

Observatório de Tecnologias Relacionadas à COVID-19 – 1 ANO

Equipe:

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes Santos
Cristiane Fernandes Gorgulho
Irene Von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiato

Sobre a página:

Debora Botner Libman

Desde os relatórios iniciais de um grupo de casos de pneumonia de origem não identificada em Wuhan, China, em dezembro de 2019, o novo coronavírus (SARS-CoV-2), que causa a síndrome respiratória aguda grave, se espalhou pelo mundo, desencadeando a pandemia da COVID-19. Nos últimos 12 meses, uma gama estonteante de informações foram geradas por estudiosos de todo o mundo, cobrindo desde a origem putativa do SARS-CoV-2 ao desenvolvimento de vacinas, que se tornaram a esperança para a solução da pandemia em tempo marcadamente mais curto que o usual.

O sequenciamento genético do vírus causador da doença foi obtido e disponibilizado em bancos de dados públicos já em meados de janeiro de 2020, o que permitiu o desenvolvimento de testes de diagnóstico para o SARS-CoV-2, reposicionamento de medicamentos e deu a partida para a corrida do desenvolvimento de vacinas para a prevenção da COVID-19. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a COVID-19 representava uma pandemia.

Muitos imunologistas rapidamente partiram de suas pesquisas prévias com patógenos similares para se concentrar nos diversos aspectos envolvidos na COVID-19 e, devido a esta convergência sem precedentes de esforços para se desvendar e caracterizar, prevenir e tratar uma infecção viral, um notável corpo de trabalho foi produzido e disseminado, tanto por meio de artigos publicados em revistas de renome, artigos em pré-impressão quanto de revisões, além de divulgação pela mídia em geral.



ObTec COVID-19

O Observatório de Tecnologias Relacionadas à COVID-19 (ObTec COVID-19) do INPI foi criado em março de 2020 com o objetivo de divulgar as tecnologias que poderiam ser de utilidade para ações globais e locais e serem capazes de contribuir para solução deste problema, de forma que os atores do Sistema de Inovação brasileiro tivessem ferramentas para desempenhar com excelência o seu papel.

Neste contexto, estão sendo disponibilizadas as informações relevantes divulgadas em artigos científicos, notícias e documentos de patente sobre a COVID-19. Os artigos científicos e notícias eram monitoradas diariamente até dezembro de 2020, quando a edição passou a acontecer 3 vezes por semana.

Os documentos de patente estão sendo analisados em estudos que vêm abordando os seguintes temas: medicamentos, vacinas, máscaras de proteção, ventiladores pulmonares e métodos diagnóstico. Esses estudos visam apresentar as diferentes tecnologias relacionadas ao controle da pandemia, tanto as protegidas por propriedade industrial como as que já estão em domínio público.

Adicionalmente, estão sendo disponibilizadas informações sobre financiamentos e incentivo à P&D, programas de computador, informações sobre o trâmite prioritário de patentes para COVID-19 e um link para outros estudos e sites sobre patentes no âmbito da COVID-19.

Essas informações estão disponíveis na página <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/>. A página é dividida em dois segmentos, a parte superior, onde ficam os links para as informações produzidas pelo INPI, com destaque para o link dos estudos de monitoramento tecnológico no âmbito da COVID-19 (Figura 1).



Figura 1: Links disponibilizados na página do ObTec COVID-19.



As informações sobre os artigos científicos e notícias monitorados estão organizadas por tópicos e disponibilizadas na parte inferior da página, junto aos destaques do dia (Figura 2).

MEDICAMENTOS	VACINAS	OUTROS TRATAMENTOS	CIÊNCIA	TESTES PARA DIAGNÓSTICO
VENTILADORES & RESPIRADORES MECÂNICOS	OUTROS EQUIPAMENTOS	MÁSCARAS DE PROTEÇÃO	OUTRAS TECNOLOGIAS	TELEMEDICINA E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL
OMS (SITUATION REPORT) CASOS REPORTADOS CONFIRMADOS DE COVID-19	HISTÓRICO EDIÇÃO DO DIA	PATENTES COVID-19	NORMAS TÉCNICAS & REGULAÇÃO	EQUIPE

Figura 2: Tópicos dos artigos científico e notícias disponibilizados pelo INPI



Objetivo

Tendo em vista a quantidade significativa de informação que inserimos na página do ObTec COVID-19 nesse período de um ano, esta edição tem como objetivo 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.

Evolução do conhecimento científico e das tecnologias relacionadas à COVID-19

Durante este ano foram analisados, sistematicamente, mais de 2900 artigos e notícias distribuídos de acordo com a temática previamente definida (Figura 2), conforme apresentado no gráfico da Figura 3, onde se observa que as publicações se concentraram nas áreas de medicamentos, ciência e vacina.

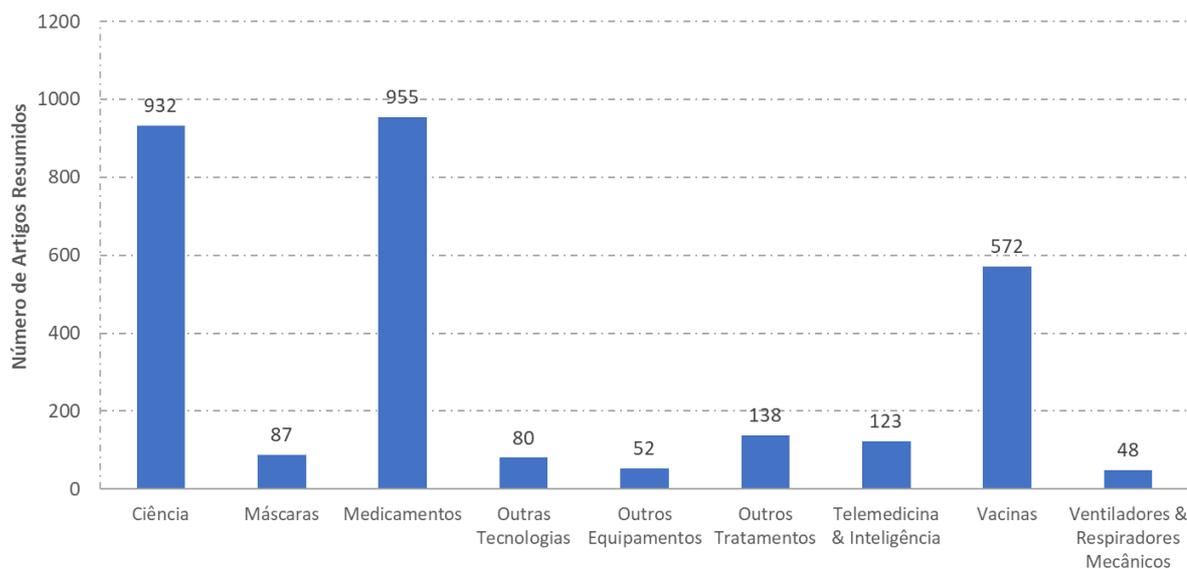


Figura 3: Número de publicações divulgadas pelo Observatório ao longo de 12 meses, divididos nas temáticas previamente definidas. Fonte: INPI-Obtec-Covid-19



A Figura 4 apresenta o número de publicações disponibilizadas na página do ObTec COVID-19 do INPI e incluídas nos campos medicamento, ciência, vacinas, outros tratamentos, telemedicina & inteligência artificial e máscaras entre abril de 2020 ao final de fevereiro de 2021. Embora a doença seja nova, muitos dos medicamentos, aparelhos, equipamentos e processos, que já estavam em uso no combate a outras doenças semelhantes à COVID-19 e aos seus sintomas, foram inicialmente investigados visando determinar a sua possível aplicação no combate ao SARS-CoV-2. Corroborando com o observado, na Figura 4, nota-se que nos primeiros meses da pandemia, as publicações estavam concentradas em medicamentos que pudessem ser reposicionados a fim de contribuir para tratamento dos sintomas ou até mesmo para impedir a replicação do vírus SARS-CoV-2 nos indivíduos infectados.

As duas outras áreas temáticas de maior volume de publicações nos primeiros meses de pandemia foram “ciência” e “vacinas”, que indica os esforços mundiais para o entendimento dos mecanismos celulares e imunológicos envolvidos na doença além da busca por conhecimentos em relação a origem do vírus e suas vias de transmissão. Ressalta-se que, em relação às vacinas, o desenvolvimento em tempo reduzido de várias vacinas também só foi possível devido a estudos em andamento para vírus semelhantes ao SARS-CoV-2, tais como o SARS-CoV e MERS-CoV.

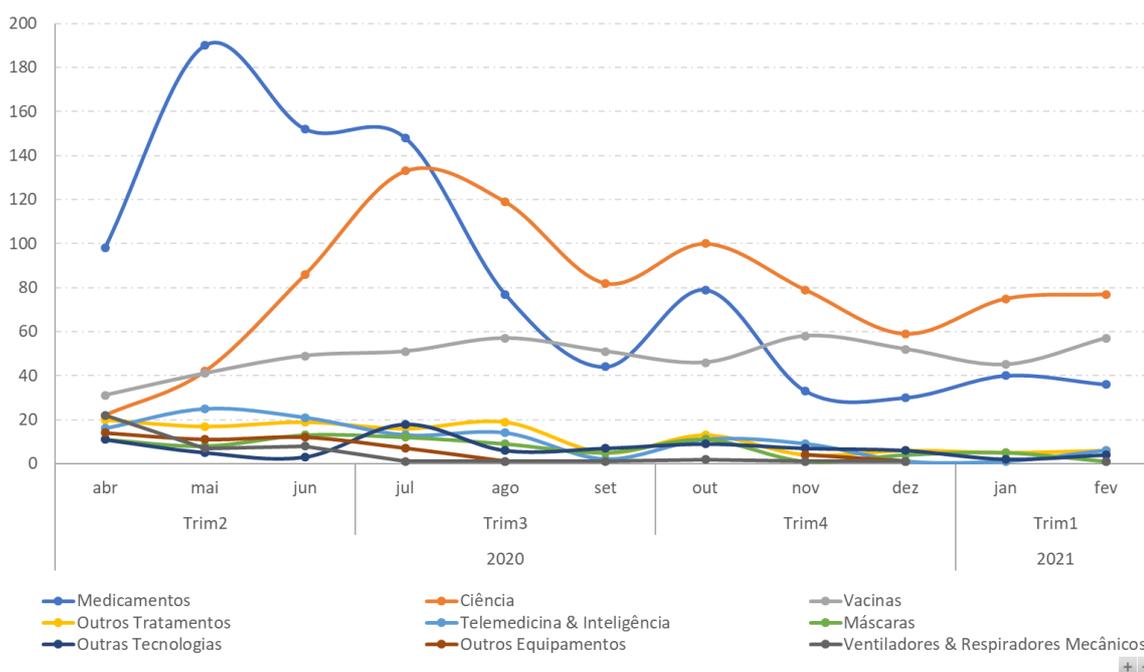


Figura 4: Número de publicações por assunto nos meses de março de 2020 a março de 2021. Fonte: INPI- ObTec COVID-19



O ObTec-COVID-19 do INPI no decorrer deste 1 ano de projeto também publicou 9 estudos contemplando os pedidos de patente relacionadas à pandemia, com a perspectiva de novas publicações nas próximas semanas de, pelo menos, mais três estudos sobre vacinas e um estudo sobre pedidos de patente envolvendo nanotecnologia aplicados ao tratamento, prevenção ou diagnóstico da COVID-19. Ademais, os projetos de financiamento e iniciativas de programas de patentes também têm sido divulgados.

Destaques de março e abril 2020

Uma das primeiras suposições era de que, como é o caso da maioria das infecções respiratórias agudas causadas por vírus, a infecção por SARS-CoV-2 induziria a uma resposta de anticorpos neutralizantes. Assim, reagentes e protocolos para melhor caracterizar essas respostas de anticorpos foram rapidamente desenvolvido e compartilhados globalmente.

Em 18 de março de 2020, a OMS e parceiros lançaram um programa conhecido como *Solidarity*, que consiste de ensaios clínicos internacionais, para ajudar a encontrar um tratamento eficaz para a COVID-19. Este é um dos maiores ensaios clínicos randomizados internacionais para tratamentos da COVID-19, inscrevendo quase 12.000 pacientes em 500 hospitais em mais de 30 países. Dentre os medicamentos testados, a entidade focou em quatro que se mostravam mais promissores naquele momento: Remdesivir, que era utilizado no tratamento do ebola; Cloroquina, que era utilizada para tratar a malária; Ritonavir ou lopinavir, que fazia parte do coquetel de tratamento do HIV; e o Interferon-beta, uma molécula envolvida na regulação da inflamação corporal que, em testes anteriores, havia demonstrado efeito em macacos da espécie saguis infectados por MERS.

No contexto do programa *Solidarity*, em 27 de março de 2020, a ANVISA liberou uma pesquisa com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 no Hospital Israelita Albert Einstein, enquanto que a Fiocruz iniciou estudos em parceria com a OMS. Neste período, o reposicionamento dos medicamentos lopinavir, ritonavir e favipiravir para inibir a replicação viral também estava sendo estudado no Brasil.

Em 26 de março de 2020, duas candidatas à vacina contra o SARS-CoV-2 começaram a ser divulgadas: uma vacina de mRNA que codifica a proteína *spike*, projetada pelo Centro de Pesquisa de Vacinas do *National Institutes of Health* (NIH), EUA, e pela empresa farmacêutica e de biotecnologia Moderna dos EUA e outra baseada em um vetor viral de adenovírus da *CanSino Biological Inc.* e *Beijing Institute of Biotechnology* (China). Cabe destacar que, alguns estudiosos acreditam que o desenvolvimento de vacinas de RNA representa um dos maiores avanços tecnológicos da humanidade do século XXI.



No campo da ciência, os artigos trouxeram informações importantes sobre a patogênese da COVID-19 e compararam as respostas transcricionais ao SARS-CoV-2 usando linhagens celulares, furões e amostras de soro de pacientes, descobrindo que, em comparação com outros vírus respiratórios, a resposta imune do hospedeiro ao SARS-CoV-2 não consegue gerar uma resposta de interferon tipo I e tipo III, ao mesmo tempo em que induz altos níveis de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. A capacidade da proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2, particularmente do domínio de ligação ao receptor (RBD), de induzir respostas de anticorpos neutralizantes a torna o alvo principal para o desenvolvimento de vacinas.

Além disso, testes comerciais para identificar anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 começaram a ser disponibilizados, permitindo a realização de levantamentos sorológicos para determinar a disseminação do vírus e as taxas de mortalidade causadas pela infecção. Observa-se também publicações que mencionavam possíveis tratamentos com soros de pacientes convalescentes.

No final de março e no início de abril de 2020 estudos relataram a perda de paladar ou olfato em cerca de 64% dos pacientes ambulatoriais com sintomas leves de COVID-19. Além disso, foram anunciadas inúmeras pesquisas e parcerias entre universidades e empresas privadas para viabilizar o projeto e a produção de máscaras 3D e outros EPIs, assim como, o uso de nanopartículas para viabilizar medicamentos, vacinas e processos de desinfecção.

Nesta mesma época, estudos observacionais e retrospectivos relataram os efeitos benéficos do anticorpo monoclonal tocilizumabe (inibidor de IL-6) em pacientes com COVID-19.

Para conter a disseminação da pandemia no País tornou-se necessário o acesso a testes confiáveis para identificar os indivíduos contaminados. Neste sentido, em 06 de abril de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o seu primeiro estudo **“Panorama das patentes depositadas no INPI descrevendo métodos de diagnóstico para coronavírus e outras viroses respiratórias”** que analisava os pedidos de patente que citavam a possibilidade de detecção de coronavírus apresentando os documentos levantados no banco de dados do INPI.

A pandemia criou uma necessidade mundial urgente de novos ventiladores pulmonares. Dada a escassez destes equipamentos e a dificuldade de importação, em 13 de abril de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o seu estudo de **“Pedidos de patente de ventiladores pulmonares”** que teve como objetivo identificar os pedidos de patente relacionados a ventiladores pulmonares depositados no Brasil, apresentando um panorama dos depositantes destes pedidos e das tecnologias presentes nesses documentos, além de apresentar o *status* dos respectivos pedidos de patente permitindo a identificação daqueles que estão pendentes de análise no INPI, assim como as patentes vigentes no Brasil.



Para incentivar a divulgação e o desenvolvimento de tecnologias que pudessem ser úteis na abordagem da profilaxia e tratamento da COVID-19, o INPI criou uma modalidade de trâmite prioritário de pedidos de patente relacionada “a produtos e processos farmacêuticos e a equipamentos e/ou materiais de uso em saúde, para o diagnóstico, profilaxia e tratamento da COVID-19”.

Destaques de maio e junho 2020

Em maio de 2020, a empresa chinesa de vacinas *CanSino Biologics* relatou os primeiros resultados de ensaios clínicos de sua vacina contra a COVID-19 - um vetor à base de adenovírus tipo 5 (Ad5) que expressa a glicoproteína S (*spike*) de SARS-CoV-2. A vacina mostrou-se segura, sem relatos de reações adversas graves, e induziu anticorpos específicos e respostas de células T na maioria dos participantes.

Também em maio de 2020, a farmacêutica Moderna anunciou, por meio de um comunicado à imprensa, que sua vacina baseada em RNA, mRNA-1273, era segura e imunogênica. No início do mês, as empresas Pfizer e a BioNTech também anunciaram, via comunicado à imprensa, que estavam lançando testes clínicos de fase I / II de quatro vacinas para COVID-19 baseadas em mRNA.

Pesquisadores buscavam um tratamento para a COVID-19 e artigos, neste período, citavam que a dexametasona poderia ser eficaz como terapia para COVID-19, assim como os antivirais (tais como o remdesivir, favipiravir e hidroxiquina), plasma de indivíduos convalescentes, agentes anti-inflamatórios, incluindo tocilizumabe, e esteróides em altas doses. Foram divulgados diversos ensaios clínicos randomizados de reposicionamento de medicamentos para COVID-19. Entretanto, poucos estudos mostraram benefícios significativos na redução da gravidade da doença, duração da hospitalização ou taxa de mortalidade.

A hidroxiquina, que foi amplamente utilizada no início da pandemia, demonstrou, em ensaios clínicos randomizados, não ter benefícios significativos como profilaxia pré-exposição ou como profilaxia pós-exposição em pacientes com doença leve que não foram hospitalizados, em doença leve a moderada, ou em pacientes hospitalizados com doença moderada ou grave.

Em contraste, um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de remdesivir intravenoso em adultos hospitalizados com COVID-19 e com evidência de infecção do trato respiratório inferior mostrou que as taxas de mortalidade foram de 6,7% com remdesivir e 11,9% com placebo com 15 dias após o tratamento e 11,4% com remdesivir e 15,2% com placebo no dia 29. Entretanto, o Estudo *Solidarity* da OMS não conseguiu encontrar mudanças



significativas na taxa de mortalidade ou no tempo de hospitalização em pacientes tratados com remdesivir.

Junho de 2020 trouxe avanços importantes para a terapêutica com anticorpos monoclonais que estavam em desenvolvimento e o escape viral que esses anticorpos monoclonais poderiam conduzir. Nesta época, foi citado o estudo da empresa americana Regeneron que teve duas implicações importantes: primeiro, seu coquetel de anticorpos monoclonais recebeu autorização de uso emergencial da agência reguladora americana (*Food and Drug Administration*, FDA) e segundo lugar, a mutagênese detalhada que foi realizada ajudou os cientistas a entender rapidamente as variantes naturais que surgiram mais tarde, B.1.351e Y453F.

Uma ação conjunta e voluntária de médicos, engenheiros, pesquisadores e empresários permitiu que a USP executasse inúmeros projetos de aplicação médica para o combate ao novo coronavírus. Um destes projetos envolveu a fabricação de dispositivos anatômicos (coxins) – uma espécie de “almofada” – para acomodar pacientes graves com COVID-19 que permanecem por longos períodos internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

Considerando o reposicionamento de fármacos para tratamento da COVID-19, no mês de maio a equipe do ObTec COVID-19 publicou 3 estudos relacionados a patentes de medicamentos para tratamento da COVID-19.

Em 01 de maio de 2020, mesmo dia da aprovação emergencial do medicamento nos Estados Unidos, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o primeiro estudo relacionado a medicamentos, **“REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI”**. O estudo teve como objetivo apresentar o mecanismo de ação e um resumo dos estudos e ensaios clínicos que estavam sendo desenvolvidos com este fármaco mundialmente, além de indicar os pedidos de patente relacionados ao Remdesivir que estão depositados no INPI, e são, portanto, objeto de proteção industrial no país.

Em 24 de maio de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o segundo estudo relacionado a medicamentos, o estudo **“RITONAVIR/LOPINAVIR/INTERFERON: Mecanismo de ação, ensaios clínicos, pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil”**, considerados como potenciais ferramentas no tratamento da COVID-19. O objetivo do trabalho foi fornecer um panorama atual dos conhecimentos relacionados aos antivirais lopinavir (LPV) e ritonavir (RTV), empregados na terapia de pacientes portadores de HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), conhecida na literatura por terapia HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*). Particularmente, foi apresentando um levantamento de pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil que tratam destes medicamentos.



Página 10

Em 28 de maio de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou mais um estudo relacionado a medicamentos, o estudo **“FAVIPIRAVIR: Tratamento da COVID-19 e Pedidos de Patentes Depositados no INPI”**. O objetivo deste trabalho foi fornecer um panorama atual dos conhecimentos relacionados ao favipiravir. Particularmente, foi realizado um levantamento de pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil que tratam deste medicamento.

Em julho e agosto 2020

Estudos realizados em julho e agosto de 2020 correlacionaram níveis séricos elevados de citocinas IL-6, IL-8 e TNF em pacientes com COVID-19 no momento da hospitalização como preditores fortes e independentes de mortalidade destes pacientes. Os pacientes com menor ativação de células T ou células B desenvolveram doença mais branda, enquanto aqueles com hiperativação de células T CD4 + e células T CD8 + apresentaram maior gravidade da doença.

O estudo de uma vacina de nanopartículas lipídicas-mRNA que codifica a proteína S do SARS-CoV-2 em camundongos mostrou indução muito eficiente de centros germinativos e a geração de células TFH específicas do antígeno, sugerindo que a vacinação pode superar a imunização natural em alguns casos.

O plasma de pacientes convalescentes, que foi um dos primeiros tratamentos a ser usado de forma compassiva, recebeu autorização de uso emergencial do FDA, nos Estados Unidos.

Estudo brasileiro relata e contextualiza os achados epidemiológicos, demográficos e clínicos dos casos de COVID-19 durante os primeiros 3 meses da epidemia no Brasil. Até 31 de maio de 2020, 514.200 casos de COVID-19, incluindo 29.314 mortes, foram relatados em 75,3% (4.196 de 5.570) dos municípios em todas as cinco regiões do Brasil.

Estudos demonstraram a participação das universidades no desenvolvimento e na realização de testes diagnósticos moleculares e sorológicos para identificação do coronavírus.

A ANVISA publicou a aprovação para condução de um ensaio clínico envolvendo dois candidatos a vacinas para COVID-19: BNT162b1 e BNT162b2, das empresas BioNTech e Pfizer (Wyeth).

A Novavax apresenta resultados da fase 1, ensaio randomizado, controlado por placebo de sua vacina para a COVID-19, baseada em subunidade proteica, com e sem adjuvante Matrix-M™ em adultos saudáveis de 18 a 59 anos de idade.



Um estudo pré-clínico publicado na revista Nature mostrou dados iniciais positivos de resposta imune contra o SARS-CoV-2 da vacina experimental da Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S).

Artigos relatam os quatro principais avanços no tratamento empregado em pacientes hospitalizados e que reduziram o risco de morte por COVID-19: posicionamento do paciente em decúbito ventral, uso adequado de medicamentos (ex. uso da dexametasona), uso adequado de ventiladores pulmonares e melhoria na qualidade da equipe.

Em 20 de julho de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou um novo estudo, relacionado a medicamentos. O estudo **“Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INPI”**. O objetivo deste estudo foi conhecer o conjunto de patentes dos anticorpos monoclonais anti-receptor de IL-6, mais especificamente os medicamentos tocilizumabe e sarilumabe depositados no Brasil.

Em setembro e outubro 2020

Pesquisadores identificaram, meses após a infecção, em pessoas com sintomas de longo prazo de COVID-19 (COVID longo) uma ampla gama de autoantígenos direcionados por anticorpos em pacientes com COVID-19 grave (tais como citocinas, interferons, quimiocinas e leucócitos, que podem afetar diretamente a natureza da imunidade antiviral), bem como anticorpos para antígenos específicos de tecido expressos no sistema nervoso central, vasculatura, tecidos conjuntivos, tecido cardíaco, tecido hepático e trato intestinal, que poderiam causar danos aos órgãos mediados por autoanticorpos.

Foi relatado o primeiro caso de reinfecção por COVID-19 de um homem de 33 anos de Hong Kong por pesquisadores da Universidade de Hong Kong, que descobriram que os dois episódios do paciente foram causados por cepas de vírus com sequências de genoma diferentes.

Estudos mostraram, inequivocamente, que a indução e sinalização de interferon tipo I têm papéis importantes na prevenção de COVID-19 letal. Os pesquisadores descobriram que mutações inatas relacionadas à indução e sinalização de interferon ou anticorpos neutralizantes para interferons tipo I predisõem ao agravamento da COVID-19 com risco de vida maior para estes pacientes. Ademais, embora os interferons sejam altamente potentes no bloqueio da replicação do SARS-CoV-2, o vírus tem um arsenal de mecanismos de evasão para bloquear a indução de interferons endógenos e a sinalização do receptor de interferon.

Pesquisadores apresentaram o resultado de um estudo duplo-cego controlado por placebo conduzido no Reino Unido que avaliou IFN β 1a inalado (uma vez ao dia por até 14 dias) em pacientes não ventilados hospitalizados com COVID-19. Em comparação com os pacientes



que receberam placebo, os pacientes que receberam IFN β 1 inalado tiveram maiores chances de melhora e se recuperaram mais rapidamente da infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisadores da Unidade Federal de Minas Gerais (UFMG) desenvolveram uma composição química, à base do metal nióbio, que protege mãos e superfícies contra o novo coronavírus por até 24 horas.

Em uma carta aberta aos autores do estudo sobre a vacina russa Sputnik V, que publicaram os resultados do ensaio na revista *The Lancet*, foram destacados valores que pareciam estar duplicados e alertava que o artigo apresentava seus resultados apenas como “*boxplots*”, sem fornecer uma análise detalhada dos dados nos quais se baseavam.

A Johnson & Johnson anunciou o lançamento dos testes clínicos em fase 3 de larga escala, ENSEMBLE, para sua candidata à vacina para COVID-19, JNJ-78436735, em desenvolvimento por sua empresa farmacêutica Janssen.

Resultados de uma pesquisa com 50.027 voluntários na China demonstram que a vacina Coronavac, desenvolvida pelo Instituto Butantan em parceria com a farmacêutica chinesa Sinovac Life Science, era segura e não apresentava reações adversas significativas.

O SENAI do Rio Grande do Sul desenvolveu, juntamente com a empresa Novus, uma nova tecnologia que utiliza inteligência artificial para auxiliar no diagnóstico da COVID-19.

A ANVISA iniciou a análise do 1º pedido de registro de uma vacina contra a COVID-19 no Brasil, que foi protocolado pela empresa Astrazeneca, que desenvolveu a vacina em colaboração com a Universidade de Oxford, no Reino Unido.

Estudo demonstrou que o medicamento REGN-COV-2 pode reduzir significativamente a carga de vírus nas vias aéreas superiores e inferiores e diminuir as sequelas patológicas, quando administrado profilaticamente ou terapêuticamente em macacos rhesus.

No final de outubro o FDA aprovou o medicamento remdesivir para a terapia antiviral tornando-o o primeiro medicamento a obter autorização formal para o tratamento da COVID-19.

Pesquisadores brasileiros de diversos grupos da Unicamp, USP, LNBio, IDOR e UFRJ descreveram como o SARS-CoV-2 se instala no cérebro. Segundo os pesquisadores, as vias de entrada pareciam ser o nervo olfatório ou a barreira de capilares que irrigam o cérebro, através das quais o vírus seria catapultado para o interior das células nervosas por proteínas que reconheciam as espículas virais.



Em 29 de setembro de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o estudo **“Máscaras, respiradores e variações: um panorama dos pedidos de patentes (PI e MU) e dos registros de desenho industrial (DI) no Brasil”**. O objetivo deste estudo foi identificar os pedidos de patente e de desenho industrial relacionados a máscaras (e suas variações) depositados no Brasil, apresentando um panorama dos tipos de máscaras, países e regiões de origem, os principais depositantes destes pedidos, além das tecnologias e configurações presentes nesses documentos. O estudo apresentou também a situação legal dos pedidos de patente e de desenho industrial, permitindo a identificação daqueles que estão pendentes de análise no INPI, assim como as patentes e registros vigentes no Brasil.

Em novembro e dezembro 2020

Nesses meses verificou-se que o vírus parecia ter potencialmente se adaptado ao *vison*, introduzindo uma mutação Y453F no RBD (*receptor binding domain*) da proteína S do SARS-CoV-2, além de outras mutações. Isso levou ao abate em massa de visons na Dinamarca e, como resultado, mais atenção começou a ser dada às variantes do vírus, incluindo variantes do Cluster 5 na Europa que carregam a mutação N439K no RBD. Foi demonstrado que tanto Y453F quanto N439K afetavam a neutralização por alguns anticorpos monoclonais específicos contra o SARS-CoV-2, embora outros anticorpos não fossem afetados, o que tornaria improvável que essas duas mutações, isoladamente, prejudicassem a eficácia da vacina.

Variantes adicionais preocupantes foram descritas, como a variante identificada no Reino Unido (B.1.1.7), que carregava várias mutações, incluindo N501Y no RBD e um truncamento da fase de leitura aberta 8 (ORF8).

A Pfizer e a BioNTech anunciaram a eficácia provisória de mais de 90% para sua vacina candidata de mRNA, a BNT162b2e, com nome comercial de COMIRNATY. Após o cumprimento de todos os desfechos primários, demonstrou uma eficácia geral da vacina de 95% e de 94% no grupo de alto risco de 65-85 anos.

A este anúncio, foi seguido o anúncio da Moderna, que afirmou uma eficácia de 94,5% para sua candidata à vacina: mRNA-1273. Os resultados provisórios da AstraZeneca de sua vacina ChAdOx1 com vetor viral mostraram eficácia geral de 70,4% em duas coortes.

As vacinas da Pfizer e da Moderna foram, portanto, autorizadas para uso emergencial nos EUA e as vacinas Pfizer/BioNtech, Moderna e AstraZeneca foram aprovadas para uso emergencial no Reino Unido.

Estudo avaliou uma variante do SARS-CoV-2 contendo a substituição D614G e identificou que a variante apresentava capacidade de infecção, replicação e aptidão competitiva mais



eficiente em células epiteliais primárias das vias aéreas humanas, mas mantinha propriedades semelhantes de morfologia e neutralização *in vitro*, em comparação com o vírus ancestral do tipo selvagem.

A ANVISA disponibilizou um guia sobre os requisitos mínimos para solicitações de autorização de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas contra COVID-19.

A Universidade de São Paulo (USP) desenvolveu uma máscara de baixo custo com base na moldagem e na impressão 3D. A máscara também tem um sistema de medidor de oxigenação integrado.

Estudo que avaliou a segurança e eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em uma análise interina agrupada de quatro ensaios que inclui dados de quatro estudos cegos, randomizados e controlados em andamento feitos em todo o Reino Unido, Brasil e África do Sul foi publicado e apresentou resultados positivos.

Pesquisadores da Unicamp desenvolveram um spray que, ao ser aplicado sob máscaras de algodão, forma uma barreira de proteção que mata o SARS-CoV-2 em apenas um minuto. Batizado de SprayCov, ele mantém 99,99% de sua eficácia nas 48 horas seguintes à aplicação.

Diversos estudos mostraram a perda de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 ao longo do tempo após a infecção, levantando a preocupação de que a imunidade humoral contra o vírus não seria durável. No entanto, outros estudos mostraram que as células B de memória (MBC) poderiam fornecer imunidade humoral durável, mesmo que os títulos de anticorpos neutralizantes do soro diminuam.

A vacina da Novavax recebeu *status* de aprovação rápida da FDA o que deve ajudar a acelerar o desenvolvimento do imunizante, que está em fase 3 de estudos clínicos no Reino Unido.

Nos meses de novembro e dezembro o ObTec COVID-19 do INPI publicou dois estudos da série sobre tecnologias relacionadas aos tratamentos da COVID-19, dando início a uma série de estudos sobre vacinas em ensaios clínicos mais avançados. A publicação destes estudos coincidiu com a aprovação da primeira vacina contra a COVID-19, realizada pelo Reino Unido, que em dezembro iniciou a vacinação da população com a vacina de mRNA desenvolvida pela Pfizer/BioNtech.



Em 18 de novembro de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o primeiro estudo relacionado a vacinas contra a COVID-19, intitulado **“Vacinas baseadas em DNA para prevenção da COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes”**. O estudo abordou as vacinas baseadas em DNA, o estado da técnica ou *know-how* proveniente das instituições desenvolvedoras e analisou os pedidos de patente relacionados às vacinas em questão mais próximas a tecnologia da vacina em desenvolvimento.

Em 14 de dezembro de 2020, o ObTec COVID-19 do INPI publicou o estudo **“Panorama dos documentos de patente relacionados às vacinas de RNA em testes clínicos para a prevenção da COVID-19”**. O objetivo deste levantamento foi fornecer um panorama atual do conhecimento relacionado às vacinas de RNA em estágio clínico mais avançado para prevenção de SARS-CoV-2, com base nos documentos de patentes relacionados a estas tecnologias. Além disso, identificar os pedidos de patentes e o *status* dos mesmos no INPI e no mundo.

Em janeiro a março de 2021

Os resultados do ensaio de fase III para a vacina Novavax demonstraram 89,3% de eficácia no Reino Unido, enquanto que a vacina Janssen de dose única Johnson & Johnson apresentou 66% de eficácia.

Embora nenhum problema de segurança tenha sido detectado durante os estudos de fase III, reações anafiláticas foram observadas durante o lançamento das vacinas Pfizer e Moderna, primeiro no Reino Unido e depois em outros países. Essas reações alérgicas graves parecem ocorrer a uma taxa de 11 por 1 milhão de vacinações (Pfizer) e 2,5 por 1 milhão de vacinações (Moderna), de acordo com os Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), e estão frequentemente associadas a uma história conhecida de anafilaxia.

Com base nos resultados de modelos de primatas não humanos, a maioria das vacinas em desenvolvimento, embora capazes de prevenir a doença, ainda permitem a replicação do vírus no trato respiratório superior. A replicação do vírus foi geralmente menor e de duração mais curta em animais vacinados do que em animais de controle, mas a replicação ocorreu.

Um ponto importante que veio à tona nos estudos da Pfizer e Moderna é que as vacinas começam a oferecer proteção aproximadamente 10 dias após a primeira dose da vacinação, quando os títulos de anticorpos neutralizantes ainda são baixos ou mesmo indetectáveis em muitos receptores, sugerindo que títulos elevados de anticorpos podem não ser necessários para proteção contra doenças.



Pesquisa realizada no Instituto Leônidas & Maria Deane (ILMD / Fiocruz Amazônia) confirmou a identificação da origem da nova variante da linhagem SARS-CoV-2 B.1.1.28 no Amazonas, designada provisoriamente de B.1.1.28 (K417N / E484K / N501Y).

A vacina para a COVID-19 desenvolvida pela Janssen Pharmaceuticals, baseada em um vetor viral recombinante que usa um adenovírus humano para expressar a proteína S do SARS-CoV-2 demonstrou ser segura e eficaz na prevenção de COVID-19 moderada e grave em adultos, de acordo com uma análise preliminar dos dados clínicos da Fase 3. A vacina, chamada Ad.26.COV2.S ou JNJ-78436725, requer apenas uma única injeção e pode ser armazenada em uma geladeira por meses.

A USP, que assumiu o compromisso de desenvolver uma vacina do zero, tem sete projetos em andamento nos vários *campi* da Universidade: vacina em spray nasal do Instituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina (FMUSP); vacina nanoparticulada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP); vacina vetorizada da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA); quatro plataformas vacinais em ensaios pré-clínicos do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB): nanovacina, a vacina de subunidades, e as vacinas de DNA e de RNA.

Vacina em spray nasal em desenvolvimento pela USP contra COVID-19 foi capaz de estimular forte resposta local. A produção é relativamente simples e 100% nacional. Além disso, a vacina é extremamente adaptável às diferentes variantes e pode ser guardada em temperatura ambiente.

No dia 26 de março, Butantan apresentou sua vacina Butanvac de produção totalmente nacional, com a possibilidade de reduzir a dependência externa de informação de IFAs para produção de vacinas para COVID-19.

A Vacina Versamune®-CoV-2FC é um projeto de vacina para COVID-19 que combina a plataforma contra COVID-19 desenvolvida pela empresa brasileira Farmacore, 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.

Em um estudo que embasou orientações do CDC, dos Estados Unidos, pesquisadores identificaram que 20% das infecções pelo SARS-CoV-2 permanecem assintomáticas, mas contagiosas — número bem menor que os 80% divulgados no início da pandemia. A maioria apresenta algum sintoma dias depois.



Observa-se que no primeiro trimestre de 2021, diversos estudos de diferentes grupos de pesquisas ao redor do mundo, inclusive grupos de universidades brasileiras, desenvolveram testes rápidos, de baixo custo e mais simples do que o RT-PCR capazes de diagnosticar o SARS-CoV-2 original além de identificar suas variantes sem a necessidade de realizar sequenciamento das amostras.

Pesquisadores do Centro de Tecnologia em Nanomateriais e Grafeno da Universidade Federal de Minas Gerais (CTNano) desenvolveram tecnologia capaz de realizar, de forma mais rápida e barata, dois dos testes de diagnóstico para COVID-19, um sorológico, e outro molecular.

Em março de 2021, estudos alertaram para o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 em diferentes continentes, causa de uma grande preocupação na saúde humana global. Essas variantes apresentavam em comum uma maior transmissibilidade, tornando-se dominantes dentro das populações em um curto espaço de tempo, e um acúmulo de um alto número de mutações na proteína S, especialmente dentro do domínio amino terminal (NTD) e do domínio de ligação ao receptor (RBD). Também já havia sinais de virulência aumentada, frequência de reinfeção e resistência aumentada à ação de anticorpos monoclonais e policlonais de soros de convalescença e em indivíduos vacinados em regiões onde as variantes se espalham predominantemente.

Importantes grupos de pesquisa divulgam seus resultados com anticorpos monoclonais (sozinhos ou em coquetéis) para o tratamento da COVID-19. Um estudo descobriu que um anticorpo contra o coronavírus (VIR-7831) desenvolvido pela Vir Biotechnology e a GSK reduziu as chances de hospitalização ou morte entre os participantes em 85%. Em outro estudo, um coquetel de dois anticorpos — bamlanivimabe e etesevimabe, ambos feitos por Eli Lilly — reduziu o risco de internação e morte em 87%.

A análise final de um ensaio clínico de fase III revelou que a vacina produzida pela Oxford University e AstraZeneca foi 79% eficaz na prevenção da COVID-19 sintomática e 100% eficaz na prevenção de doenças graves e internação hospitalar.

Análise feita pelo CDC, dos Estados Unidos apontou que as vacinas da Pfizer e Moderna são altamente eficazes no controle da COVID-19 após a 1ª dose e que o risco de infecção caiu 80% após a primeira dose em profissionais da linha de frente.

Em 30 de março de 2021, OMS publicou o relatório sobre as origens da pandemia da COVID-19, emitido por uma equipe de especialistas de várias áreas e países, incluindo China.



Por fim, em 31 de março de 2021, um ensaio clínico vacina Pfizer-BioNTech demonstrou que a vacina pode ser considerada muito protetora em adolescentes. O estudo não encontrou infecções entre crianças vacinadas de 12 a 15 anos, além de não haver efeitos colaterais graves identificados. O ensaio envolveu 2.260 adolescentes de 12 a 15 anos de idade nos Estados Unidos. Outras vacinas já aprovadas mundialmente como a Moderna, Oxford e Janssen, comunicaram também o início de seus testes clínicos em crianças e adolescentes.

PRÓXIMOS PASSOS

O ObTec COVID-19 do INPI segue acompanhando e selecionando as publicações relevantes relacionadas à pandemia nos seus diferentes aspectos, com disponibilização no site do INPI 3 vezes por semana. Adicionalmente, estão sendo finalizados mais três estudos que apresentarão as tecnologias de vacinas de vetor viral, subunidades proteicas e vacinas inativadas para COVID-19 além de um estudo que apresentará as patentes envolvendo nanotecnologia aplicada ao tratamento, detecção e prevenção da COVID-19.

O ObTec COVID-19 manterá seus esforços para atender as expectativas e demandas do Sistema de Inovação brasileiro com a continuidade de seus estudos e desenvolvimentos de novas ferramentas que possam ser de utilidade no combate à COVID-19.