

Página 1

26 de março de 2021

Acesse <u>o portal do OBTEC COVID-19</u> para o histórico de notícias e artigos científicos, estudos de PI e financiamentos relacionados ao novo coronavírus.



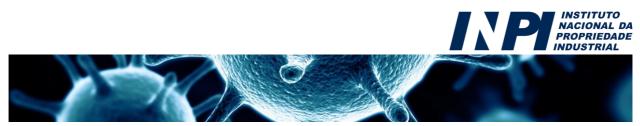




DESTAQUES

O Instituto Butantan anunciou, nesta sexta-feira (26), que está desenvolvendo a Butanvac, nova candidata a vacina contra a COVID-19. A vacina é a primeira, contra qualquer doença, a ser desenvolvida completamente no Brasil. Segundo o diretor do instituto, os testes da vacina no país poderão começar em abril, assim que o instituto tiver a autorização da Anvisa para realização dos ensaios clínicos de fase 1 e 2. A Butanvac vai usar matéria-prima brasileira e será feita com as tecnologias de vírus inativado e de vetor viral. Um outro vírus - o da doença de Newcastle, da família do sarampo - foi modificado geneticamente para "carregar" um pedaço do coronavírus (proteina spike) dentro dele. Esse vírus recombinante é inoculado em ovos embrionados, onde será então replicado. Quando houver vírus em grande quantidade dentro do ovo, esses vírus serão retirados dali, inativados e fragmentados. A partir daí a proteína S é purificada. Esse é o chamado ingrediente farmacêutico ativo (IFA). O vírus de Newcastle não entra na composição da vacina. No dia 15, as primeiras pessoas receberam a vacina em Hanói, no Vietnã. O parceiro brasileiro no país é o Instituto de Vacinas e Biologia Médica vietnamita. O outro parceiro do Brasil é a Organização Farmacêutica Governamental da Tailândia. Lá, os testes em humanos devem ser iniciados em breve (26/03/2021). Fonte: G1

A Anvisa recebeu, nesta sexta-feira (26/3) pedido de uso emergencial da vacina da Sputnik V. O pedido foi feito pelo laboratório União Química, que representa, no Brasil, o Fundo Russo desenvolvedor do imunizante. A solicitação de análise do uso emergencial, protocolada na madrugada de sexta-feira, é um novo pedido. A Anvisa já iniciou a triagem dos documentos presentes no pedido (26/03/2021). Fonte: Anvisa



Página 2

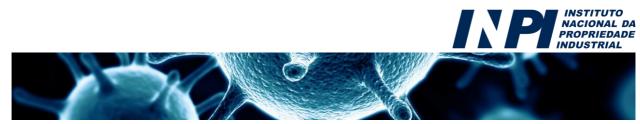
A Vacina Versamune®-CoV-2FC é um projeto de vacina para COVID-19 que combina a plataforma contra Covid-19 desenvolvida por empresa brasileira Farmarcore em parceria com companhia americana PDS Biotechnology Corporation. A vacina busca uma ativação imune com uma proteína de fusão recombinante (antígeno) desenvolvida pela Farmacore a partir do SARS-CoV-2 reconhecível pelo sistema imunológico. O perfil alvo da vacina é fornecer rápida indução de anticorpos neutralizantes, bem como células-T "killer" e células-T de memória contra o vírus SARS-CoV-2 (27/03/2021). Fonte: G1

O SARS-CoV-2 acumulou múltiplas mutações durante sua circulação global. Recentemente, três linhagens de SARS-CoV-2, B.1.1.7 (501Y.V1), B.1.351 (501Y.V2) e B.1.1.28.1 (P.1), surgiram no Reino Unido, África do Sul e Brasil, respectivamente. Neste artigo, pesquisadores apresentam o ponto de vista global sobre as implicações das variantes emergentes do SARS-CoV-2 com base no impacto da função estrutural de mutações cruciais que ocorrem em suas proteínas S, ORF8 e nucleocapsídeo (N). Enquanto a mutação N501Y foi observada em todas as três linhagens, o 501Y.V1 e P.1 acumularam um conjunto diferente de mutações na proteína S. As descobertas atuais indicam que algumas mutações na proteína S podem levar a uma maior afinidade com os receptores do hospedeiro e resistência contra os anticorpos, mas nem todas são devidas a diferentes regiões de ligação do anticorpo (epítopo). As mutações podem, no entanto, resultar em falhas de testes de diagnóstico e possível interferência com a ligação de candidatos antivirais recém-identificados contra SARS-CoV-2, provavelmente necessitando de implementação de "vacinas semelhantes à gripe" recorrentes anualmente para combater COVID-19. A relevância funcional dessas mutações foi descrita em termos de modulação do tropismo do hospedeiro, resistência a anticorpos, sensibilidade diagnóstica e candidatos terapêuticos. Além das perdas econômicas globais, as reinfecções pós-vacinais com variantes emergentes podem ter impactos clínicos, terapêuticos e de saúde pública significativos (09/03/2021). Fonte: **Viruses**

Pesquisadores da USP Ribeirão Preto por meio de experimentos *in vitro*, descobriram que, ao internalizar uma célula infectada pelo SARS-CoV-2 ainda ativo, o macrófago passa a produzir quantidades excessivas de moléculas pró-inflamatórias, o que pode contribuir para o quadro conhecido como tempestade de citocinas, observado em pacientes com a forma grave da doença. Além disso, de acordo com o estudo, a internalização de uma célula morta infectada reduz em até 12 vezes a capacidade do macrófago de reconhecer e fagocitar outras células mortas que eventualmente surgirem em seu caminho (25/03/2021). Fonte: <u>Jornal da USP</u>

MEDICAMENTOS

Pesquisadores utilizaram um modelo de hamster sírio para avaliar a eficácia antiviral do favipiravir, entender seu mecanismo de ação e determinar sua farmacocinética. Quando o tratamento foi iniciado simultaneamente ou antes da infecção, o favipiravir demonstrou um forte efeito dose-dependente, levando à redução de infecção nos pulmões e alívio clínico da doença. O efeito antiviral do favipiravir se correlacionou com a incorporação de um grande número de mutações no genoma viral e diminuição da infectividade viral. A eficácia antiviral



Página 3

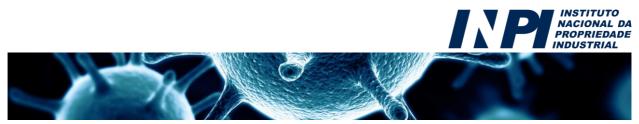
foi alcançada com a exposição do fármaco nas concentrações plasmáticas comparáveis com as encontradas anteriormente durante os ensaios clínicos em humanos. Notavelmente, a maior dose de favipiravir testada foi associada a sinais de toxicidade em animais. Assim, estudos farmacocinéticos e de tolerância são necessários para determinar se efeitos semelhantes podem ser alcançados com segurança em humanos (19/03/2021). Fonte: Nature Communications

Objetivo deste estudo multicentral retrospectivo do hospital foi obter informações sobreo uso da metformina e da insulina na pré-admissão e no uso no hospital em pacientes COVID-19 com diabetes tipo 2 pré-existente(DM2). Dos resultados os pesquisadores avaliaram que os pacientes com COVID-19 e DM2, o uso de metformina antes da admissão foi associado ao declínio da taxa de admissão na UTI, enquanto o uso de insulina no hospital apresentava o risco de aumentar a ventilação invasiva após o controle da glicemia. Em conjunto, a metformina pode alcançar maior benefício para os pacientes COVID-19 com DM2 do que a insulina (19/03/2021). Fonte: Life Science

VACINAS

O Instituto Butantan anunciou, nesta sexta-feira (26), que está desenvolvendo a Butanvac, nova candidata a vacina contra a COVID-19. A vacina é a primeira, contra qualquer doença, a ser desenvolvida completamente no Brasil. Segundo o diretor do instituto, os testes da vacina no país poderão começar em abril, assim que o instituto tiver a autorização da Anvisa para realização dos ensaios clínicos de fase 1 e 2. A Butanvac vai usar matéria-prima brasileira e será feita com as tecnologias de vírus inativado e de vetor viral. Um outro vírus - o da doença de Newcastle, da família do sarampo - foi modificado geneticamente para "carregar" um pedaço do coronavírus (proteina spike) dentro dele. Esse vírus recombinante é inoculado em ovos embrionados, onde será então replicado. Quando houver vírus em grande quantidade dentro do ovo, esses vírus serão retirados dali, inativados e fragmentados. A partir daí a proteína S é purificada. Esse é o chamado ingrediente farmacêutico ativo (IFA). O vírus de Newcastle não entra na composição da vacina. No dia 15, as primeiras pessoas receberam a vacina em Hanói, no Vietnã. O parceiro brasileiro no país é o Instituto de Vacinas e Biologia Médica vietnamita. O outro parceiro do Brasil é a Organização Farmacêutica Governamental da Tailândia. Lá, os testes em humanos devem ser iniciados em breve (26/03/2021). Fonte: G1

Pesquisadores desenvolveram duas vacinas para COVID-19 baseadas em vetores modificados do vírus da vaccinia Ancara (MVA) expressando toda a proteína S do SARS-CoV-2 (MVA-CoV2-S). A imunogenicidade da vacina foi avaliada em camundongos utilizando imunizações DNA/MVA ou MVA/MVA (prime/boost). Ambas as vacinas induziram respostas robustas, amplas e polifuncionais específicas de células T CD4+ (principalmente Th1) e CD8+, com um fenótipo de memória. As imunizações de DNA/MVA provocaram maiores respostas de células T. Todos os regimes vacinais desencadearam altos títulos de anticorpos IgG específicos para proteína S, bem como para o domínio de ligação ao receptor; a predominância do isótipo IgG2c foi indicativa de Imunidade Th1. Notavelmente, amostras de soro de camundongos vacinados neutralizaram o SARS-CoV-2 em culturas celulares, e as de imunizações de MVA/MVA mostraram maior capacidade de neutralização. Foi

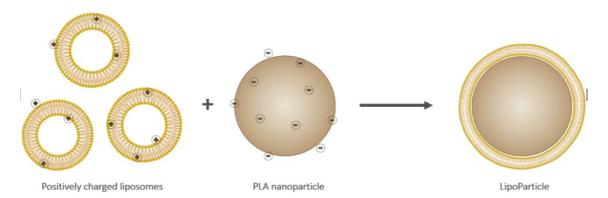


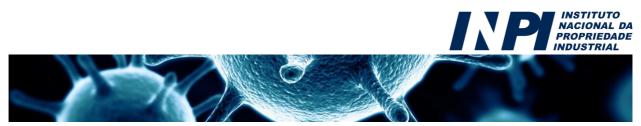
Página 4

identificado que uma ou duas doses de MVA-CoV2-S protegem camundongos K18-hACE2 humanizados de uma dose letal de SARS-CoV-2. Além disso, duas doses de MVA-CoV2-S conferem inibição total da replicação do vírus nos pulmões. Esses resultados demonstram a imunogenicidade robusta e a eficácia total das vacinas para COVID-19 baseadas em MVA em modelos animais e apoiam futuros testes clínicos (10/03/2021). Fonte: J. Virology

Artigo apresenta um sistema de vacina de DNA à base de vetores baculovirais recombinantes contra os coronavírus MERS-CoV e SARS-CoV-2. Um baculovírus recombinante não replicante expressando o gene do envelope de retrovírus endógeno humano (AcHERV) foi construído como um vetor de vacina de DNA para entrega de genes em células humanas. Para a construção da vacina MERS-CoV, a codificação de DNA para a proteina S inteira, subunidade S1 ou domínio de ligação de receptor (RBD) foi inserida no genoma do AcHERV. Para a construção da vacina COVID-19, a codificação de DNA da proteina S inteira, ou S1 ou RBD do SARS-CoV-2 fundido pelo domínio MERS-CoV foi inserido no genoma do AcHERV. As vacinas acherv-DNA induziram alta imunidade humoral e bem como imunidade mediada por células em modelos animais. Em testes de desafio, duas doses de AcHERV-MERS-S1 e AcHERV-COVID19-S mostraram proteção completa contra MERS-CoV e SARS-CoV-2, respectivamente. Em conclusão, foram apresentadas evidências de que o AcHERV pode servir como uma plataforma de vacinas de MERS-CoV, bem como SARS-CoV-2, oferecendo várias vantagens como vetor de entrega de vacinas de DNA, como versatilidade, maior absorção celular e segurança. (19/03/2021). Fonte: NPJ Vaccines

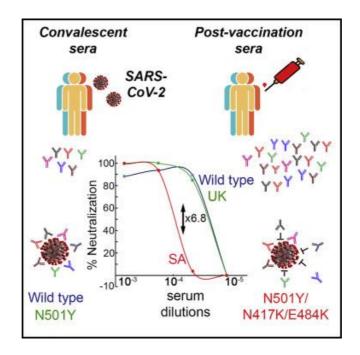
A aprovação de duas vacinas de mRNA como tratamentos profiláticos urgentes contra Covid-19 tornou-se uma alternativa realista aos métodos convencionais de vacinação. No entanto, o mRNA desprotegido é rapidamente degradado pelo corpo e não pode penetrar efetivamente nas células. Vetores capazes de abordar esses problemas enquanto permitem o escape endossomal são, portanto, necessários. Até o momento, os vetores mais amplamente usados para essa finalidade têm sido os vetores à base de lipídios. Assim, neste trabalho, pesquisadores projetaram um vetor inovador denominado LipoParticles (LP), que consiste em nanopartículas de ácido poli (láctico) (PLA) revestidas com uma membrana lipídica DSPC / DOTAP 15/85 mol / mol. Esse método permitiu a adsorção de ácidos nucléicos na superfície do LP (principalmente por meio de interações eletrostáticas por meio da adição do peptídeo LAH4-L1, permitindo a penetração celular e o escape endossomal (12/03/2021). Fonte: Pharmaceuticals





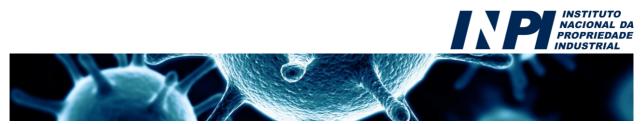
Página 5

Estudo monitorou a potência de neutralização de soros convalescentes de voluntários pósvacinação com a Pfizer-BTN162b2 que exibiram neutralização contra as proteínas *spike* derivadas de SARS-CoV2 de tipo selvagem ou suas variantes UK-B.1.1.7 e SA-B.1.351. No entanto, enquanto os pseudovírus de tipo selvagem e UK-N501Y foram neutralizados de forma semelhante, aqueles que exibem mutações da proteína spike SA-N501Y / K417N / E484K resistem moderadamente à neutralização por soros covalescentes pós–vacinação por Pfizer-BTN162b2 (20/03/2021). Fonte: Cell Host & Microbe



A Anvisa recebeu, nesta sexta-feira (26/3) pedido de uso emergencial da vacina da Sputnik V. O pedido foi feito pelo laboratório União Química, que representa, no Brasil, o Fundo Russo desenvolvedor do imunizante. A solicitação de análise do uso emergencial, protocolada na madrugada de sexta-feira, é um novo pedido. A Anvisa já iniciou a triagem dos documentos presentes no pedido (26/03/2021). Fonte: Anvisa

A Vacina Versamune®-CoV-2FC é um projeto de vacina para COVID-19 que combina a plataforma contra Covid-19 desenvolvida por empresa brasileira Farmarcore em parceria com companhia americana PDS Biotechnology Corporation. A vacina busca uma ativação imune com uma proteína de fusão recombinante (antígeno) desenvolvida pela Farmacore a partir do SARS-CoV-2 reconhecível pelo sistema imunológico. O perfil alvo da vacina é fornecer rápida indução de anticorpos neutralizantes, bem como células-T "killer" e células-T de memória contra o vírus SARS-CoV-2 (27/03/2021). Fonte: G1



Página 6

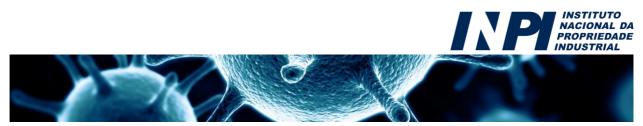
OUTROS TRATAMENTOS

Estudo de pesquisadores dos hospitais Israelita Albert Einstein e Sírio-Libanês, em colaboração com o ICB-USP, sugere que terapia com plasma convalescente da Covid-19 traz benefícios nos primeiros 10 dias de sintomas. Estudo foi realizado com 104 pacientes com COVID-19. Por se tratar de um estudo de braço único, todos os participantes receberam o tratamento, mas em diferentes quantidades e fases da doença. Ao final, os pesquisadores compararam a evolução do quadro nos subgrupos. Foram incluídos apenas voluntários com mais de 18 anos e que apresentavam comprometimento respiratório importante – parte já estava em unidade de terapia intensiva (UTI) e os demais em vias de serem internados (19/01/2021). Fonte: medrxiv

Hemorio terminou a primeira fase de testes de tratamento com plasma convalescente em pacientes com COVID-19. Dados preliminares mostram que o tratamento experimental pode neutralizar o vírus em pacientes que ainda não estão com quadro grave da doença. Os pesquisadores estão analisando mais de 1000 pacientes que receberam o tratamento (25/03/2021). Fonte: Globo

Estudo randomizado com 124 pacientes 40 foram atribuídos à própolis verde (EPP-AF®) 400 mg / dia, 42 ao EPP-AF® 800 mg / dia e 42 ao grupo controle. O tempo de internação pós-intervenção foi menor em ambos os grupos de própolis do que no grupo controle; a dose mais baixa, mediana de 7 dias *versus* 12 e com o uso da dose mais alta, mediana de 6 dias *versus* 12 dias. O uso da própolis não afetou significativamente a necessidade de suplementação de oxigênio. Dos resultados os pesquisadores citaram que a adição da própolis aos cuidados padrão resultou em benefícios clínicos para os pacientes com COVID-19 hospitalizados, evidenciados principalmente pela redução do tempo de internação hospitalar. Consequentemente, conclui-se que a própolis pode reduzir o impacto do COVID-19 (20/03/2021). Fonte: <u>Biomedicine & Pharmacotherapy</u>





Página 7

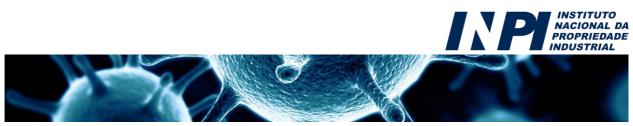
CIÊNCIA

Pesquisadores buscaram responder se a quantidade e a qualidade dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 são diferentes entre crianças, adolescentes e adultos jovens. O estudo transversal avaliou 31.426 testes de anticorpos contra o SARS-CoV-2 realizados entre 9 de abril e 31 de agosto de 2020. Foi identificado que os níveis de IgG encontrados variavam em diferentes faixas etárias, apesar da soroprevalência semelhante nas populações de pacientes pediátricos e adultos. A IgG para o SARS-CoV-2 e os níveis totais de anticorpos, atividade neutralizante e avidez apresentaram correlações negativas com a idade em pacientes de 1 a 24 anos. Os resultados revelaram respostas distintas de anticorpos em diferentes faixas etárias, sugerindo que estratégias direcionadas à idade para rastreamento e manejo de doenças, bem como desenvolvimento de vacinas podem ser justificadas (22/03/2021). Fonte: IAMA

O SARS-CoV-2 acumulou múltiplas mutações durante sua circulação global. Recentemente, três linhagens de SARS-CoV-2, B.1.1.7 (501Y.V1), B.1.351 (501Y.V2) e B.1.1.28.1 (P.1), surgiram no Reino Unido, África do Sul e Brasil, respectivamente. Neste artigo, pesquisadores apresentam o ponto de vista global sobre as implicações das variantes emergentes do SARS-CoV-2 com base no impacto da função estrutural de mutações cruciais que ocorrem em suas proteínas S, ORF8 e nucleocapsídeo (N). Enquanto a mutação N501Y foi observada em todas as três linhagens, o 501Y.V1 e P.1 acumularam um conjunto diferente de mutações na proteína S. As descobertas atuais indicam que algumas mutações na proteína S podem levar a uma maior afinidade com os receptores do hospedeiro e resistência contra os anticorpos, mas nem todas são devidas a diferentes regiões de ligação do anticorpo (epítopo). As mutações podem, no entanto, resultar em falhas de testes de diagnóstico e possível interferência com a ligação de candidatos antivirais recém-identificados contra SARS-CoV-2, provavelmente necessitando de implementação de "vacinas semelhantes à gripe" recorrentes anualmente para combater COVID-19. A relevância funcional dessas mutações foi descrita em termos de modulação do tropismo do hospedeiro, resistência a anticorpos, sensibilidade diagnóstica e candidatos terapêuticos. Além das perdas econômicas globais, as reinfecções pós-vacinais com variantes emergentes podem ter impactos clínicos, terapêuticos e de saúde pública significativos (09/03/2021). Fonte: **Viruses**

O Consórcio de Genômica SARS-CoV-2 da Índia (Insacog) identificou que houve um crescimento no número de casos de COVID-19 com a presença das mutações E484Q e L452R. A variante foi detectada em cerca de 15% a 20% das amostras retiradas do estado de Maharashtra e analisadas pelo Insacog. Conforme comunicado, especialistas classificam essas descobertas como "variantes de preocupação" e consideram que existe a possibilidade da dupla mutação ter uma capacidade maior de infectar as pessoas e de escapar da defesa do sistema imunológico humano (24/03/2021). Fonte: INSACOG

Estudo de revisão sistemática e meta-análise foi realizado para caracterizar marcadores inflamatórios de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) vs COVID-19 grave / não grave, MIS-C grave vs. MIS-C não grave e entre grupos de idade do MIS - C. Os

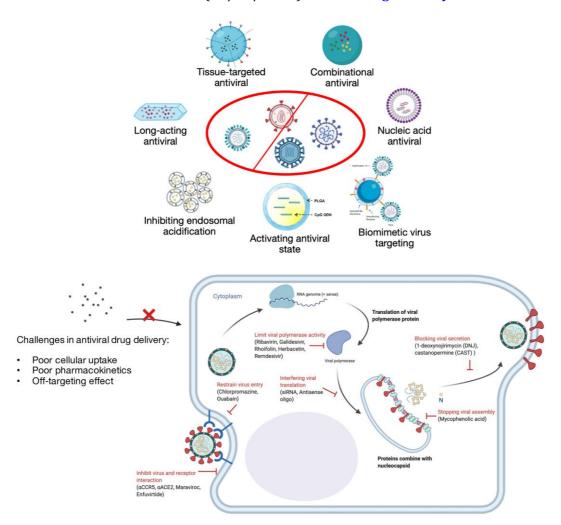


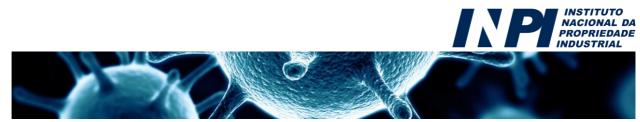
Página 8

marcadores inflamatórios incluídos foram: contagem de leucócitos ou leucócitos, contagem absoluta de linfócitos, contagem absoluta de neutrófilos, contagem de plaquetas, proteína C reativa, procalcitonina, ferritina, D dímero, lactato desidrogenase, fibrinogênio e taxa de sedimentação de eritrócitos para comparações por gravidade e idade. Dos resultados os pesquisadores verificaram que crianças pequenas (0-5 anos) tinham níveis mais baixos de Proteina C Reativa e ferritina do que crianças / adolescentes de meia-idade / mais velhos (19/03/2021). Fonte: Journal of Medical Virology

O estudo busca descobrir o impacto das vacinas e outras intervenções frente a rapidez com que as mutações favoráveis ao vírus podem prevalecer. (24/03/2021). Fonte: medRxiv

Os avanços da nanotecnologia para melhorar a distribuição de fármacos antivirais direcionadas a patógenos e hospedeiros são revisados, e a perspectiva de alcançar a erradicação viral eficaz, efeito antiviral de amplo espectro e resistência a mutações virais são discutidas neste estudo (21/03/2021). Fonte: <u>Drug Delivery and Translational Research</u>





Página 9

Estudos conduzidos no Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo (IMT-USP) têm mostrado que, em alguns pacientes com sintomas leves, o SARS-CoV-2 pode permanecer ativo no organismo por um período superior aos 14 dias de isolamento recomendados no Brasil (24/03/2021). Fonte: <u>Agência Fapesp</u>

Pesquisadores da USP Ribeirão Preto por meio de experimentos *in vitro*, descobriram que, ao internalizar uma célula infectada pelo SARS-CoV-2 ainda ativo, o macrófago passa a produzir quantidades excessivas de moléculas pró-inflamatórias, o que pode contribuir para o quadro conhecido como tempestade de citocinas, observado em pacientes com a forma grave da doença. Além disso, de acordo com o estudo, a internalização de uma célula morta infectada reduz em até 12 vezes a capacidade do macrófago de reconhecer e fagocitar outras células mortas que eventualmente surgirem em seu caminho (25/03/2021). Fonte: <u>Jornal da USP</u>

TESTES PARA DIAGNÓSTICO

Pesquisadores desenvolvem um sensor FET (field-effect transistor) MXene-grafeno tanto para o vírus influenza quanto para o SARS-CoV-2. O sensor desenvolvido combina a alta sensibilidade química do MXene e a continuidade de alta qualidade do grafeno para formar um material de transdução ultrassensível para sensoriamento de vírus (VSTM). Através da ligação do polímero, os pesquisadores foram capazes de utilizar a ligação anticorpo-antígeno para alcançar a transdução de sinal eletroquímico quando os vírus são depositados na superfície do VSTM. O VSTM MXene-grafeno foi integrado em um canal microfluido que pode receber diretamente vírus na solução. O sensor desenvolvido foi testado com várias concentrações de antígenos de dois vírus: influenza inativada A (H1N1) variando de 125 a 250.000 cópias/mL e a proteína S recombinante do SARS-CoV-2 variando de 1 fg/mL a 10 pg/mL. O tempo médio de resposta foi de cerca de ~50 ms, o que é significativamente mais rápido do que o método de PCR existente (>3 h). O baixo limite de detecção (125 cópias/mL para o vírus da gripe e 1 fg/mL para a proteína S recombinante do SARS-CoV-2) demonstrou a sensibilidade do MXene-grafeno VSTM à detecção de vírus na plataforma FET. Foi demonstrado também a ultrasensibilidade do sensor FET MXene-grafeno desenvolvido (02/03/2021). Fonte: ACS Omega