis dos fármacos com potencial em ensaios antivirais SARS-CoV-2 em células Calu-3 ou 293T-ACE2. Tais experimentos de validação em linhagens de células humanas mostraram que 11 dos 16 compostos testados até o momento (incluindo clofazimina, haloperidol e outros) tinham atividade antiviral mensurável contra SARS-CoV-2. Estes resultados iniciais são

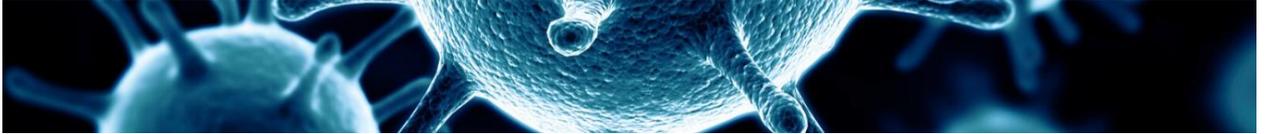


encorajadores à medida que pesquisadores continuam a trabalhar no sentido de uma análise mais aprofundada desses fármacos previstos como potenciais terapêuticas para o tratamento de COVID-19 (29/03/2021) (in Review). Fonte: [Scientific Reports](#)



Estudo investigou se pacientes com doença inflamatória intestinal tratada com infliximabe atenuaram respostas sorológicas a uma dose única de uma vacina SARS-CoV-2. As respostas de anticorpos e as taxas de soroconversão em pacientes tratados com infliximabe (n=865) foram comparadas a uma coorte tratada com vedolizumabe (n=428), um anticorpo monoclonal anti-integrino α4β7 seletivo. O resultado primário foi as concentrações de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (S) 3-10 semanas após a vacinação em pacientes sem evidência de infecção prévia. Os desfechos secundários foram taxas de soroconversão e respostas de anticorpos após infecção passada ou uma segunda dose da vacina BNT162b2. As concentrações de anticorpos anti-SARS-CoV-2 foram menores em pacientes tratados com infliximabe do que vedolizumabe, após a vacinação com BNT162b2 ou ChAdOx1 nCoV-19. Estudo conclui que infliximabe está associada à imunogenicidade atenuada a uma dose única das vacinas BNT162b2 e ChAdOx1 nCoV-19. A vacinação após a infecção pelo SARS-CoV-2, ou uma segunda dose de vacina, levou à soroconversão na maioria dos pacientes. Assim, a segunda dose atrasada deve ser evitada em pacientes tratados com infliximabe (29/04/2021). Fonte: [medRxiv](#)

A Universidade Estadual do Ceará (Uece) firmou uma parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos contra a COVID-19 a partir de anticorpos de lhamas. No estudo é realizada a coleta do sangue desses animais para a produção de nanocorpos (partículas de anticorpos) contra a COVID-19. Os anticorpos das lhamas são mais reativos ao SARS-CoV-2, por isso, são muito promissores para o desenvolvimento de medicamento contra essa doença. Nanocorpos são as menores frações de anticorpos capazes de reconhecer e neutralizar um antígeno. Os nanocorpos possuem cerca de um décimo do tamanho do anticorpo inteiro. A partir do momento que for identificado o nanocorpo de interesse, suas propriedades, como afinidade e solubilidade, são melhoradas em laboratório para viabilizar a formulação de um medicamento. Esses insumos podem ser usados tanto para a terapêutica como para o diagnóstico da doença (17/04/2021). Fonte: [G1](#)

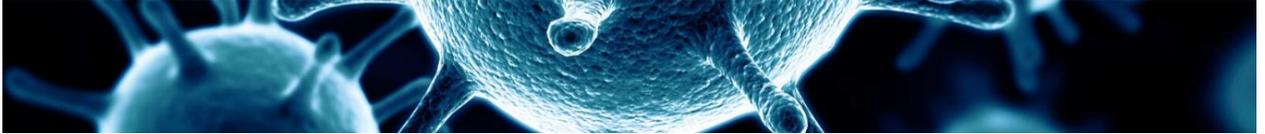


## VACINAS

Três profissionais de saúde receberam 30 µg da vacina BNT162b2 mRNA contra a COVID - 19 da Pfizer, seguido por uma segunda dose idêntica, 21 dias depois. O sangue venoso foi coletado no início e em intervalos seriados, até 63 dias após. Todos os indivíduos eram soronegativos para SARS-CoV-2 no início do estudo. Os níveis de IgG total anti-RBD, anti-S1 / S2 e anti-RBD IgG aumentaram entre 91 e 368 vezes até 21 dias após a primeira dose da vacina, atingindo então um platô. Os níveis aumentaram ainda mais após a segunda dose, com pico no dia 35, mas então diminuindo ligeiramente e se estabilizando ~50 dias após a primeira dose da vacina. Os níveis de IgA anti-S1 aumentaram entre 7 e 11 dias após a primeira dose, diminuíram ligeiramente antes da segunda dose, após o que os níveis aumentaram ~24 vezes em relação ao valor basal. A cinética anti-RBD e anti-N / S1 IgM foi semelhante à do anti-S1 IgA, embora exibindo aumentos substancialmente mais fracos e picos modestos, apenas 4 a 7 vezes maior do que a linha de base. Foi observada intercorrelação altamente significativa entre Ig total anti-RBD, anti-S1 / S2 e anti-RBD IgG (todos  $r = 0,99$ ), enquanto outros anticorpos anti-SARS-CoV-2 exibiram correlações mais baixas, embora ainda significativas. A concentração de proteína S no soro foi indetectável em todos os momentos. O estudo conclui que a vacinação com mRNA do BNT162b2 gera uma resposta imune humoral robusta, especialmente envolvendo IgG e IgA anti-SARS-Cov-2, ampliada pela segunda dose da vacina (12/04/2021) (Preprint). Fonte: [Clinical Chemistry and Laboratory Medicine](#)

Pesquisadores relatam os resultados em cinco pacientes que apresentaram trombose venosa e trombocitopenia 7 a 10 dias após o recebimento da primeira dose da vacina de vetor adenoviral ChAdOx1 nCoV-19 contra a COVID-19. Os pacientes eram profissionais de saúde com idade entre 32 e 54 anos. Todos os pacientes tinham níveis elevados de anticorpos para os complexos do fator 4-poliânion das plaquetas; no entanto, eles não haviam tido nenhuma exposição anterior à heparina. Como os cinco casos ocorreram em uma população de mais de 130.000 pessoas vacinadas, os pesquisadores propõem que eles representam uma variante rara da trombocitopenia espontânea induzida por heparina relacionada à vacina, à qual referiram como trombocitopenia trombótica imunológica induzida por vacina (09/04/2021). Fonte: The [New England Journal of Medicine](#)

Artigo relata que infecções COVID-19 caíram 60% na Inglaterra nos últimos dois meses. Os pesquisadores do *Imperial College London* sugerem que as infecções estão agora levando a menos internações e óbitos, o que provavelmente reflete o impacto do programa de vacinação. O estudo analisa os resultados dos testes de *swab* domiciliar realizados por 140.844 pessoas de 11 a 30 de março. Destes, 227 foram positivos, dando prevalência ponderada de infecção de 0,20%. Na rodada anterior do estudo, realizada de 4 a 23 de fevereiro, a prevalência nacional foi de 0,49%. A prevalência de infecção na Inglaterra está agora em um nível visto pela última vez no início de setembro de 2020 e se aproximando do nível no final do primeiro bloqueio na Inglaterra em maio de 2020. As crianças em idade escolar primária apresentaram o maior número de infecções (0,41%), enquanto as pessoas com mais de 65 anos tiveram a menor taxa (0,09%). Essas tendências provavelmente devem-se à reabertura das escolas em 8 de março de 2021 e ao programa de vacinação



COVID-19 que se concentrou inicialmente em idosos e mais vulneráveis. O estudo também constatou que as pessoas que viviam nos bairros menos carentes apresentaram menor prevalência de positividade de *swabs* (0,13%), em comparação com 0,33% nos bairros mais carentes (08/04/2021). Fonte: [BMJ](#)

Pesquisadores do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Vacinas (INCTV) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) testam a potencial vacina do tipo quimera proteica contra a COVID-19. A expectativa é que até 40 mil voluntários participem dos testes clínicos. A pesquisa da potencial vacina contra a COVID-19 da UFMG está em testes pré-clínicos em animais, mas já apresentou bons resultados com grupos de camundongos e hamsters. Caso os testes avancem conforme o esperado, os pesquisadores esperam iniciar a pesquisa com humanos ainda em 2021 e estimam ter a fórmula pronta para o uso em 2022. Atualmente, o grupo de pesquisadores investiga a eficácia e segurança do imunizante do tipo quimera proteica em primatas não-humanos (macacos). Para as fases 1 e 2 do estudo clínico da vacina do tipo quimera proteica contra a COVID-19, a UFMG estima que será necessário o investimento de R\$ 30 milhões dos cofres públicos (19/04/2021). Fonte: [Canaltech](#)

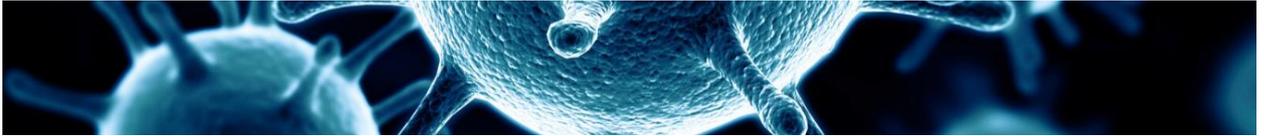
A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) informou nesta segunda-feira (19) que aprovou, na última sexta-feira (16), um novo ensaio clínico de vacina contra a COVID-19. A vacina candidata terá duas doses com intervalo de 22 dias entre elas. O desenvolvimento clínico está sendo patrocinado pela empresa *Sichuan Clover Biopharmaceuticals*, sediada na China. O ensaio clínico aprovado é controlado por placebo, para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina, em participantes a partir de 18 anos de idade. Nesta fase, devem ser incluídos até 22 mil voluntários distribuídos entre países da América Latina, além da África do Sul, Bélgica, China, Espanha, Polônia e Reino Unido. No Brasil, serão 12,1 mil voluntários, distribuídos nos estados do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Norte e Rio de Janeiro (19/04/2021). Fonte: [Agencia Brasil](#)

As duas vacinas BBIBP-CorV e ZF2001 que vêm sendo desenvolvidas na China foram aprovadas para autorização de comercialização condicional. A BBIBP-CorV é uma vacina de vírus inativado e ZF2001 é uma vacina de proteína de domínio de ligação a receptor dimérico recombinante (RBD) atualmente em ensaios clínicos de fase 3 e aprovada para uso de emergência na China e no Uzbequistão. Ambas as vacinas mostraram boa imunogenicidade nos ensaios de fase 1 e 2 (13/04/2021). Fonte: [The Lancet](#)

## CIÊNCIA

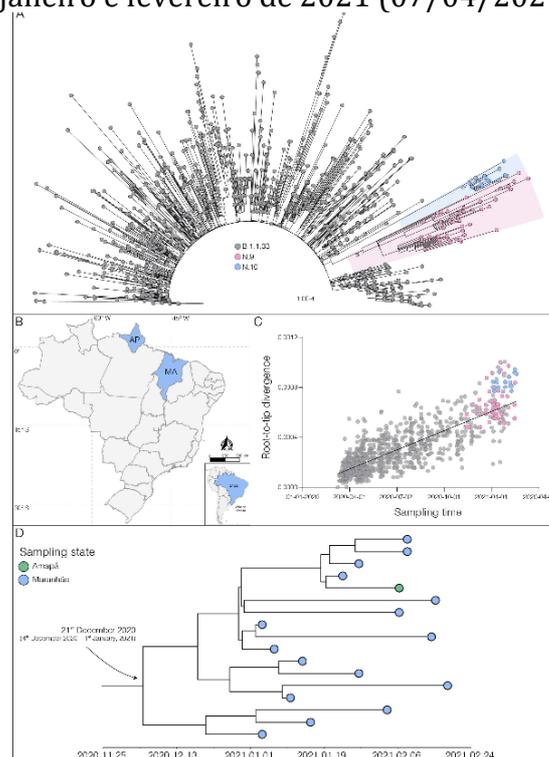
Estudo identifica 65 genes humanos que controlam a infecção por SARS-CoV-2, incluindo alguns que impedem o vírus de entrar nas células humanas. O objetivo da pesquisa foi compreender como as células humanas reagem ao novo coronavírus e quais fatores determinam a força de uma resposta à infecção. Estes incluíram genes estimulados por interferon (ISGs) antivirais de ampla ação e oito ISGs que inibiram especificamente a replicação do SARS-CoV-2 e 1. Entre os ISGs de ampla ação estava o BST2 / tetherin, que impedia a liberação viral e é antagonizado pela proteína Orf7a de SARS-CoV-2. No geral, esses dados iluminam um conjunto de ISGs que fundamentam o controle imunológico inato

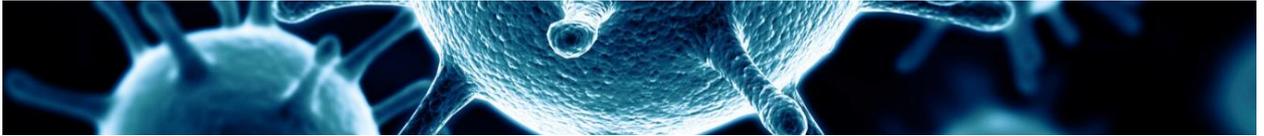




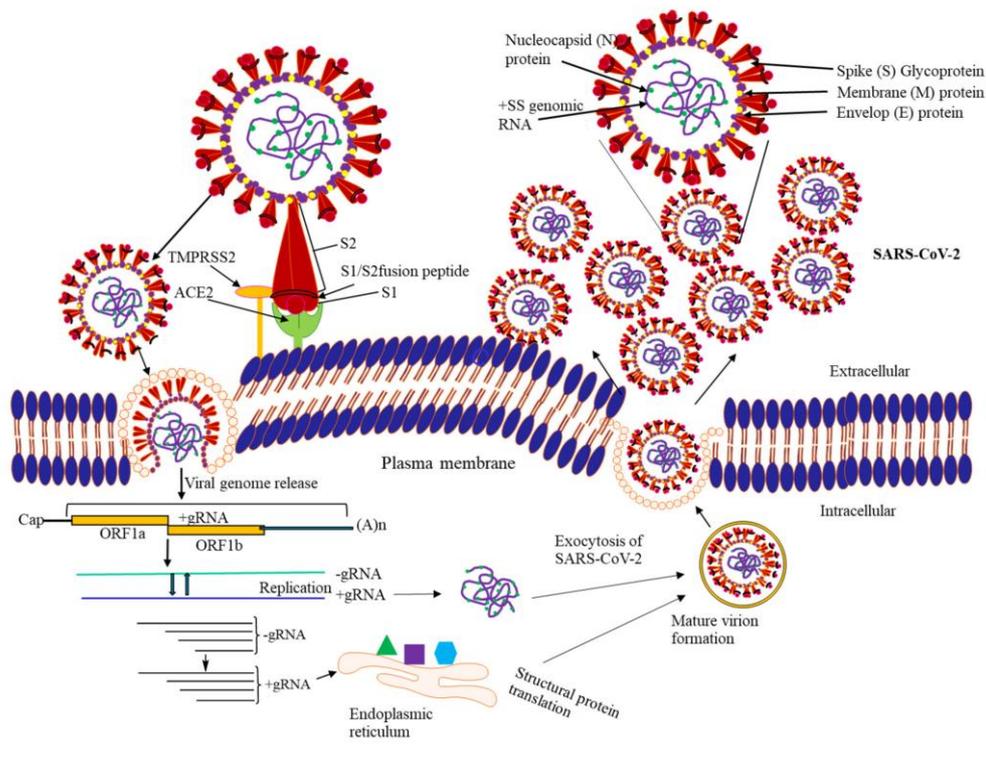
Estudos demonstraram que apesar da variabilidade nos resíduos de aminoácidos chave entre os coronavírus verificou-se que há uma similaridade estrutural entre o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* (S) de SARS-CoV-2 e SARS-CoV. Durante a infecção, a proteína *spike* do SARS-CoV-2 em comparação com o SARS-CoV exibe afinidade 10-20 vezes maior para o receptor da célula hospedeira cognata, a ECA2, levando à clivagem proteolítica da proteína S pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Nesta revisão, foi demonstrado a organização genômica, componentes proteicos estruturais e não estruturais e potenciais alvos moleculares prospectivos para o desenvolvimento de fármacos, terapia de plasma convalescente e uma miríade de vacinas potenciais para combater a infecção por SARS-CoV-2 (06/04/2021). Fonte: [Cells](#)

A epidemia de SARS-CoV-2 no Brasil é dominada por diferentes linhagens que abrigam a mutação E484K no domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* (S). Uma linhagem designada como P.1 é considerada uma Variante de Preocupação (VOC), enquanto duas outras linhagens designadas como P.2 e N.9 são consideradas Variantes de Interesse (VOI). Aqui, pesquisadores relatam um novo VOI SARS-CoV-2 derivado da linhagem B.1.1.33, preliminarmente designado como linhagem PANGO N.10, abrangendo 14 mutações definidoras de linhagem. Ele exibe como as alterações genéticas mais notáveis as mutações V445A e E484K na proteína S RBD, várias mutações não sinônimas (P9L, I210V e L212I) e três deleções ( $\Delta$ 141-144,  $\Delta$ 211 e  $\Delta$ 256-258) na proteína S, incluindo uma proteína NS7b truncada devido a uma deleção de deslocamento de quadro. Outras cinco mutações definidoras de linhagem foram encontradas entre NSP3, NSP5, NSP6 e N. Este VOI provavelmente surgiu no final de dezembro de 2020 e compreende uma fração significativa (23%) dos casos positivos de SARS-CoV-2 detectados no estado brasileiro de Maranhão (região Nordeste), entre janeiro e fevereiro de 2021 (07/04/2021). Fonte: [Virological](#)

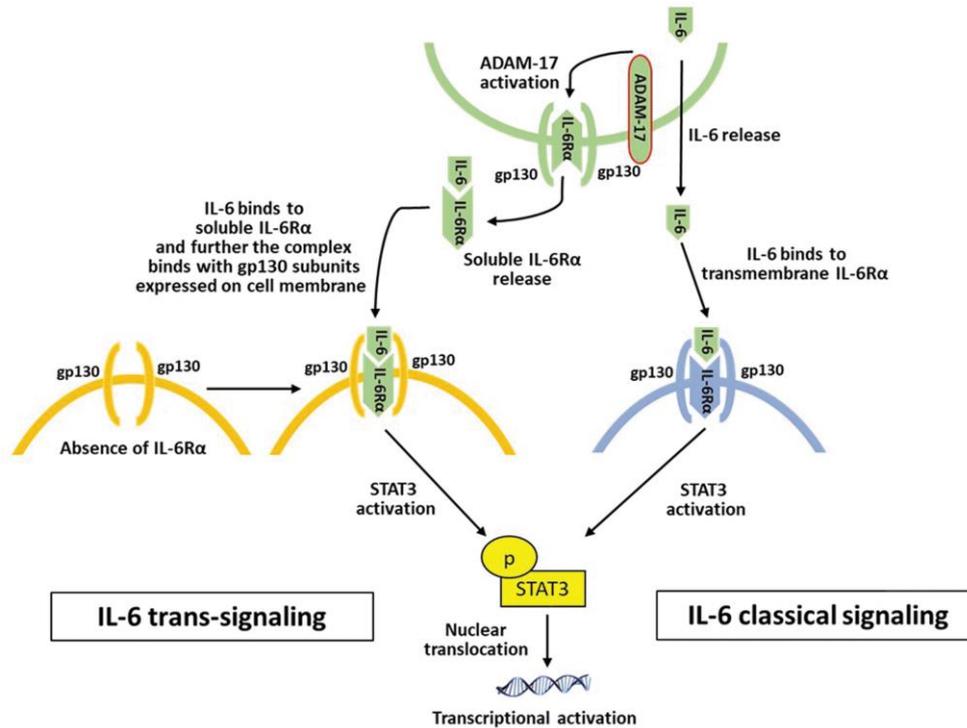
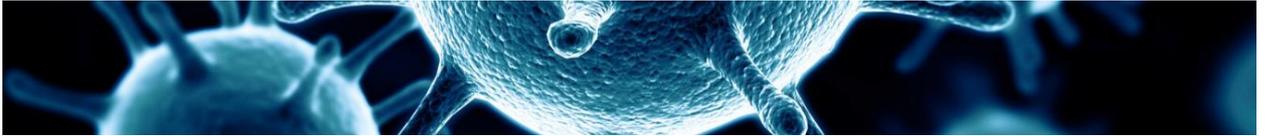




Pesquisadores projetaram três peptídeos muito curtos com base na sequência / fragmentos de estrutura de ECA2, que podem se ligar efetivamente ao domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S e podem, por sua vez, interromper importantes interações proteína do vírus com proteína do hospedeiro, bloqueando as etapas iniciais da infecção por SARS-CoV-2. Dois dos peptídeos se ligam à proteína do vírus com afinidade na faixa nanomolar e, como peptídeos muito curtos, têm grande potencial para o desenvolvimento de fármacos (09/04/2021). Fonte: [Molecules](#)



Estudo demonstra que o estado hiperinflamatório associado à COVID-19 ocorre devido à geração de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e muitas outras moléculas, incluindo quimiocinas, que podem resultar em vários danos aos tecidos e falha de múltiplos órgãos. A IL-6 é uma importante citocina inflamatória cuja produção está relacionada a várias funções biológicas que compõem o sistema imunológico e a vasculatura. O nível excessivo de IL-6 em pacientes com COVID-19 se correlaciona com doença grave, incluindo inflamação pulmonar, lesão pulmonar e falência de múltiplos órgãos. A ligação de IL-6 ao seu receptor transmembranar causa homodimerização de gp130, seguida por fosforilação de tirosina-705 de STAT3. STAT3 fosforilado então se transloca para o núcleo para indução da transcrição de diferentes genes-alvo (13/04/2021). Fonte: [DNA cell Biology](#)



## TESTES PARA DIAGNÓSTICO

Pesquisadores realizam uma validação prospectiva, em um único centro, de dois testes de diagnóstico rápido de detecção de antígeno (Ag-RDT), ambos atendendo aos critérios da OMS de  $\geq 80\%$  sensibilidade e  $\geq 97\%$  de especificidade, em comparação com RT-PCR em *swab* nasofaríngeo. Embora menos sensíveis do que RT-PCR, esses ensaios podem ser benéficos devido aos seus resultados rápidos, facilidade de uso e independência das estruturas laboratoriais existentes. Os critérios de teste com foco em pacientes com sintomas típicos no início do período sintomático precoce podem aumentar ainda mais o valor diagnóstico (31/03/2021). Fonte: [PLOS ONE](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248888)