

22 de fevereiro de 2021

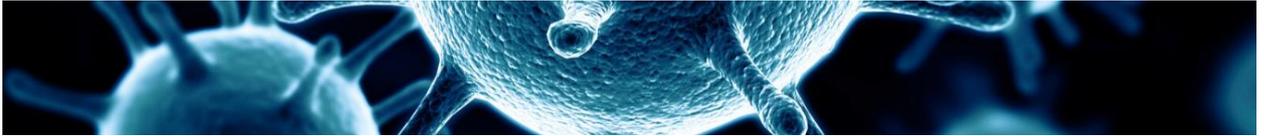
Acesse [o portal do OBTEC COVID-19](#) para o histórico de notícias e artigos científicos, estudos de PI e financiamentos relacionados ao novo coronavírus.

<h3>ESTUDOS SOBRE COVID-19</h3> <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. REMDESIVIR: 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. FAVIPIRAVIR: 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 </p>	<h3>TRÂMITE PRIORITÁRIO</h3> <p>Conheça as modalidades disponibilizadas pelo INPI e o passo a passo de como solicitar.</p> <p>gov.br/inpi </p>	<h3>FINANCIAMENTO & INCENTIVOS</h3> <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 </p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

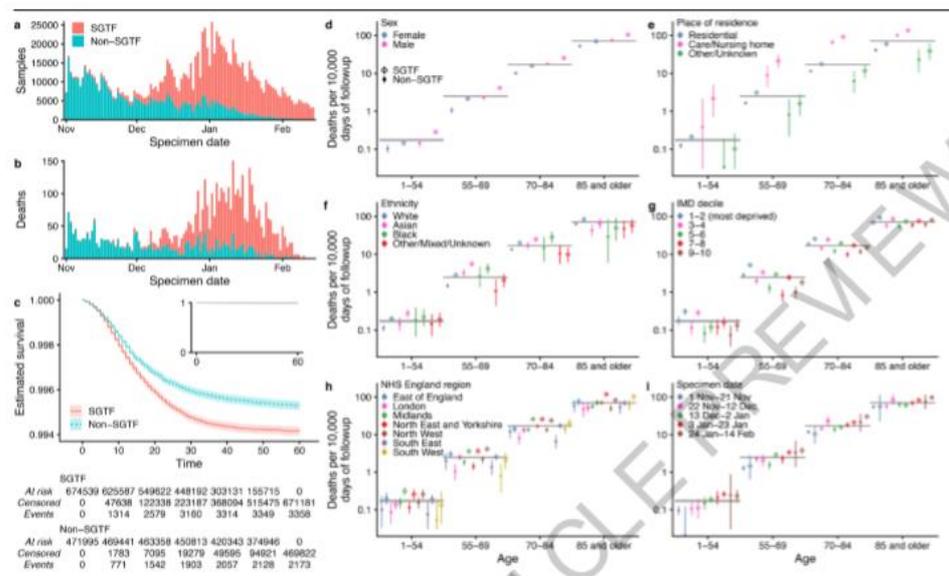
DESTAQUES

Dados de testes clínicos de fase III da vacina de Oxford/AstraZeneca realizados dos EUA, Chile e Peru mostraram que a vacina é segura e altamente eficaz. O ensaio demonstrou que a vacina evitou completamente os piores resultados da COVID-19. Nenhum voluntário no estudo relatou problemas de segurança graves. Mais de 32.000 indivíduos participaram do ensaio, o maior até agora para a vacina AstraZeneca. Com base nesses resultados, a vacina foi 79% eficaz na prevenção de infecções sintomáticas e 100% eficaz na prevenção de doença severa e hospitalização. A vacina também ofereceu uma forte proteção para os idosos, que não haviam sido tão bem representados em estudos anteriores. Entre os participantes da análise aproximadamente 79% eram brancos/caucasianos, 8% negros/afro-americanos, 4% nativos americanos e 4% asiáticos e 22% dos participantes eram hispânicos. Aproximadamente 20% dos participantes tinham 65 anos ou mais e aproximadamente 60% tinham comorbidades associadas a um risco aumentado de progressão de COVID-19 grave, como diabetes, obesidade grave ou doença cardíaca. (22/03/2021). Fonte: [AstraZeneca](#)

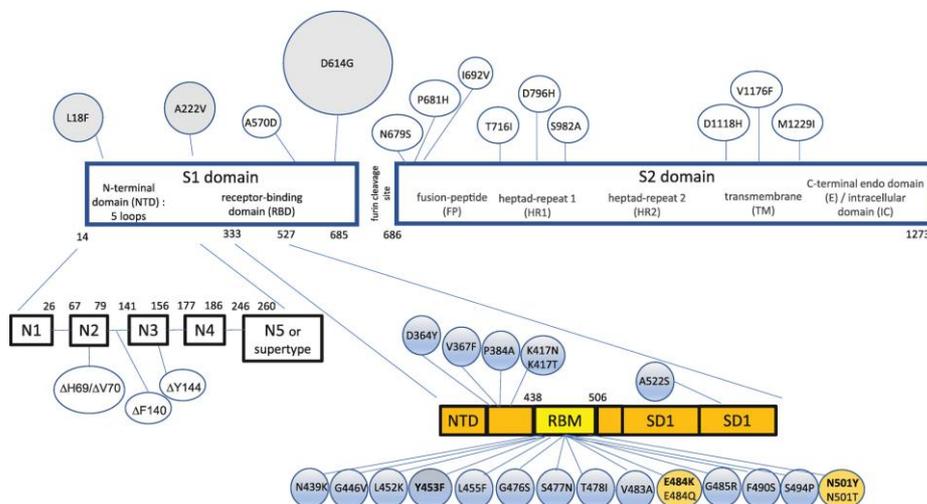
Estudo analisa um conjunto de dados que vincula 2.245.263 testes comunitários para SARS-CoV-2 positivos e 17.452 mortes por COVID-19 na Inglaterra de 1 de setembro de 2020 a 14 de fevereiro de 2021. Para 1.146.534 (51%) desses testes, a presença ou ausência de B.1.1.7 pode ser identificada devido a mutações nesta linhagem impedindo a amplificação do PCR do alvo do gene *spike* (falha do alvo do gene S, SGTF1). Com base em 4.945 mortes com *status* de SGTF conhecido, os autores estimaram que o risco de morte associado ao SGTF seja 55% maior após ajuste por idade, sexo, etnia, privação, residência domiciliar, autoridade local de residência e data do teste. Isso corresponde ao risco absoluto de morte para um homem de 55 a 69 anos, aumentando de 0,6% para 0,9% dentro de 28 dias após um teste positivo na

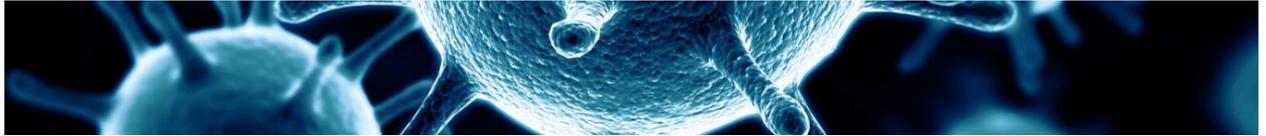


comunidade. Corrigindo a má classificação do SGTF e a falta no *status* de SGTF, estima-se 61% de maior risco de morte associado ao B.1.1.7. A análise sugere que o B.1.1.7 não só é mais transmissível do que as variantes SARS-CoV-2 pré-existent, mas também pode causar doenças mais graves (15/03/2021). Fonte: [Nature](#)

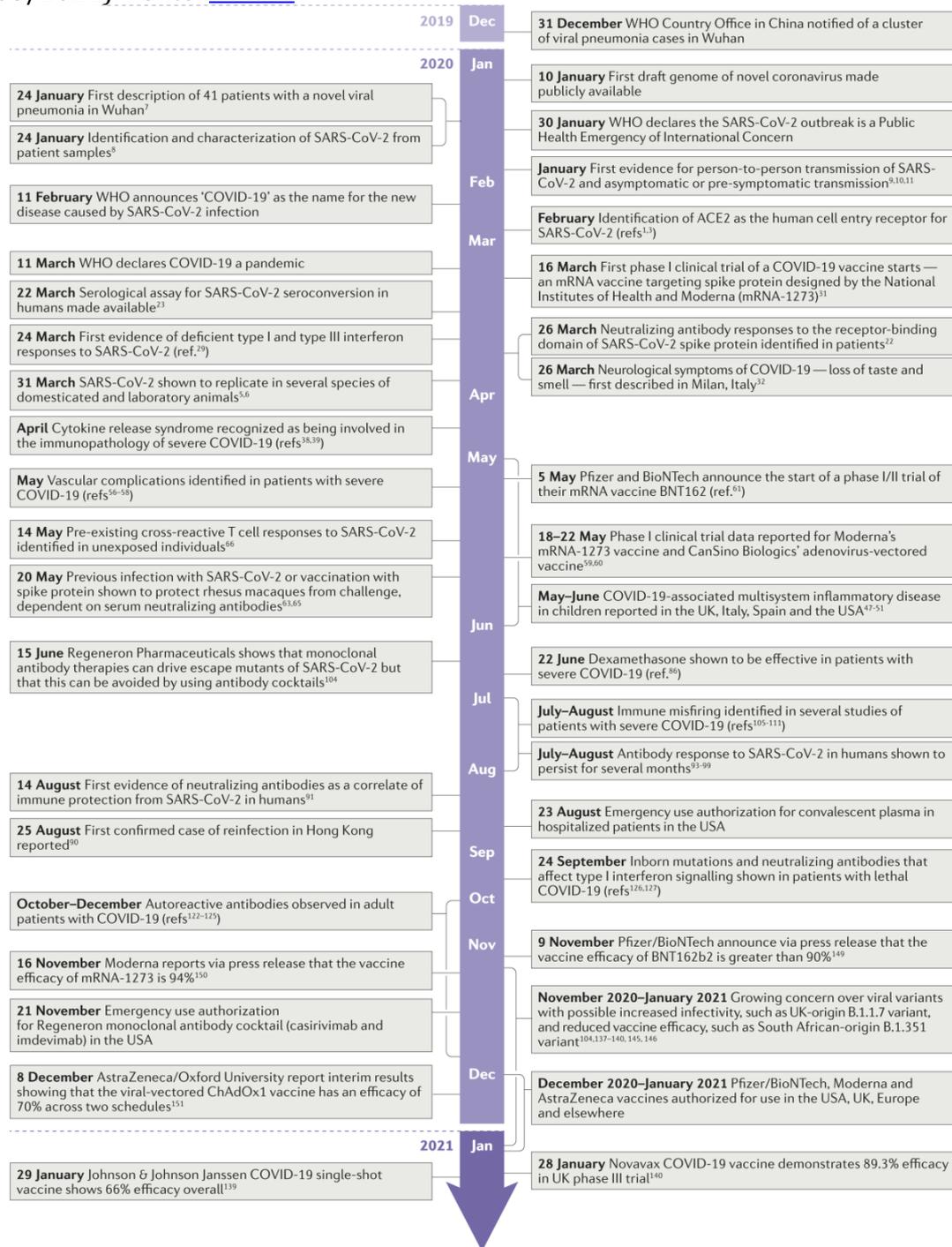


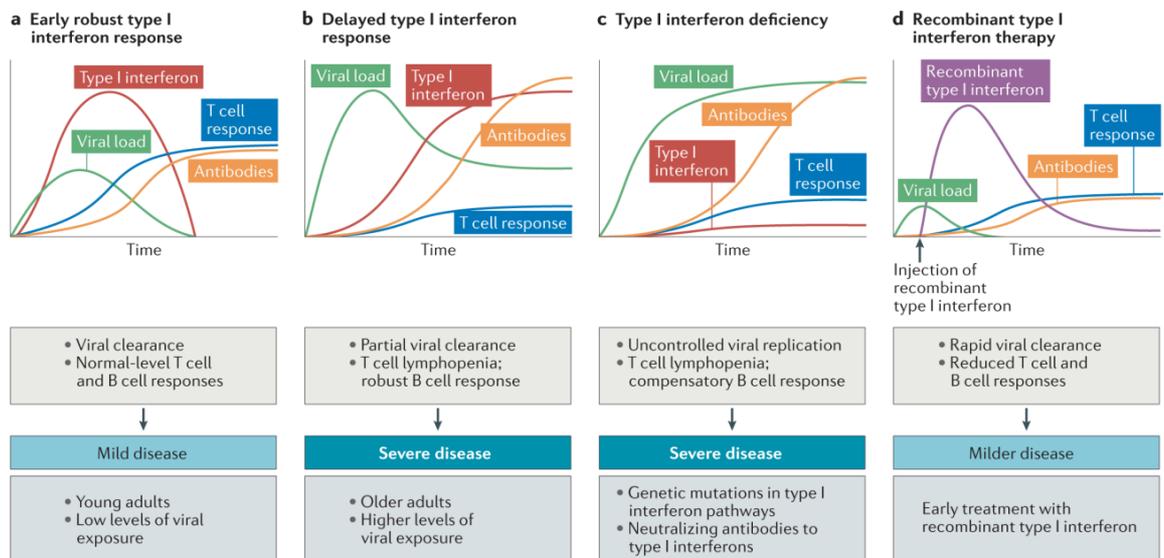
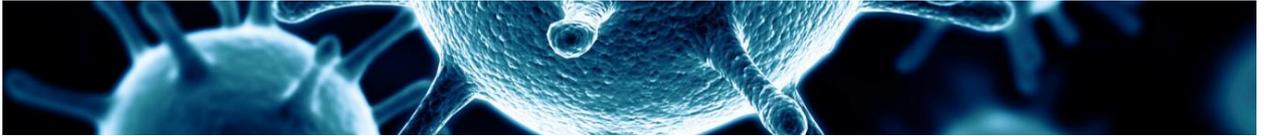
Artigo cita que a proteína *Spike* é o alvo tanto da terapêutica baseada em anticorpos (plasma convalescente, soro policlonal, anticorpos monoclonais) como para vacinas. Mutações no Spike podem afetar a eficácia desses tratamentos. A proteína Spike tem diferentes pontos críticos de mutação e deleção, sendo os mais perigosos para o escape imunológico aqueles dentro do domínio de ligação ao receptor (RBD), como K417N / T, N439K, L452R, Y453F, S477N, E484K e N501Y. A evolução convergente levou a diferentes combinações de mutações entre diferentes clados. Nesta revisão são analisadas as principais variantes de preocupação, ou seja, as chamadas cepas UK (B.1.1.7), Sul-Africana (B.1.351) e Brasileira (P.1) (16/03/2021). Fonte: [Medical Virology](#)



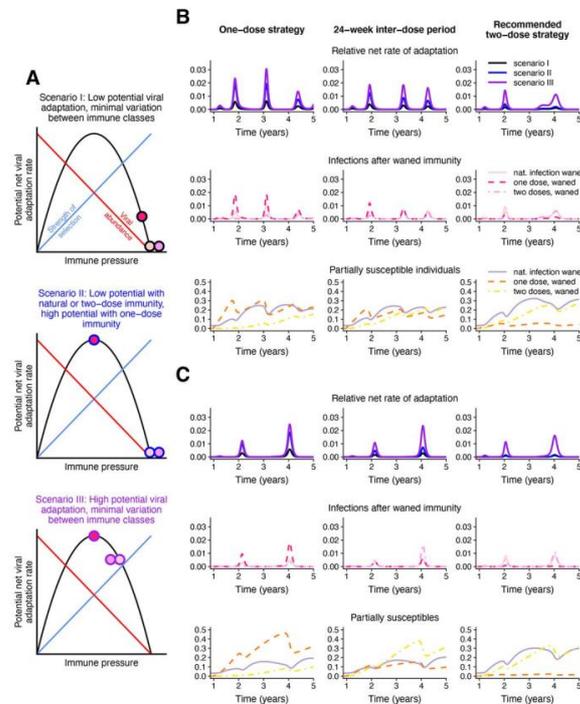
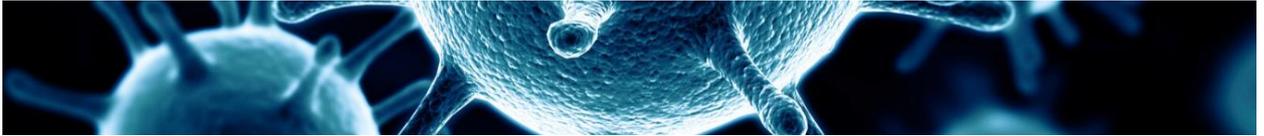


Artigo realiza uma linha do tempo das principais descobertas durante o primeiro ano da pandemia, que mostra os avanços na compreensão da resposta imunológica ao SARS-CoV-2 e destaca lacunas no conhecimento da doença, bem como áreas para investigações futuras (15/03/2021). Fonte: [Nature](#)





Diante da escassez de doses da vacina e dos desafios logísticos, várias estratégias estão sendo propostas para aumentar os níveis de imunidade da população ao SARS-CoV-2. Duas questões críticas surgem: como o tempo de administração da segunda dose afetará a dinâmica da infecção e as perspectivas para a evolução do escape imune viral por meio de um aumento de indivíduos parcialmente imunes. Ambos dependem da robustez da resposta imune induzida por uma única dose, em comparação com a imunidade natural e de duas doses. Com base em um modelo imunoepidemiológico existente, os autores descobriram que, no curto prazo, o foco em uma dose geralmente diminui as infecções, mas os resultados de longo prazo dependem dessa robustez imunológica relativa. Em seguida, os autores exploram três cenários de seleção e descobriram que uma política de dose única pode aumentar o potencial de evolução antigênica sob certas condições de imunidade parcial da população. Destaca-se a necessidade crítica de testar cargas virais e quantificar as respostas imunológicas após uma dose de vacina e de aumentar os esforços de vacinação em todo o mundo (09/03/2021). Fonte: [Science](#)

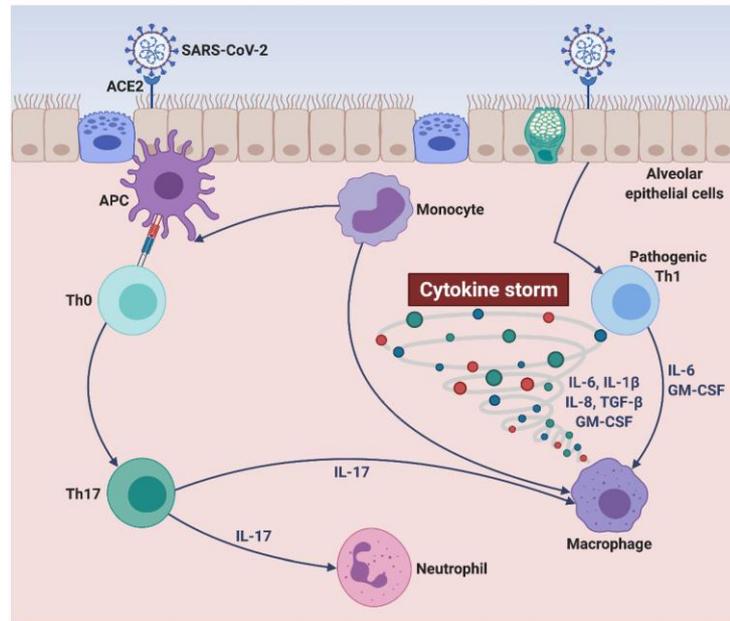
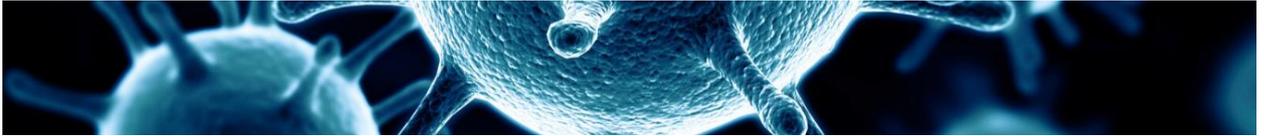


MEDICAMENTOS

Dado o papel do receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5) na migração das células imunes e inflamação, pesquisadores investigaram o impacto do bloqueio da CCR5 através de anticorpo monoclonal humanizado específico para CCR5, leronlimabe, em pacientes graves de COVID-19. 10 pacientes com COVID-19 em estado terminal receberam duas doses de leronlimabe. Foram analisadas alterações na apresentação clínica, populações de células imunes, inflamação, bem como viremia plasmática do SARS-CoV-2 antes e 14 dias após o tratamento. Os resultados observados sugerem que a inibição de CCR5 em pacientes críticos com COVID-19 diminui as citocinas inflamatórias, aumenta as células T CD8 e diminui RNA do SARS-CoV2 no plasma até o dia 14 (fev/2021). Fonte: [International Journal of Infectious Diseases](#)

Estudo busca um medicamento para atuar no ciclo de vida viral do SARS-CoV-2 agindo na principal protease 3CLpro (Mpro). O medicamento candidato PF-00835231 e o estudo realizou uma análise comparativa de PF-00835231, o inibidor pré-clínico 3CLpro GC-376, e o inibidor de polimerase remdesivir, em células epiteliais basais alveolares modificadas para expressar ECA2 (23/02/2021). Fonte: [Journal of Virology](#)

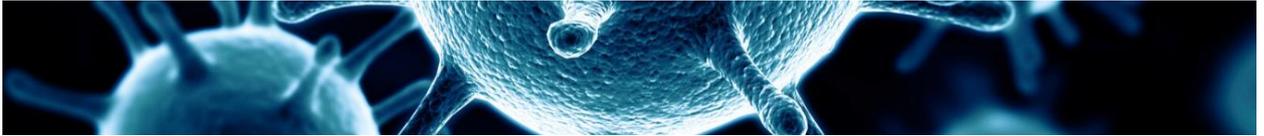
O objetivo deste artigo de revisão é focar a justificativa da utilização de tocilizumabe, antagonista do receptor de interleucina-6 (IL-6), na tempestade de citocinas desencadeada pela SARS-CoV-2, bem como discutir as evidências atuais e as perspectivas futuras, especialmente no que diz respeito aos ensaios em andamento referentes à avaliação dos efeitos terapêuticos do tocilizumabe em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com risco de vida (17/03/2021). Fonte: [International Journal of Molecular Sciences](#)



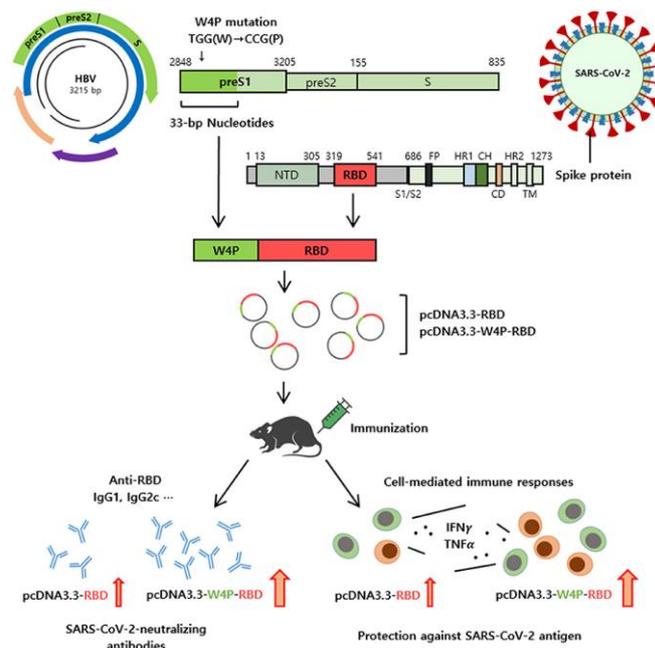
VACINAS

Dados de testes clínicos de fase III da vacina de Oxford/AstraZeneca realizados nos EUA, Chile e Peru mostraram que a vacina é segura e altamente eficaz. O ensaio demonstrou que a vacina evitou completamente os piores resultados da COVID-19. Nenhum voluntário no estudo relatou problemas de segurança graves. Mais de 32.000 indivíduos participaram do ensaio, o maior até agora para a vacina AstraZeneca. Com base nesses resultados, a vacina foi 79% eficaz na prevenção de infecções sintomáticas e 100% eficaz na prevenção de doença severa e hospitalização. A vacina também ofereceu uma forte proteção para os idosos, que não haviam sido tão bem representados em estudos anteriores. Entre os participantes da análise aproximadamente 79% eram brancos/caucasianos, 8% negros/afro-americanos, 4% nativos americanos e 4% asiáticos e 22% dos participantes eram hispânicos. Aproximadamente 20% dos participantes tinham 65 anos ou mais e aproximadamente 60% tinham comorbidades associadas a um risco aumentado de progressão de COVID-19 grave, como diabetes, obesidade grave ou doença cardíaca. (22/03/2021). Fonte: [AstraZeneca](https://www.astrazeneca.com)

Neste estudo, foi desenvolvida uma nova candidata à vacina de DNA contra SARS-CoV-2 codificando uma proteína quimérica do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S do SARS-CoV-2 fundida a uma sequência de 33 bps (11 aa) da região pré-S1 do vírus da hepatite B (HBV) com uma mutação W4P (W4P-RBD) na região n-terminal tendo sido avaliada a sua imunogenicidade. Experimentos de transfecção *in vitro* em múltiplas linhagens celulares demonstraram que a proteína W4P-RBD vs. wild-type (W-RBD) levou a uma produção aprimorada de IL-6 e TNF α nos níveis de transcrição e tradução, sugerindo o potencial adjuvante das sequências pré-S1 do terminal N para vacinas de DNA contra SARS-CoV-2. O W4P-RBD também levou a uma maior produção de IgG e IgA, que podem neutralizar e bloquear a infecção pelo SARS-CoV-2 tanto no soro quanto no fluido de lavagem broncoalveolar (BAL) do pulmão em camundongos vacinados. Além disso, o W4P-RBD levou



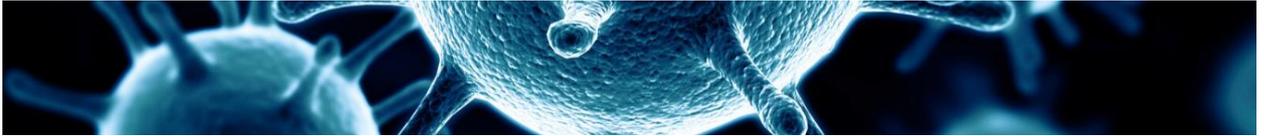
a uma resposta imune celular mediada por células T sob a estimulação da proteína S1. Em resumo, o W4P-RBD gerou respostas imunes humorais e mediadas por células robustas contra SARS-CoV-2 em camundongos vacinados, destacando sua viabilidade como uma nova vacina de DNA para proteger contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (26/02/2021). Fonte: [Front. Immunol.](#)



Em entrevista (Audio) realizada em 16 de março de 2021 os editores da NEJM discutem os resultados *in vitro* e clínicos da vacinação contra o SARS-CoV-2 em relação à eficácia frente às diferentes variantes do vírus (18/03/2021). Fonte: [N. Engl. J. med.](#)

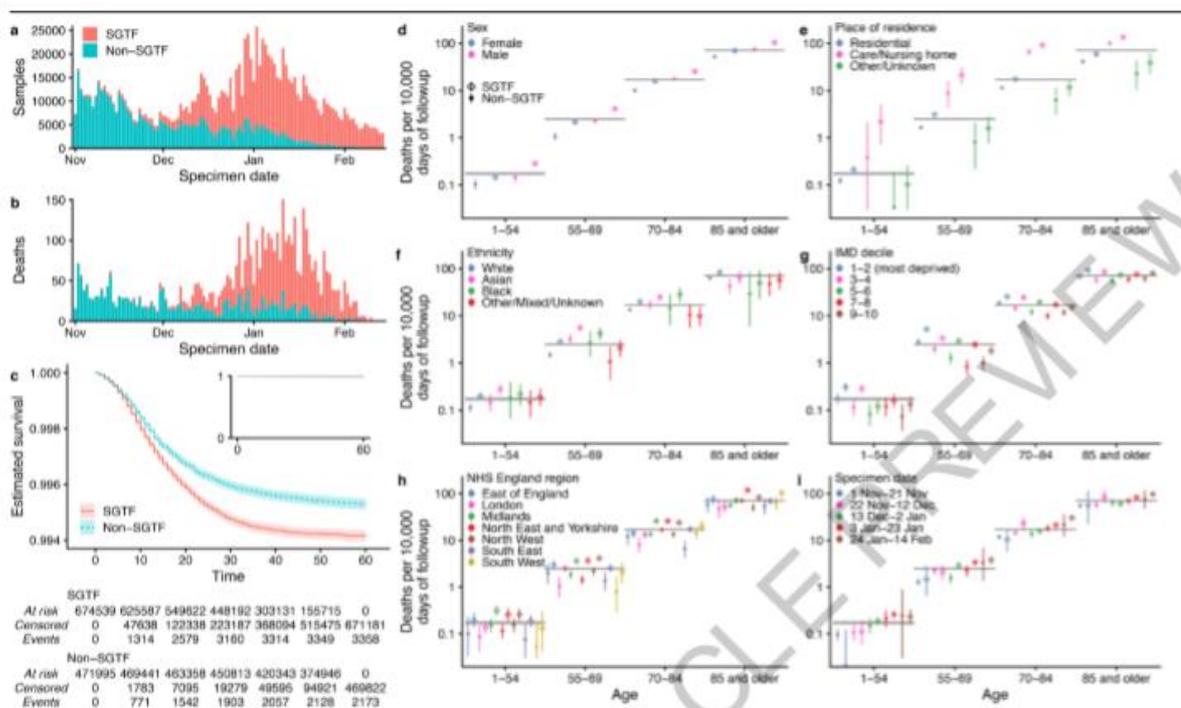
CIÊNCIA

Estudo determinou a soroprevalência e cinética de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em nível populacional em Wuhan. Amostras de sangue venoso foram coletadas para teste imunológico de 14 a 15 de abril de 2020 e testadas para a presença de pan-imunoglobulinas, anticorpos IgM, IgA e IgG contra a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 e anticorpos neutralizantes. 532 (5,6%) de 9542 participantes foram positivos para pan-imunoglobulinas contra SARS-CoV-2, com uma soroprevalência ajustada de linha de base de 6,22% na população. 437 (82,1%) de 532 participantes positivos para pan-imunoglobulinas eram assintomáticos. Com base nos dados de 335 indivíduos que compareceram às três visitas de acompanhamento e que eram positivos para pan-imunoglobulinas, os níveis de anticorpos neutralizantes não diminuíram significativamente durante o período. No entanto, os títulos de anticorpos neutralizantes foram mais baixos em indivíduos assintomáticos do que em casos confirmados e indivíduos sintomáticos. Embora os títulos de IgG tenham diminuído ao longo do tempo, a proporção de indivíduos que tinham anticorpos IgG não diminuiu substancialmente. 6.92% de uma amostra transversal da população de Wuhan desenvolveu

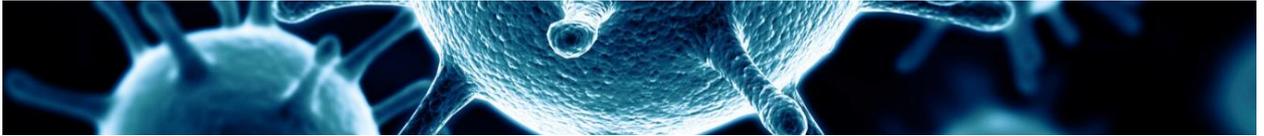


anticorpos contra SARS-CoV-2, com 39.8% desta população com soroconversão para anticorpos neutralizantes. Os dados de durabilidade em respostas humorais indicam que a vacinação em massa é necessária para efetivar a proteção de rebanho e prevenir o ressurgimento da epidemia (20/03/2021). Fonte: [The Lancet](#).

Estudo analisa um conjunto de dados que vincula 2.245.263 testes comunitários para SARS-CoV-2 positivos e 17.452 mortes por COVID-19 na Inglaterra de 1 de setembro de 2020 a 14 de fevereiro de 2021. Para 1.146.534 (51%) desses testes, a presença ou ausência de B.1.1.7 pode ser identificada devido a mutações nesta linhagem impedindo a amplificação do PCR do alvo do gene *spike* (falha do alvo do gene S, SGTF1). Com base em 4.945 mortes com *status* de SGTF conhecido, os autores estimaram que o risco de morte associado ao SGTF seja 55% maior após ajuste por idade, sexo, etnia, privação, residência domiciliar, autoridade local de residência e data do teste. Isso corresponde ao risco absoluto de morte para um homem de 55 a 69 anos, aumentando de 0,6% para 0,9% dentro de 28 dias após um teste positivo na comunidade. Corrigindo a má classificação do SGTF e a falta no *status* de SGTF, estima-se 61% de maior risco de morte associado ao B.1.1.7. A análise sugere que o B.1.1.7 não só é mais transmissível do que as variantes SARS-CoV-2 pré-existentes, mas também pode causar doenças mais graves (15/03/2021). Fonte: [Nature](#)



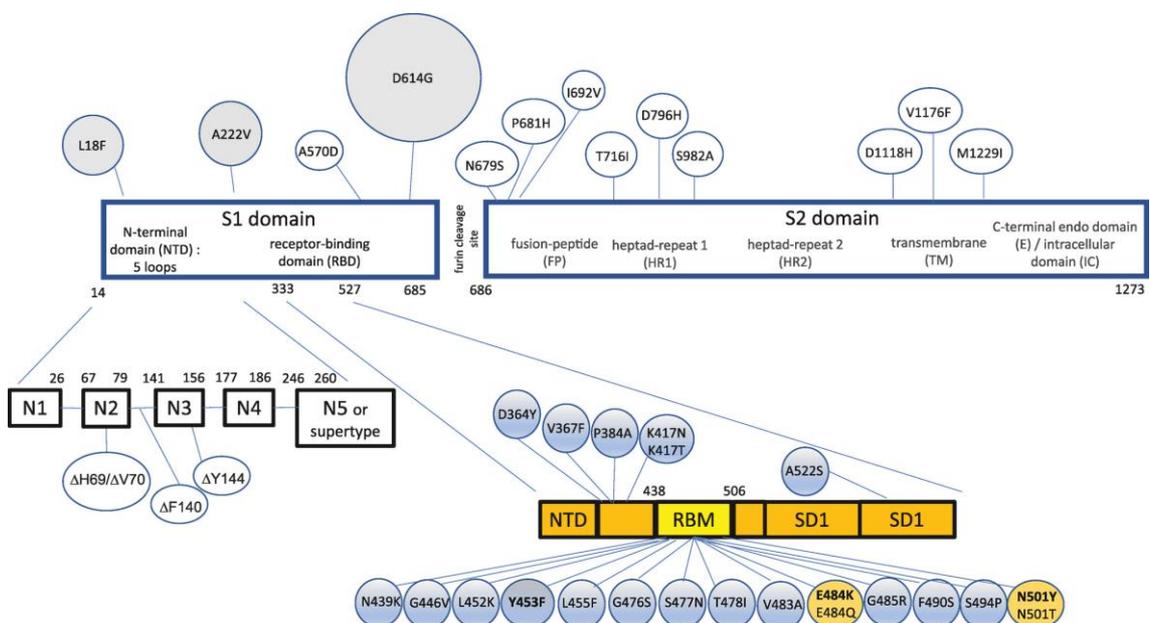
Estudo retrospectivo de coorte de um sistema de saúde multi-hospitalar incluiu 150.325 pacientes testados para infecção por COVID-19 via PCR de 12 de março de 2020 a 30 de agosto de 2020. Foram incluídos testes realizados até 24 de fevereiro de 2021 nesses pacientes. O principal desfecho foi a reinfeção, definida como infecção ≥ 90 dias após os testes iniciais. Os desfechos secundários foram infecção sintomática e proteção de infecção prévia contra reinfeção. Dos 150.325 pacientes, 5,9% testaram positivo e 94,1% testaram

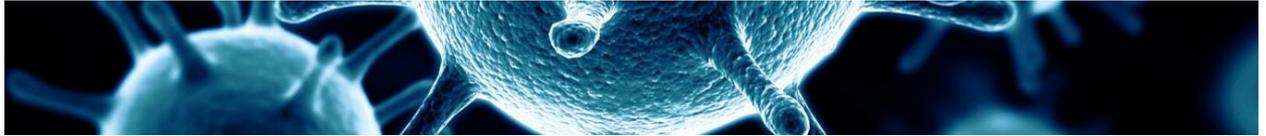


negativo antes de 30 de agosto. 14.4% dos pacientes positivos foram retestados após 90 dias, e 62 tiveram possível reinfecção. Desses, 50% eram sintomáticos. Dos pacientes com teste negativo inicial, 3,9% foram posteriormente positivos e 58,5% eram sintomáticos. A proteção oferecida contra nova infecção foi de 81,8%, e contra infecção sintomática foi de 84,5%. Essa proteção aumentou com o tempo. Os autores concluíram que a infecção anterior em pacientes com COVID-19 foi altamente protetora contra reinfecção e doença sintomática. Essa proteção aumentou com o tempo, sugerindo que espalhamento viral ou resposta imune contínua pode persistir após 90 dias e pode não representar reinfecção verdadeira. Como o fornecimento de vacinas é limitado, pacientes com histórico conhecido de COVID-19 podem atrasar a vacinação antecipada para permitir que os mais vulneráveis acessem a vacina e reduzam a transmissão (15/03/2021). Fonte: [Clinical Infectious Diseases](#)

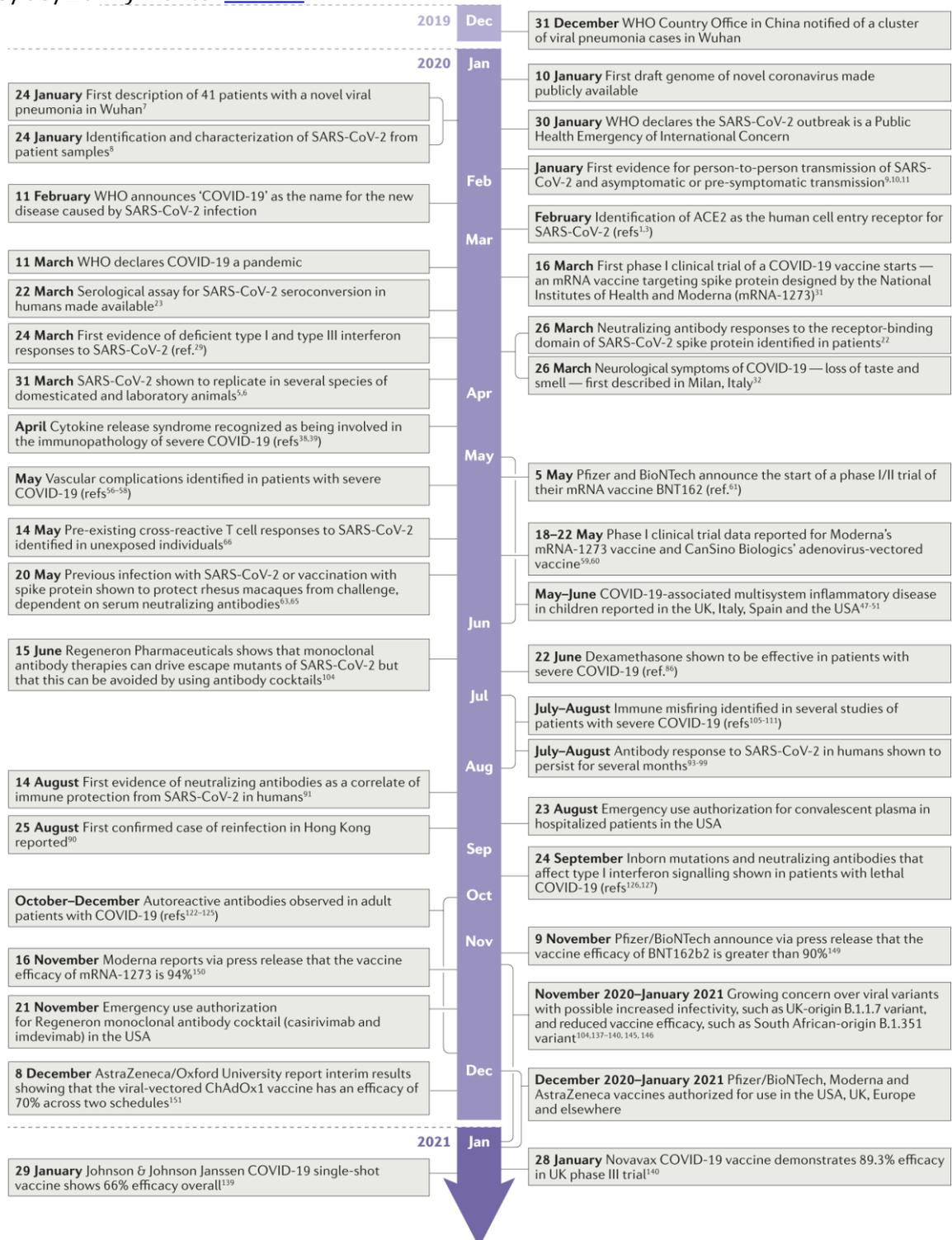
A composição e dinâmica dos espectros de mutantes virais em indivíduos infectados aconselham que, para evitar a seleção de mutantes de escape de SARS-CoV-2, campanhas de vacinação para COVID-19 sejam lançadas quando a incidência da doença for baixa (19/01/2021). Fonte: [Journal of Virology](#)

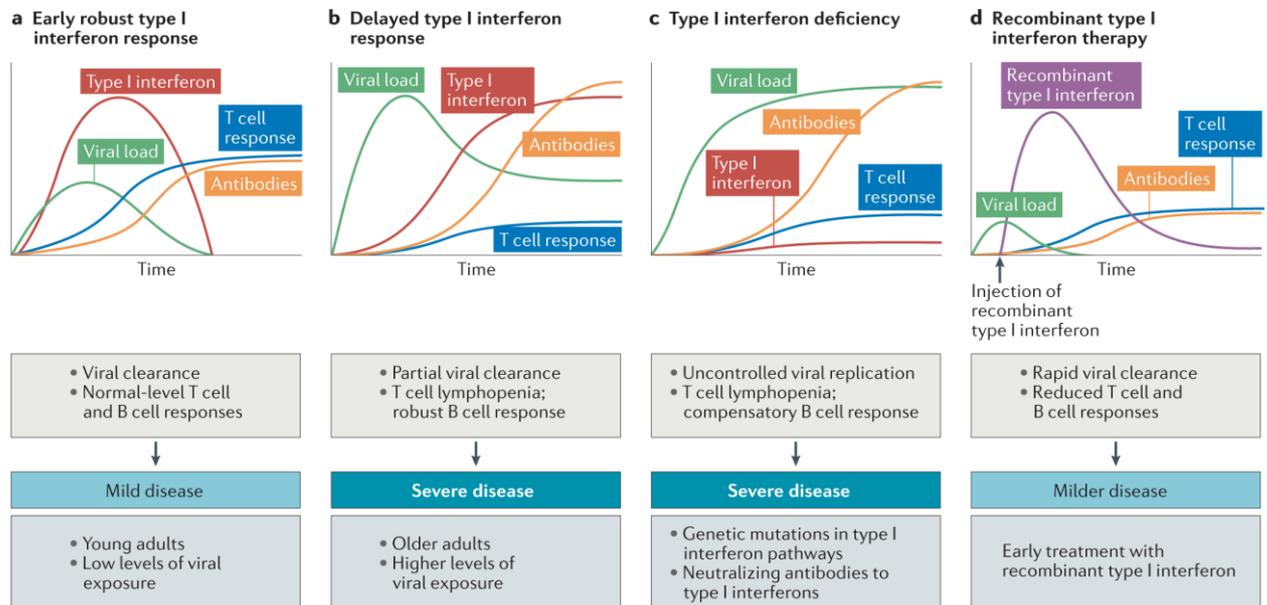
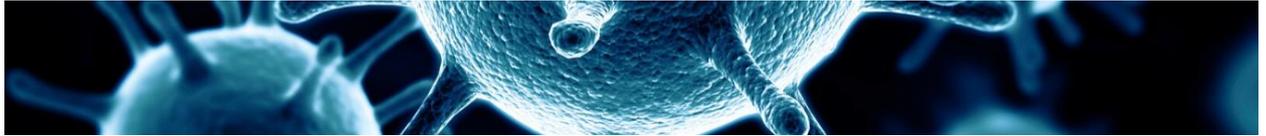
Artigo cita que a proteína *Spike* é o alvo tanto da terapêutica baseada em anticorpos (plasma convalescente, soro policlonal, anticorpos monoclonais) como para vacinas. Mutações no Spike podem afetar a eficácia desses tratamentos. A proteína Spike tem diferentes pontos críticos de mutação e deleção, sendo os mais perigosos para o escape imunológico aqueles dentro do domínio de ligação ao receptor (RBD), como K417N / T, N439K, L452R, Y453F, S477N, E484K e N501Y. A evolução convergente levou a diferentes combinações de mutações entre diferentes clados. Nesta revisão são analisadas as principais variantes de preocupação, ou seja, as chamadas cepas UK (B.1.1.7), Sul-Africana (B.1.351) e Brasileira (P.1) (16/03/2021). Fonte: [Medical Virology](#)





Artigo realiza uma linha do tempo das principais descobertas durante o primeiro ano da pandemia, que mostra os avanços na compreensão da resposta imunológica ao SARS-CoV-2 e destaca lacunas no conhecimento da doença, bem como áreas para investigações futuras (15/03/2021). Fonte: [Nature](https://www.nature.com)

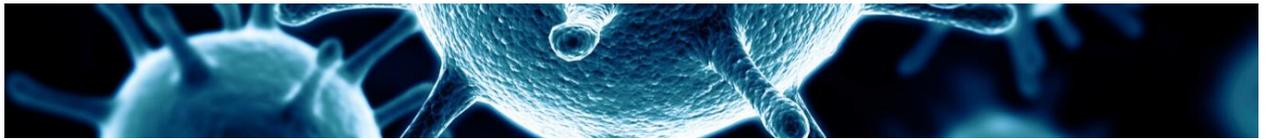




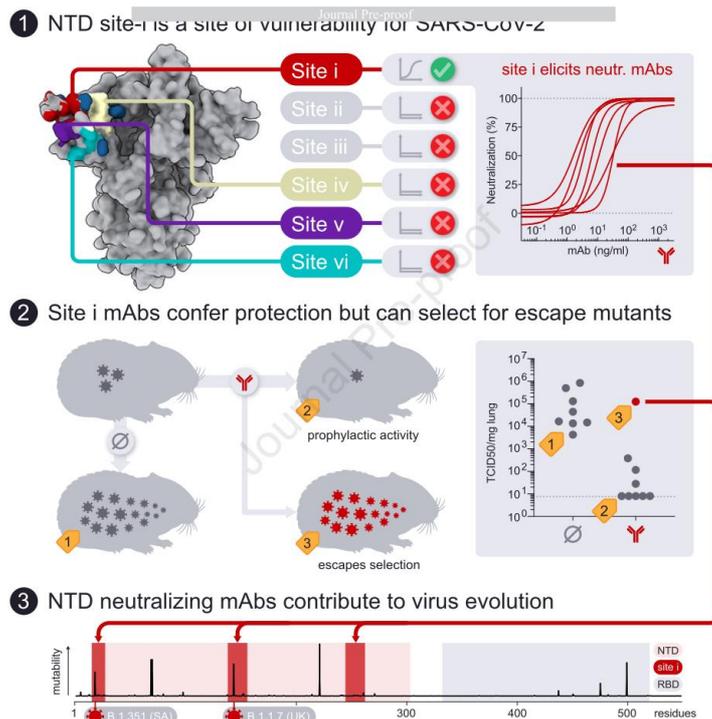
A partir da análise do genoma, a mutação N501Y dentro do domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* do SARSCoV-2 pode ter aumentado a ligação da proteína viral com a enzima conversora de angiotensina humana 2 (hECA2). Até agora, os pesquisadores demonstraram que o mecanismo molecular dessa ligação aprimorada ainda é indescritível. Usando todas as simulações de dinâmica molecular de átomos, demonstraram que Y501 em RBD mutado pode ser bem coordenado por Y41 e K353 em hECA2 por meio de interações hidrofóbicas, aumentando a afinidade de ligação geral entre RBD e hECA2 em cerca de 0,81 kcal/mol. Os pesquisadores esperam que, com o mecanismo molecular revelado facilite o desenho de anticorpos mais eficazes (17/03/2021). Fonte: [FEBS PRESS](#)

Mutações no domínio de ligação ao receptor (RBD) e no domínio amino (N) -terminal (NTD) da glicoproteína *Spike* (S) do SARS-CoV-2 podem alterar sua antigenicidade e promover escape imunológico. Foram identificadas que linhagens de SARS-CoV-2 circulando no Brasil com mutações preocupantes no RBD adquiriram, de forma independente, deleções convergentes e inserções no NTD da proteína S, que alteraram o supersítio do antígeno NTD e outros epítomos previstos nesta região. Esses achados sugerem que a transmissão contínua e generalizada do SARS-CoV-2 no Brasil está gerando novas linhagens virais que podem ser mais resistentes à neutralização do que as variantes parentais preocupantes (20/03/2021). Fonte: [Medrxiv](#).

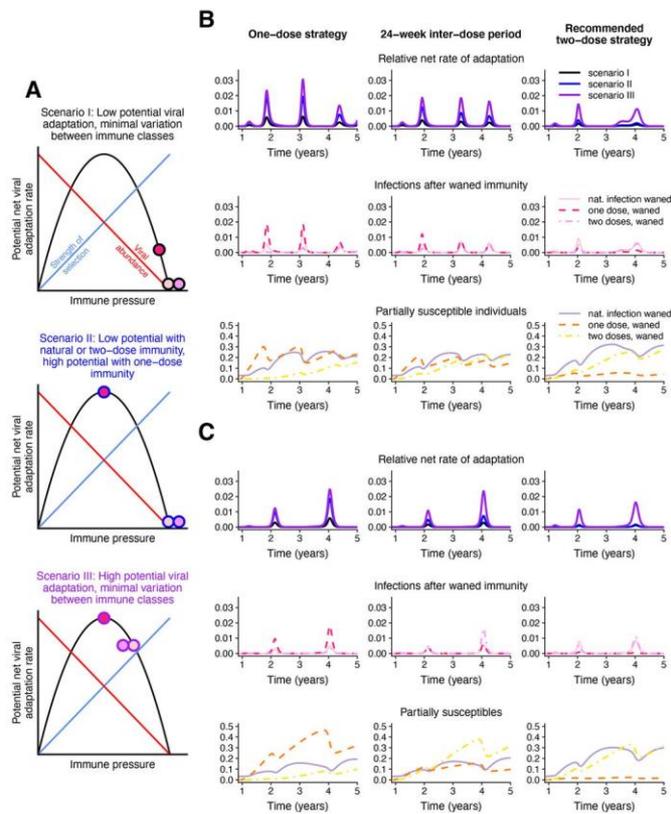
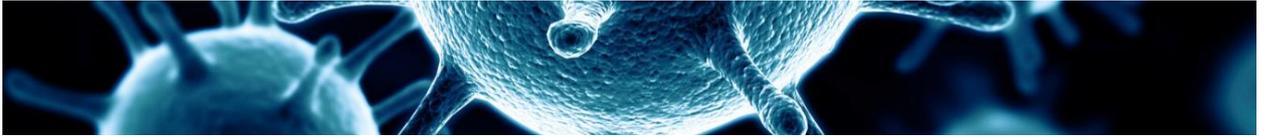
Estudo descreve 41 anticorpos neutralizantes monoclonais (mAbs) derivados de células B de memória, que reconhecem o domínio N-terminal (NTD) da proteína S do SARS-CoV-2 e mostra que um subconjunto deles neutraliza SARS-CoV-2 ultrapotentemente. Estudo define um mapa antigênico do SARSCoV-2 NTD e identifica um supersítio (local designado i) reconhecido por todos os conhecidos mAbs neutralizantes específicos para NTD. Esses mAbs inibem a fusão célula a célula, ativam funções efetoras e em estudos mostraram proteção de hamsters no desafio de SARS-CoV-2, embora selecionando mutantes de escape em alguns animais. Na verdade, várias variantes SARS-CoV-2, incluindo as linhagens B.1.1.7, B.1.351 e P1, abrigam



mutações dentro do supersítio NTD sugerindo pressão seletiva contínua e a importância dos mAbs neutralizantes específicos de NTD para a imunidade protetora e projeto de vacinas (09/03/2021) Fonte: [Cell](#)

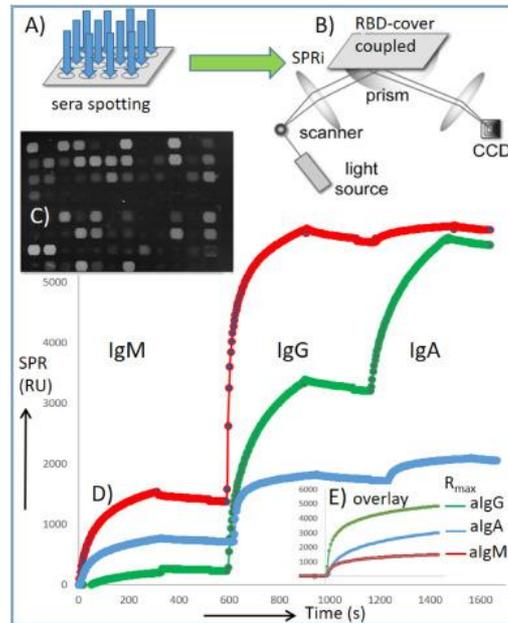
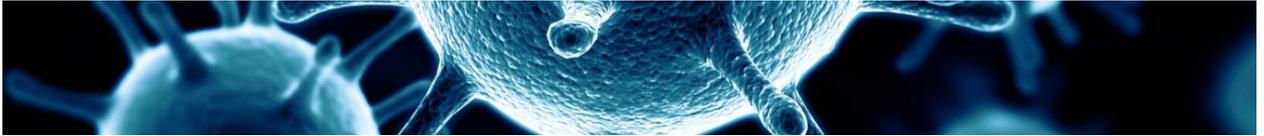


Diante da escassez de doses da vacina e dos desafios logísticos, várias estratégias estão sendo propostas para aumentar os níveis de imunidade da população ao SARS-CoV-2. Duas questões críticas surgem: como o tempo de administração da segunda dose afetará a dinâmica da infecção e as perspectivas para a evolução do escape imune viral por meio de um aumento de indivíduos parcialmente imunes. Ambos dependem da robustez da resposta imune induzida por uma única dose, em comparação com a imunidade natural e de duas doses. Com base em um modelo imunológico existente, os autores descobriram que, no curto prazo, o foco em uma dose geralmente diminui as infecções, mas os resultados de longo prazo dependem dessa robustez imunológica relativa. Em seguida, os autores exploram três cenários de seleção e descobriram que uma política de dose única pode aumentar o potencial de evolução antigênica sob certas condições de imunidade parcial da população. Destaca-se a necessidade crítica de testar cargas virais e quantificar as respostas imunológicas após uma dose de vacina e de aumentar os esforços de vacinação em todo o mundo (09/03/2021). Fonte: [Science](#)



TESTES PARA DIAGNÓSTICO

A técnica chamada *Surface Plasmon Resonance imaging* (SPRi) foi utilizada para determinar a presença e a força de ligação de IgG, IgM e IgA contra o Domínio de Ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 no soro de 119 pacientes com CoViD-19. O ensaio SPRi mede os níveis de isotipos de anticorpos e a força da ligação ao RBD de 384 amostras de pacientes em uma única corrida. Durante o curso da doença, os níveis de IgG e a força da ligação aumentaram enquanto geralmente os níveis de IgM e IgA decresceram. Todos os pacientes recuperados mostram alta resistência da ligação do tipo IgG à proteína RBD. O ensaio de imunoglobulinas anti-RBD por SPRi fornece *insights* adicionais sobre o estado imunológico dos pacientes em recuperação da CoViD-19 e este novo método pode, além disso, ser aplicado para a avaliação da qualidade da reação imune de indivíduos saudáveis ao SARS-CoV-2 em programas de vacinação (16/03/2021). Fonte: [Biosensors and Bioelectronics](#)



Estudo apresenta um método alternativo de teste de anticorpos que depende da adição de um reagente de proteína ao soro / plasma do paciente ou sangue total com leitura visual direta. Duas novas proteínas de fusão, RBD-2E8 e B6-CH1-RBD, foram projetadas para ligar glóbulos vermelhos (RBCs) por meio de um fragmento variável de cadeia única (scFv), exibindo assim o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* de SARS-CoV-2 na superfície de RBCs. A mistura de RBD-2E8 e B6-CH1-RBD derivados de soro de paciente convalescente da COVID-19 e RBCs levou a hemaglutinação visível, indicando a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2 RBD. Os pesquisadores demonstram que o teste de hemaglutinação usa métodos rotineiramente usados em laboratórios clínicos de hospitais em todo o mundo para tipagem sanguínea e assim, o teste pode ser implantado rapidamente em ambientes de poucos recursos a um custo mínimo (15/03/2021). Fonte: [Biochemical and Biophysical Research Communications](#)

