

01 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.

ESTUDOS SOBRE COVID-19

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

gov.br/inpi

TRÂMITE PRIORITÁRIO

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

gov.br/inpi

FINANCIAMENTO & INCENTIVOS

No observatório de tecnologias do INPI encontre a lista atualizada de financiamentos e incentivos disponíveis para Pesquisa Desenvolvimento e Inovação de tecnologias relacionadas ao COVID-19

gov.br/inpi

DESTAQUES

O surgimento recente das novas variantes SARS-CoV-2, B.1.1.7 no Reino Unido e B.1.351 na África do Sul, é preocupante devido à sua suposta facilidade de transmissão e extensas mutações na proteína S. Estudo relata que o B.1.1.7 é refratária à neutralização pela maioria dos mAbs para o domínio n-terminal (NTD) da proteína S e relativamente resistente a um número de mAbs ao domínio de ligação receptor (RBD). Além disso a cepa é modestamente mais resistente ao plasma convalescente (~3 vezes) e ao soro de indivíduos vacinados (~2 vezes). Os achados sobre B.1.351 são mais preocupantes uma vez que esta variante não é apenas refratária à neutralização pela maioria dos mAbs direcionados ao NTD, mas também por vários mAbs individuais ao motivo de ligação de receptores em RBD, em grande parte devido a uma mutação E484K, embora algumas combinações de mAb retenham atividade. Além disso, o B.1.351 é marcadamente mais resistente à neutralização por plasma convalescente (~11-33 vezes) e soro de indivíduos vacinados (~6,5-8,6 vezes). B.1.351 e variantes emergentes com mutações na proteína *spike* semelhantes apresentam novos desafios para a terapia com mAb e ameaçam a eficácia protetora das vacinas atuais (26/01/2021). Fonte: [bioRxiv](#)

Artigo discute o impacto das variantes do SARS-CoV-2 no efetividade da resposta imune dos pacientes já contaminados e vacinados. São apresentados estudos que abordam a eficácia de anticorpos específicos contra as variedades genéticas do vírus. Mas trazem um contraponto, apontando que estes estudos in vitro desconsideram a complexidade da resposta imunológica, incluindo a resposta celular mediadas por células T (31/01/2021). Fonte: [El Pais](#)

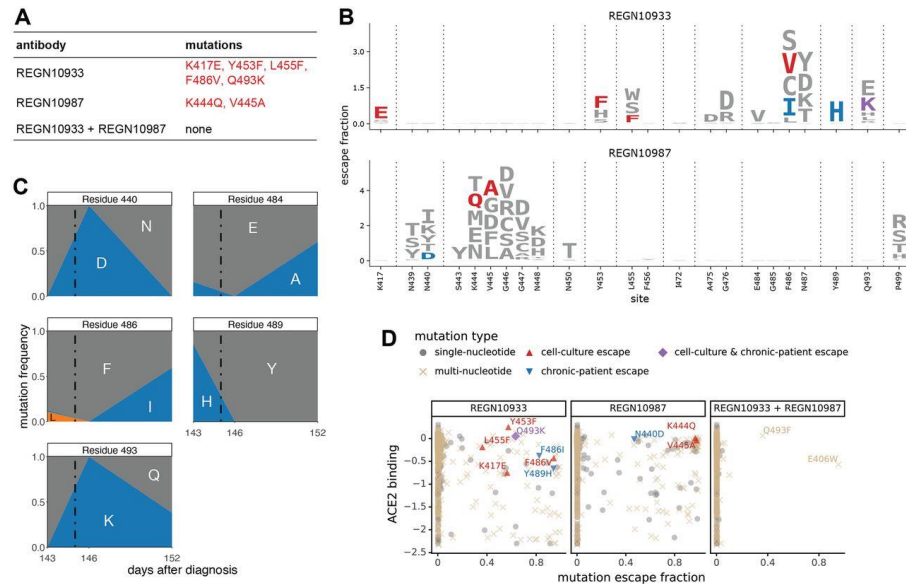
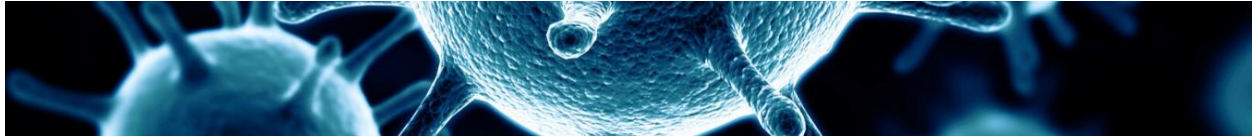


Compreender a memória imunológica contra o SARS-CoV-2 é fundamental para aperfeiçoar os diagnósticos e vacinas e para avaliar o provável curso da pandemia de COVID-19. Estudo analisou vários compartimentos de memória imune circulante para SARS-CoV-2 em 254 amostras de 188 casos de COVID-19, incluindo 43 amostras de indivíduos após 6 meses de infecção. IgG para a proteína *spike* foi relativamente estável por mais de 6 meses. Em seis meses, as células B de memória específicas contra *spike* eram mais abundantes do que em 1 mês após o início dos sintomas. As células T CD4⁺ específicas para SARS-CoV-2 e as células T CD8⁺ diminuíram, com uma meia-vida de 3-5 meses. O estudo concluiu que cada componente da memória imune adaptativa ao SARS-CoV-2 exibiu cinética distinta. Os dados sugeriram que a memória imunológica em pelo menos três compartimentos imunológicos foi mensurável em ~ 95% dos pacientes 5 a 8 meses após a infecção, indicando que a imunidade durável contra a doença COVID-19 secundária é uma possibilidade na maioria dos indivíduos. (06/01/2021). Fonte: [Science](#).

O surgimento de variantes SARS-CoV-2 com mutações na proteína S, mais recentemente circulando isolados do Reino Unido (B.1.1.7) e da República da África do Sul (B.1.351), levou a uma menor neutralização do soro convalescente por ensaios de neutralização de pseudovírus (PsVN) e resistência a certos anticorpos monoclonais. Pesquisadores construíram pseudovírus contendo as diferentes mutações das variantes da África do sul e Inglaterra, através de VSV e lentivírus expressando variantes da proteína S de 20E (EU1), 20A, EU2, D614G-N439, mink cluster 5, B.1.1.7 e B.1.351 e avaliaram a capacidade neutralizante de soro de seres humanos ou primatas não humanos (NHPs) que receberam mRNA-1273. Não foi detectado impacto significativo na neutralização contra a variante B.1.1.7 em ambos os casos, porém foi verificada a neutralização reduzida em relação às mutações presentes em B.1.351. Os dados demonstram uma neutralização reduzida, mas ainda significativa, em relação à variante B.1.351 após a vacinação mRNA-1273 (25/01/2021). Fonte: [bioRxiv](#)

MEDICAMENTOS

Artigo mapeia como todas as mutações no domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV-2 afetam a ligação pelos anticorpos no coquetel REGN-COV2 e o anticorpo LY-CoV016. Esses mapas completos revelam uma única mutação de aminoácido que escapa totalmente do coquetel REGN-COV2, que consiste em dois anticorpos direcionados a epítomos estruturais distintos. Os mapas também identificam mutações virais que são selecionadas em um paciente infectado persistentemente tratado com REGN-COV2, bem como durante as seleções de escape viral *in vitro*. Os mapas revelam que as mutações que escapam dos anticorpos individuais já estão presentes nas cepas circulantes de SARS-CoV-2. No geral, esses mapas de escape completos permitem a interpretação das consequências das mutações observadas durante a vigilância viral (06/01/2021). Fonte: [Science](#)



Pesquisadores formulam hipótese inspirada no fato de que os morcegos durante voos geram respostas via HSP70 e HSP90 que os protegem de vírus mortais, incluindo o SARS-CoV-2 alojado nos morcegos. Os pesquisadores perceberam que HSP70 e HSP90 que se ligam a S-ECA-2 e/ou AngII, torna a ECA2 menos disponível ou indisponível para SARS-CoV-2, podendo aumentar a imunidade inibindo a tempestade de citocinas e SDRA. Usando abordagens de docking molecular e avaliando as interações complexas de proteína-ligantes (HSP70 / 90-S-ACE2-ASP / PIP / HYD), foi estabelecido o mecanismo de proteção mais provável de HSPs contra SARS-CoV-2 na SDRA. Os resultados mostraram que de muitos ligantes testados, a piperquina (PIP) e Aspirina (ASP) interagiram de forma bastante eficiente com HSP70 / 90-AngII em comparação com o HSP70 / 90-S-ACE2 com a formação de um complexo relativamente estável. Além disso, o estudo sugere que ASP HSP70 / 90 e PIP podem funcionar através da ligação com o AngII acumulado devido ao mau funcionamento da ECA2, evitando assim a tempestade de citocinas com menos chances de formação de coágulos em pacientes com COVID-19. No entanto, essas descobertas puramente *in silico* precisam ser validadas no *in vitro*/*in vivo* para uma visão mais aprofundada do(s) mecanismo(s) de prevenção proposto (s) (04/01/2021). Fonte: [Biointerface Research in Applied Chemistry](#)

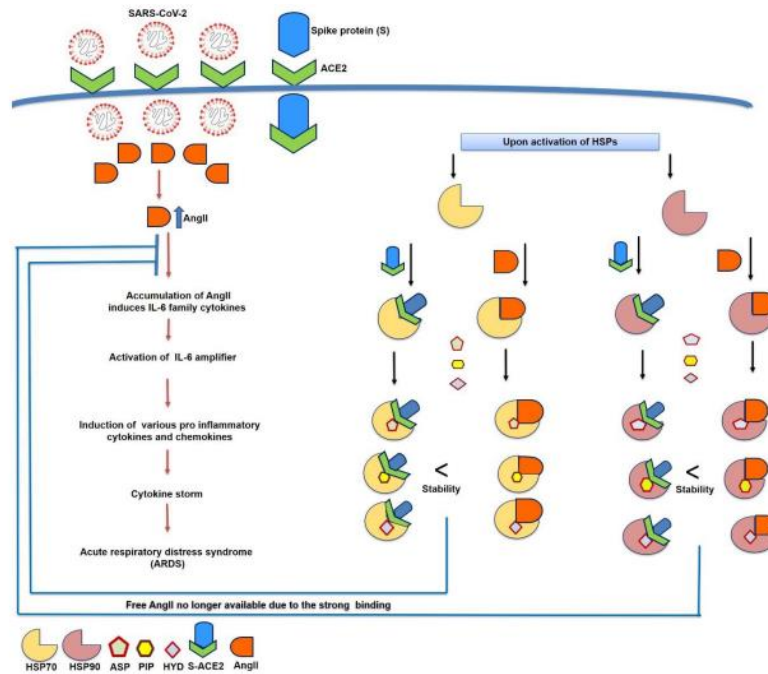
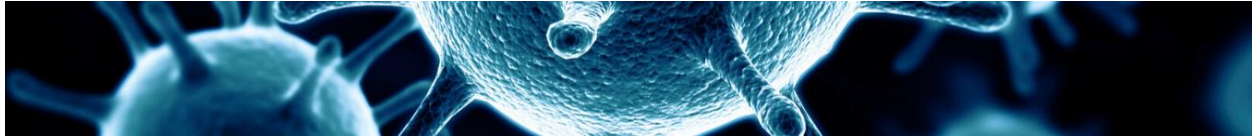
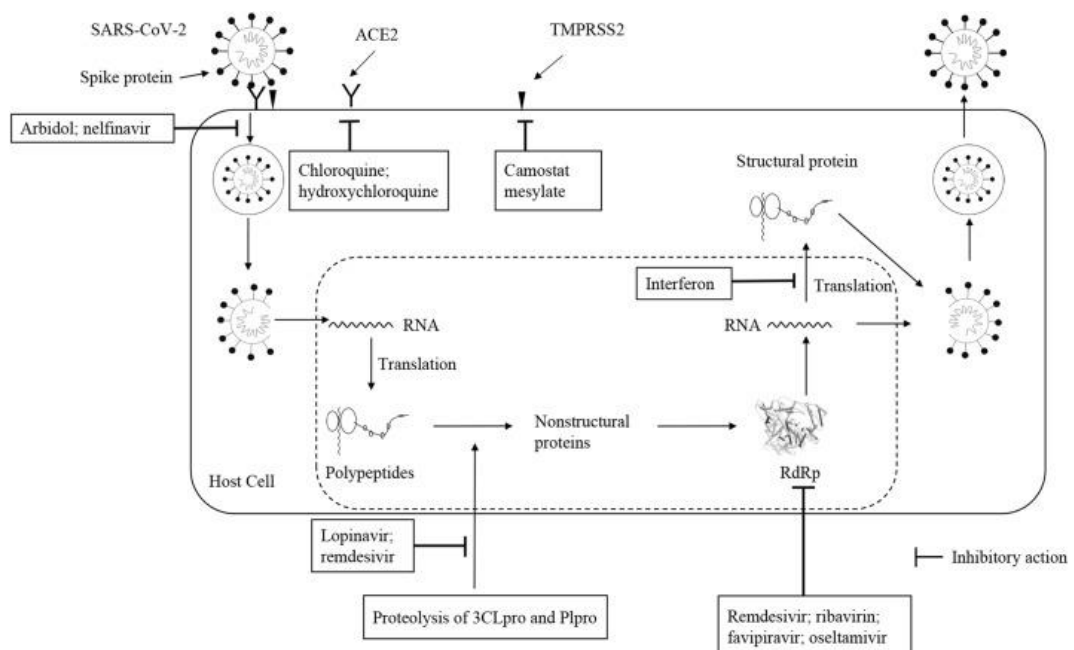
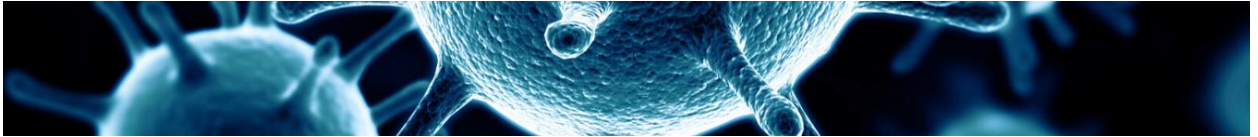


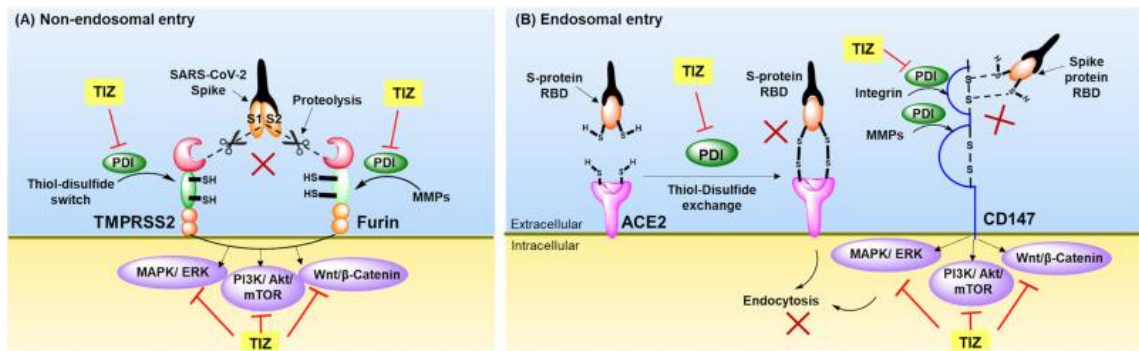
Figure 4. Hypothetical protective mechanism of HSPs in SARS-CoV-2 mediated ARDS.

Nesta revisão, pesquisadores resumem os avanços e descobertas recentes sobre as terapias antivirais, com o objetivo de fornecer suporte clínico para o manejo da COVID-19. Além disso, analisaram as causas da controvérsia na pesquisa de medicamentos antivirais e discutiram a qualidade dos estudos atuais sobre tratamentos antivirais (05/01/2021).
 Fonte: [European Journal of Pharmacology](#)





Revisão sobre os possíveis *insights* mecânicos de nitazoxanida para reposicionamento no tratamento da COVID-19. Os pesquisadores acreditam que a nitazoxanida, conhecida por exercer atividade antiviral de amplo espectro contra várias infecções virais, exibe o potencial de aumentar as respostas imunes inatas do hospedeiro contra a COVID-17 e combater a tempestade de citocinas que ameaça a vida. A revisão justapõe o papel da nitazoxanida no combate à patogênese da COVID-19 em vários níveis. Segundo os autores, os dados *in silico*, a eficácia *in vitro* em linhagens celulares e vários ensaios clínicos aprovados em todo o mundo comprovam o uso de nitazoxanida para a terapia com COVID-19 (15/01/2021). Fonte: [European Journal of Pharmacology](#)

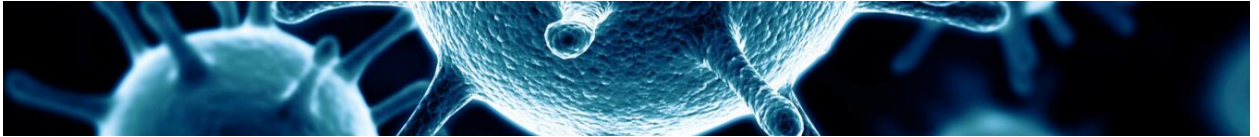


VACINAS

O surgimento de variantes SARS-CoV-2 com mutações na proteína S, mais recentemente circulando isolados do Reino Unido (B.1.1.7) e da República da África do Sul (B.1.351), levou a uma menor neutralização do soro convalescente por ensaios de neutralização de pseudovírus (PsVN) e resistência a certos anticorpos monoclonais. Pesquisadores construíram pseudovírus contendo as diferentes mutações das variantes da África do sul e Inglaterra, através de VSV e lentivírus expressando variantes da proteína S de 20E (EU1), 20A, EU2, D614G-N439, mink cluster 5, B.1.1.7 e B.1.351 e avaliaram a capacidade neutralizante de soro de seres humanos ou primatas não humanos (NHPs) que receberam mRNA-1273. Não foi detectado impacto significativo na neutralização contra a variante B.1.1.7 em ambos os casos, porém foi verificada a neutralização reduzida em relação às mutações presentes em B.1.351. Os dados demonstram uma neutralização reduzida, mas ainda significativa, em relação à variante B.1.351 após a vacinação mRNA-1273 (25/01/2021). Fonte: [bioRxiv](#)

OUTROS TRATAMENTOS

Pesquisadores apresentam uma revisão sobre as evidências recentes para investigar a imunopatogênese e estratégias imunoterapêuticas em pacientes com COVID-19. Como potenciais estratégias de imunoterapia atuais para COVID-19 os autores destacam e revisam: plasma convalescente (CP) e imunoglobulina intravenosa (IVIg); anticorpos monoclonais (inibidor de TNF, inibidor IL-6, antagonista do receptor IL-1, inibidor de complemento C5b-9, anticorpos anti-CD147 (meplazumabe e ciclofilina A); terapia de citocinas e interferons; inibidores de sinalização JAK (22/01/2020). Fonte: [International Immunopharmacology](#)

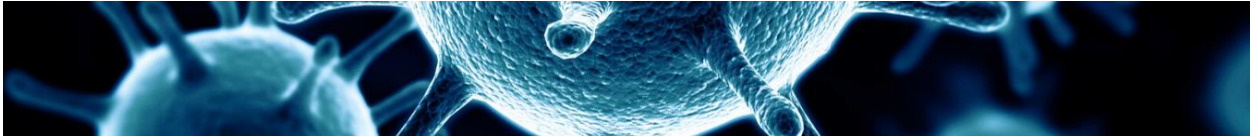


CIÊNCIA

Artigo discute o impacto das variantes do SARS-CoV-2 na efetividade da resposta imune dos pacientes já contaminados e vacinados. São apresentados estudos que abordam a eficácia de anticorpos específicos contra as variedades genéticas do vírus. Mas trazem um contraponto, apontando que estes estudos *in vitro* desconsideram a complexidade da resposta imunológica, incluindo a resposta celular mediadas por células T (31/01/2021). Fonte: [El Pais](#)

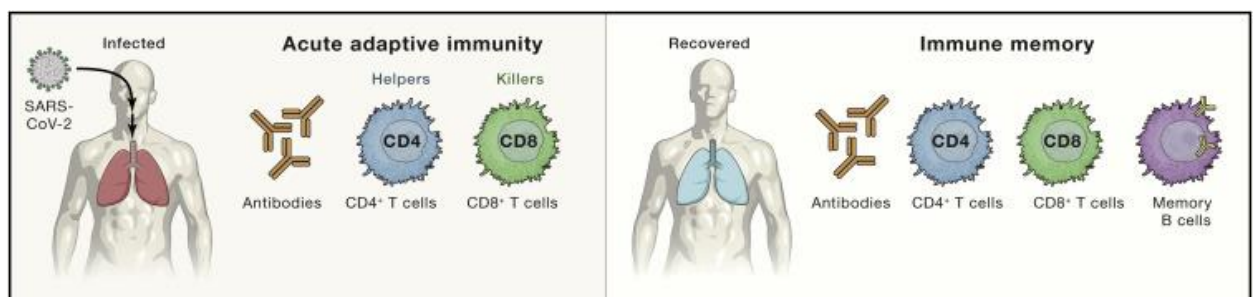
Compreender a memória imunológica contra o SARS-CoV-2 é fundamental para aperfeiçoar os diagnósticos e vacinas e para avaliar o provável curso da pandemia de COVID-19. Estudo analisou vários compartimentos de memória imune circulante para SARS-CoV-2 em 254 amostras de 188 casos de COVID-19, incluindo 43 amostras de indivíduos após 6 meses de infecção. IgG para a proteína *spike* foi relativamente estável por mais de 6 meses. Em seis meses, as células B de memória específicas contra *spike* eram mais abundantes do que em 1 mês após o início dos sintomas. As células T CD4⁺ específicas para SARS-CoV-2 e as células T CD8⁺ diminuíram, com uma meia-vida de 3-5 meses. O estudo concluiu que cada componente da memória imune adaptativa ao SARS-CoV-2 exibiu cinética distinta. Os dados sugeriram que a memória imunológica em pelo menos três compartimentos imunológicos foi mensurável em ~ 95% dos pacientes 5 a 8 meses após a infecção, indicando que a imunidade durável contra a doença COVID-19 secundária é uma possibilidade na maioria dos indivíduos. (06/01/2021). Fonte: [Science](#).

Apesar da imunidade contra COVID-19 da população de Manaus ter sido estimada em 76% em outubro de 2020 ([ver artigo](#)) e dos casos terem permanecido relativamente controlados por 7 meses, o número de hospitalizações na cidade aumentou em janeiro de 2021 (3431 em 1-19/01/2021 *versus* 552 em 1-19/12/2020), o que despertou preocupação. O artigo discute quatro possíveis explicações não mutuamente exclusivas para o ressurgimento da doença de Manaus: 1) imunidade da população ter sido superestimada e novos modelos matemáticos talvez sejam necessários para representar a realidade; 2) redução da imunidade da população em dezembro/2020, em consequência da diminuição dos anticorpos após a primeira exposição ao vírus; 3) presença de linhagens com diferentes mutações do SARS-CoV-2 no Brasil e em Manaus, que podem permitir a evasão da imunidade gerada em resposta a infecção prévia; 4) as novas linhagens do SARS-CoV-2 pode ter maior capacidade de transmissão do que as linhagens anteriores. Uma vez que o compartilhamento rápido de dados é a base para o desenvolvimento e implementação de medidas de controle de doenças durante emergências de saúde pública, os autores ressaltam a divulgação em tempo real de dados mensais de pesquisa com doadores de sangue através do [website](#) do [Brazil-UK Centre for Arbovirus Discovery, Diagnosis, Genomics and Epidemiology \(CADDE\) Centre GitHub](#) e que continuarão a compartilhar dados de sequência genética e resultados de Manaus, por meio de plataformas de dados de acesso aberto, como GISAID e Virological (27/01/2021). Fonte: [The Lancet](#).

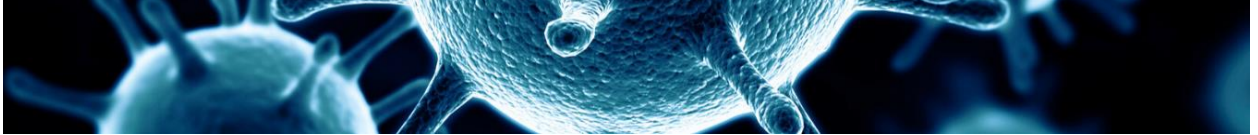


O teste de PCR com esfregaços faríngeos para SARS-CoV-2 permanece positivo para alguns pacientes por semanas após a recuperação. O estudo de coorte recrutou 203 indivíduos recuperados do COVID-19 livres de sintomas por pelo menos 14 dias para investigar se o RNA viral detectado nesses chamados portadores persistentes é contagioso e se estimula a resposta imune específica para o SARS-CoV-2. No tempo 1, uma mediana de 23 dias após a recuperação, 26 indivíduos (12.8%) apresentaram PCR positivo; no tempo 2, mediana de 90 dias após a recuperação, 5 (5.3%) foram positivos. Não foram observadas diferenças nos níveis de anticorpos contra SARS-CoV-2 (Ig total, IgA e IgM) entre os grupos PCR negativo e positivo. O grupo positivo de PCR persistente, entretanto, apresentou maior amplitude e magnitude de respostas de células T CD8 específicas para SARS-CoV-2. O rastreamento de contato assistido entre indivíduos PCR persistentes positivos não detectou novos diagnósticos de COVID-19 entre 757 contatos próximos. Os autores concluíram que a positividade persistente do PCR em indivíduos pós-sintomáticos está associada à resposta imune celular elevada e, portanto, o RNA viral pode indicar vírus em replicação. No entanto, não foi observada a transmissão para contatos próximos, indicando que estes indivíduos não são contagiosos na fase pós-sintomática da infecção (30/01/2021). Fonte: [The Lancet](#).

Este artigo revisa a compreensão atual da imunologia de COVID-19, com foco principal na imunidade adaptativa. O sistema imunológico é amplamente dividido em sistema imunológico inato e sistema imunológico adaptativo. Embora os sistemas imunológico adaptativo e inato estejam ligados de maneiras importantes e poderosas, cada um deles consiste em diferentes tipos de células com funções diferentes. O sistema imune adaptativo consiste em três tipos principais de células: células B, células T CD4 + e células T CD8 +. As células B produzem anticorpos. As células T CD4 + possuem uma variedade de funcionalidades auxiliares e efectoras. As células T CD8 + matam as células infectadas. Dado que as respostas imunes adaptativas são importantes para o controle e eliminação de quase todas as infecções virais que causam doenças em humanos, e as respostas imunes adaptativas e a memória imune são fundamentais para o sucesso de todas as vacinas, é fundamental compreender as respostas adaptativas ao SARS-CoV-2 (12/01/2021). Fonte: [Cell](#)



O surgimento recente das novas variantes SARS-CoV-2, B.1.1.7 no Reino Unido e B.1.351 na África do Sul, é preocupante devido à sua suposta facilidade de transmissão e extensas mutações na proteína S. Estudo relata que o B.1.1.7 é refratária à neutralização pela maioria dos mAbs para o domínio n-terminal (NTD) da proteína S e relativamente resistente a um número de mAbs ao domínio de ligação receptor (RBD). Além disso a cepa

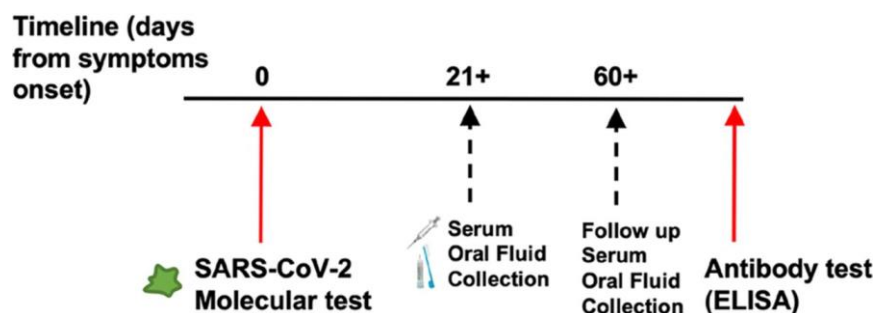


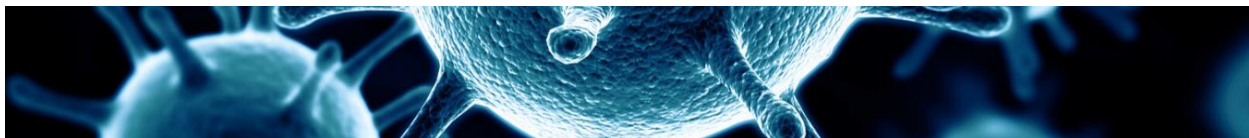
é modestamente mais resistente ao plasma convalescente (~3 vezes) e ao soro de indivíduos vacinados (~2 vezes). Os achados sobre B.1.351 são mais preocupantes uma vez que esta variante não é apenas refratária à neutralização pela maioria dos mAbs direcionados ao NTD, mas também por vários mAbs individuais ao motivo de ligação de receptores em RBD, em grande parte devido a uma mutação E484K, embora algumas combinações de mAb retenham atividade. Além disso, o B.1.351 é marcadamente mais resistente à neutralização por plasma convalescente (~11-33 vezes) e soro de indivíduos vacinados (~6,5-8,6 vezes). B.1.351 e variantes emergentes com mutações na proteína *spike* semelhantes apresentam novos desafios para a terapia com mAb e ameaçam a eficácia protetora das vacinas atuais (26/01/2021). Fonte: [bioRxiv](#)

Em estudo com 1.630 participantes, pesquisadores concluíram que o nível de manose sérica geneticamente regulada pareceu estar associada ao risco e desfecho de SDRA, e o aumento da manose sérica na admissão foi associado a risco reduzido de SDRA e melhor sobrevida. Esses achados podem informar a prevenção e intervenção clínica em casos de SDRA, que aumentaram com a expansão da pandemia da COVID-19 (27/01/2021). Fonte: [JAMA](#)

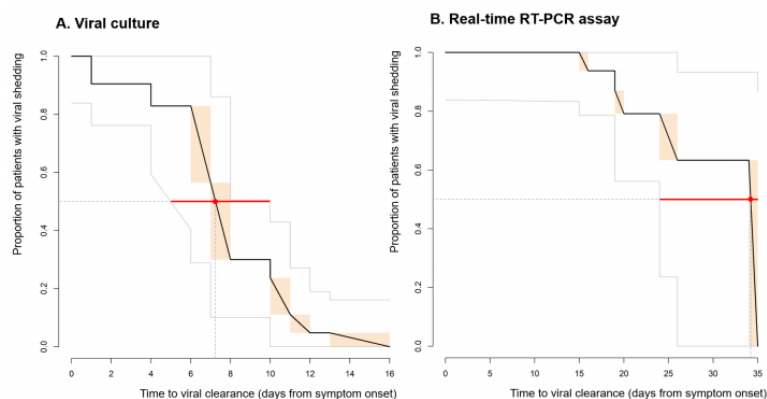
TESTES PARA DIAGNÓSTICO

Os métodos atuais comercialmente disponíveis para detecção confiável de anticorpos contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) permanecem caros e inacessíveis devido à necessidade de coleta de sangue por pessoal treinado e equipamentos de proteção individual. Estudo avaliou uma abordagem de detecção de anticorpos usando o dispositivo de coleta de anticorpos orais da OraSure Technologies (OACD - *oral antibody collection device*) e seu ensaio de ELISA para de detecção de anticorpos totais contra o SARS-CoV-2. Descobrimos que o teste OraSure para detecção de anticorpos totais em fluido oral tinha sensibilidade e especificidade comparáveis aos ELISAs à base de soro disponíveis comercialmente para detecção de anticorpos de SARS-CoV-2, permitindo uma forma mais acessível de coleta de amostra com potencial para auto-coleta (21/01/2021). Fonte: [J. Clin. Microbiol.](#)





Em carta para editor pesquisadores discutem a duração da transmissibilidade da doença COVID-19 e o nível associado de contágio. Pesquisadores cultivaram o SARS-CoV-2 em amostras respiratórias em série, obtidas de pacientes hospitalizados com COVID-19 para avaliar a duração da eliminação do vírus viável. Foram estudados 21 indivíduos com COVID-19 confirmado pelo teste de RT-PCR hospitalizados. O ensaio Allplex 2019-nCoV (Seegene) para amostras de nasofaringe e orofaringe foi usado para o teste de RT-PCR em tempo real. O RNA viral foi quantificado com o uso do valor do limiar do ciclo para o gene N de SARS-CoV-2. As culturas virais foram conduzidas por meio de um ensaio de placa até que pelo menos duas culturas consecutivas não apresentassem crescimento. O SARS-CoV-2 foi cultivado em 29 das 89 amostras (33%). O tempo médio desde o início dos sintomas até a eliminação viral em cultura foi de 7 dias, e o tempo médio desde o início dos sintomas até a eliminação viral em RT-PCR em tempo real foi de 34 dias. A última cultura viral positiva foi 12 dias após o início dos sintomas (no Paciente 6). O vírus viável foi identificado até 3 dias após a resolução da febre (no Paciente 14). A cultura viral foi positiva apenas em amostras com um valor limite do ciclo de 28,4 ou menos. A incidência de positividade da cultura diminuiu com o aumento do tempo desde o início dos sintomas e com o aumento do valor do limiar do ciclo. Os resultados podem ser úteis para orientar os períodos de isolamento para pacientes com COVID-19 e para estimar o risco de transmissão secundária entre contatos próximos no rastreamento de contato (27/01/2021). Fonte: [New Engl. J. Med.](#)



TELEMEDICINA E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Pesquisadores coletaram 58 variáveis clínicas e biológicas e dados de tomografia computadorizada de tórax de 1.003 pacientes infectados com o novo coronavírus de dois hospitais franceses. Treinaram um modelo de *deep learning* baseado em tomografias para prever a gravidade da doença. Em seguida, construíram o escore de gravidade de IA multimodal que inclui 5 variáveis clínicas e biológicas (idade, sexo, oxigenação, uréia, plaquetas), além do modelo de *deep learning*. A análise da rede neural de tomografias trouxe informações de prognóstico exclusivas obtidas ao adicionar informações de tomografia computadorizada variáveis. O estudo apresentou que, ao comparar a gravidade do IA com 11 escores de gravidade existentes, encontrou-se um desempenho de prognóstico significativamente melhorado. A gravidade de IA pode, portanto, rapidamente se tornar uma abordagem de pontuação de referência (27/01/2021). Fonte: [Nature Communications](#)