

## Semana 26 de junho a 2 de julho 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** **NOVO**

11. VACINAS BASEADAS EM VÍRUS INATIVADO PARA PREVENÇÃO DA COVID-19

gov.br/inpi **INPI**

**TRÂMITE PRIORITÁRIO**

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

gov.br/inpi **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 **INPI**

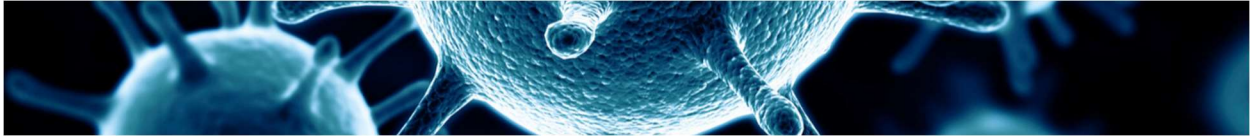
### DESTAQUES

O ObTec COVID-19 do INPI publicou novo estudo sobre tecnologias relacionadas à COVID-19. O estudo intitulado **“VACINAS BASEADAS EM VÍRUS INATIVADO PARA PREVENÇÃO DA COVID-19”** faz parte de uma série sobre as vacinas em ensaios clínicos mais avançados. Novos estudos contemplarão as vacinas baseadas em outras tecnologias, como por exemplo, vacinas de vetores virais. Acesse [aqui](#) o estudo

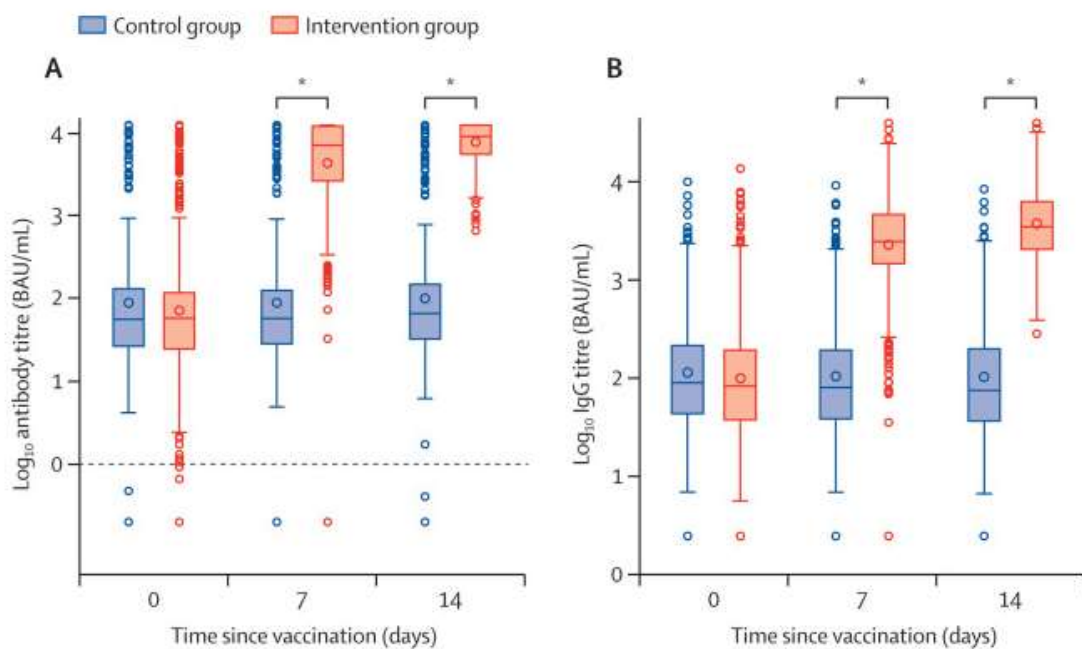
Estudo da vacina CoronaVac demonstrou que ela é bem tolerada e segura e induz respostas humorais em crianças e adolescentes com idade entre 3–17 anos. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela dose de 3.0 µg foram maiores do que os da dose de 1.5 µg. Os resultados apoiam o uso de uma dose de 3.0 µg com um esquema de duas imunizações em estudos posteriores em crianças e adolescentes (28/06/2021). Fonte: [The Lancet](#)

O município de Botucatu, no interior paulista, registrou queda de 71,3% nos casos de COVID-19 em seus moradores seis semanas após iniciar a vacinação em massa na população. Os dados são de um estudo realizado com o apoio do Ministério da Saúde sobre a eficácia da vacina da AstraZeneca/Oxford, produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Brasil. O início do programa de vacinação em massa ocorreu na cidade no dia 16 de maio, quando 65 mil moradores foram vacinados em um único dia. Até o momento, cerca de 77 mil moradores receberam, pelo programa, a primeira dose da vacina, cuja segunda dose é aplicada após 90 dias. Botucatu tem cerca de 150 mil habitantes, dos quais 106 mil são maiores de 18 anos(28/06/2021). Fonte: [Agência Brasil](#)

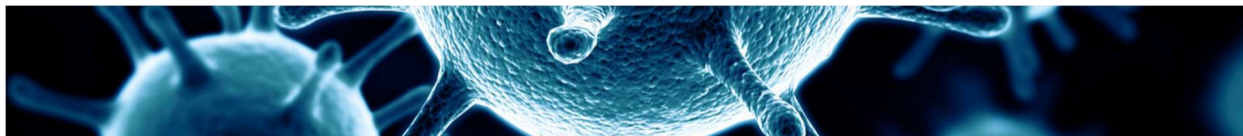
Pesquisadores avaliaram a imunogenicidade e a reatogenicidade da vacina BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech, Mainz, Alemanha) administrada como segunda dose em



participantes preparados com ChAdOx1-S (Vaxzevria, AstraZeneca, Oxford, Reino Unido). Entre 24 e 30 de abril de 2021, 676 indivíduos foram inscritos e designados aleatoriamente para o grupo de intervenção (n = 450) ou grupo de controle (n = 226) em cinco hospitais universitários na Espanha. Os títulos médios geométricos de anticorpos RBD aumentaram de 71,46 BAU / mL na linha de base para 7756,68 BAU / no dia 14. A IgG contra a proteína S trimérica aumentou de 98,40 BAU / mL para 3684,87 BAU / mL. A proporção intervencionista: controle foi de 77,69 para a proteína RBD e 36,41 para a proteína IgG de spike trimérica. As reações foram leves (n = 1210 [68%]) ou moderadas (n = 530 [30%]), com dor no local da injeção (n = 395 [88%]), induração (n = 159 [35%]), dor de cabeça (n = 199 [44%]) e mialgia (n = 194 [43%]) os eventos adversos mais comumente relatados. Não foram relatados eventos adversos graves. O BNT162b2 administrado como uma segunda dose em indivíduos vacinados com ChAdOx1-S induziu uma resposta imune robusta, com um perfil de reatogenicidade aceitável e administrável. Este estudo está registrado como EudraCT (2021-001978-37) e ClinicalTrials.gov (NCT04860739) e está em andamento (25/06/2021). Fonte: [The Lancet](https://www.thelancet.com)



Estudo demonstrou que a imunização com vacina baseada em mRNA da SARS-CoV-2 induz uma resposta persistente de células B do centro germinativo (GC), permitindo a geração de imunidade humoral robusta. Foram avaliadas as respostas das células B específicas para o antígeno no sangue periférico e nos linfonodos (LNs) em indivíduos que receberam duas doses de BNT162b2. Os plasmablastos secretores de anticorpos (PBs) circulantes, secretores de IgG e IgA direcionados à proteína S atingiram o pico uma semana após a segunda imunização e, em seguida, diminuíram, tornando-se indetectáveis três semanas depois. Essas respostas dos plasmoblastos precederam os níveis máximos de anticorpos anti-S neutralizantes para a cepa de SARS-CoV-2 selvagem, bem como variantes emergentes, especialmente em indivíduos previamente infectados com SARS-CoV-2, que



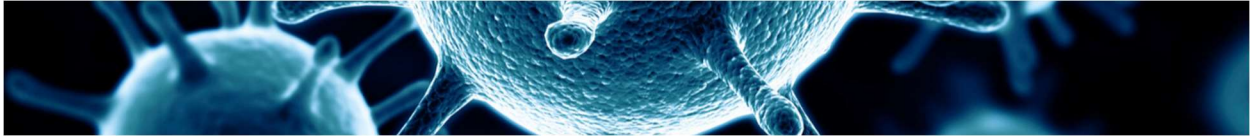
produziram as respostas sorológicas mais robustas . Ao examinar os aspirados de linfonodos, foram identificadas as células B de centro germinativo que se ligaram à proteína S em todos os participantes amostrados após a imunização primária. Notavelmente, altas frequências de células B e PBs do GC de ligação a proteína S foram mantidas nesses linfonodos por pelo menos doze semanas após a imunização de reforço. Os anticorpos monoclonais derivados de células B de GC dirigiam-se predominantemente ao domínio de ligação ao receptor da proteína S, com menos clones que se ligavam ao domínio N-terminal ou a epítomos compartilhados com as proteínas S dos betacoronavírus humanos OC43 e HKU1. Os últimos clones de células B com reatividade cruzada apresentaram níveis mais elevados de hipermutação somática em comparação com aqueles que reconheceram apenas a proteína S SARS-CoV-2, sugerindo uma origem de células B de memória (28/06/2021). Fonte: [Nature](#)

## MEDICAMENTOS

Ensaio clínico piloto duplo-cego randomizado comparando Nitazoxanida (NTZ) 600 mg BID versus Placebo por sete dias entre 50 indivíduos (25 em cada braço) com SARS-COV-2 RT-PCR + (PCR) que foram hospitalizados com insuficiência respiratória leve em maio 20 de 2020, a 21 de setembro de 2020 (ClinicalTrials.gov NCT04348409). Foram avaliados os desfechos clínicos e virológicos e os biomarcadores inflamatórios. Foi utilizada uma escala de cinco pontos para gravidade da doença (SSD). Dos resultados tem-se que no dia 4, 31,8% dos participantes do grupo NTZ estavam em tratamento ambulatorial e 9% foram hospitalizados com oxigênio ou na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), enquanto apenas 8,3% dos participantes do grupo placebo estavam em tratamento ambulatorial , 29,2% permaneceram internados com oxigênio ou na UTI. No dia 7, 68,4% dos participantes do grupo NTZ estavam em tratamento ambulatorial, em comparação com 31,8% dos participantes do placebo, enquanto no dia 14, 84,2% dos participantes do grupo NTZ estavam em tratamento ambulatorial, em comparação com 55% de participantes de placebo (26/06/2021). Fonte: [The Lancet](#)

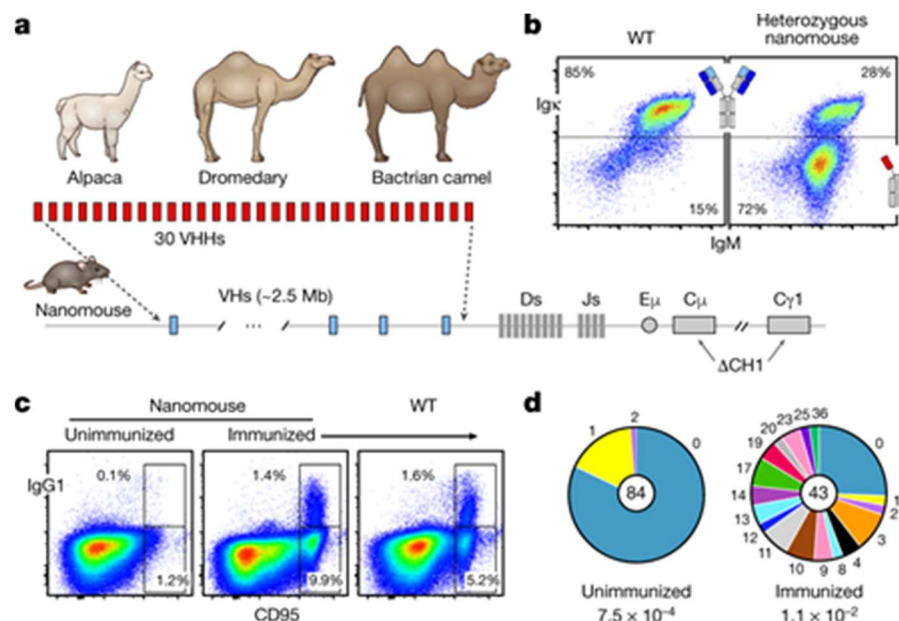
Estudo de coorte com 425 voluntários testou o uso de tenofovir e emtricitabina que interferem com a polimerase de RNA dependente de ácido ribonucléico (RNA) SARS CoV-2 (RdRp) e demonstraram que as pessoas tratadas com tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina têm menos probabilidade de desenvolver infecção por SARS CoV-2 e COVID-19 grave (26/06/2021). Fonte: [The Lancet](#)

Estudo cita que os anticorpos neutralizantes monoclonais são uma classe de fármacos importante na luta global contra a pandemia de SARS-CoV-2 devido à sua capacidade de transmitir proteção imediata e seu potencial para serem usados como fármacos profiláticos e terapêuticos. Os anticorpos neutralizantes usados clinicamente contra os vírus respiratórios são atualmente injetados por via intravenosa, o que pode levar a uma biodisponibilidade pulmonar subótima e, portanto, a uma eficácia inferior. O anticorpo neutralizante monoclonal totalmente humano que se liga ao domínio de ligação ao receptor da proteína spike SARS-CoV-2, o DZIF-10c exibe uma potência de neutralização excepcionalmente alta contra o SARS-CoV-2 e retém a atividade contra as variantes de

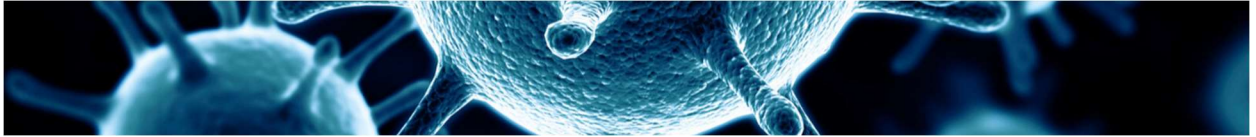


interesse B.1.1.7 e B.1.351. É importante ressaltar que não apenas a aplicação sistêmica, mas também intranasal, de DZIF-10c aboliu a presença de partículas infecciosas nos pulmões de camundongos infectados com SARS-CoV-2 e mitigou a patologia pulmonar. O perfil farmacocinético favorável, e os resultados destacam o DZIF-10c como um novo anticorpo neutralizante de SARS-CoV-2 humano com alta potência antiviral *in vitro* e *in vivo*. A aplicação intranasal bem-sucedida de DZIF-10c abre caminho para ensaios clínicos que investigam a aplicação tópica de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (09/06/2021). Fonte: [bioRxiv](https://doi.org/10.1101/2021.06.09.447811)

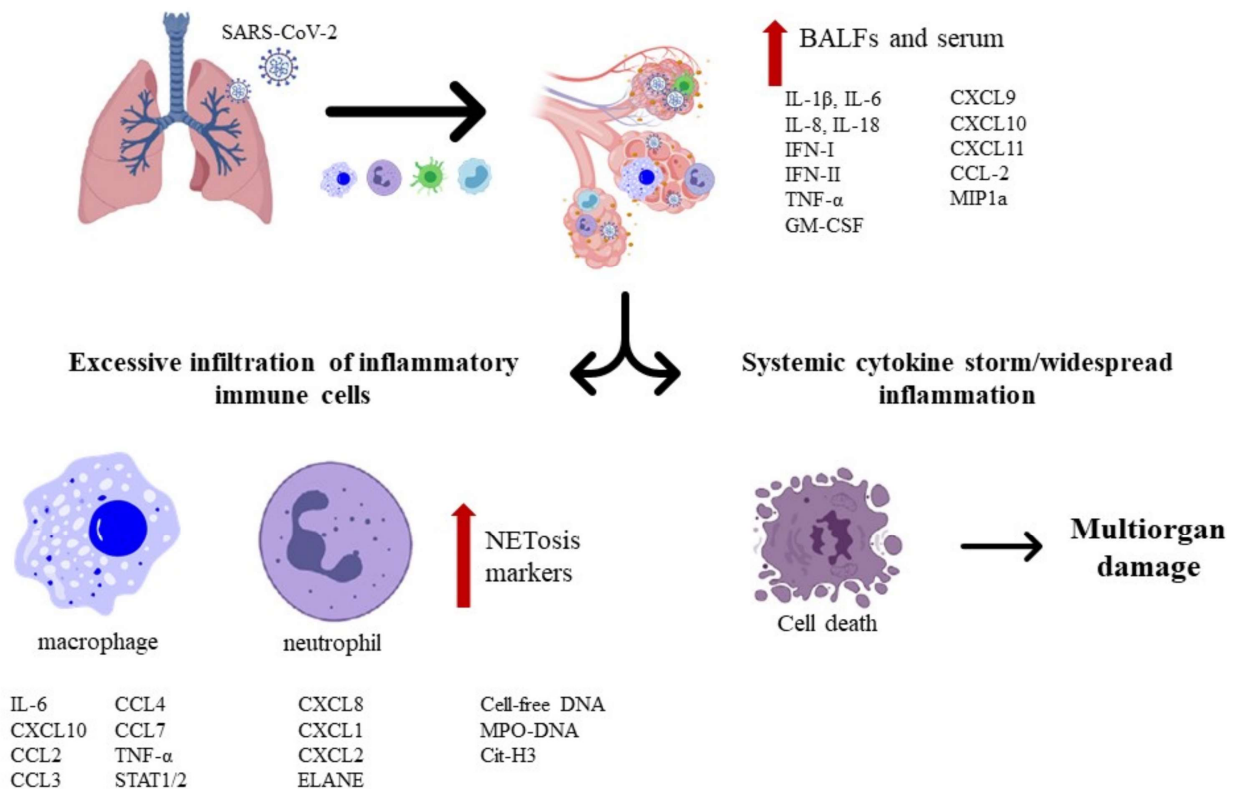
Estudo isolou nanocorpos anti-RBD de lhamas e de camundongos que foram projetados para produzir VHHs clonados de alpacas, dromedários e camelos. Os pesquisadores identificaram dois grupos de nanocorpos altamente neutralizantes. O Grupo 1 contorna a deriva antigênica reconhecendo uma região RBD que é altamente conservada em coronavírus, mas raramente direcionada por anticorpos humanos. O Grupo 2 é quase exclusivamente focado na interface RBD-ECA2 e não neutraliza as variantes SARS-CoV-2 que carregam substituições E484K ou N501Y. No entanto, os nanocorpos do grupo 2 retêm a atividade de neutralização total contra essas variantes quando expressos como homotrimeros e rivalizam com os anticorpos mais potentes contra SARS-CoV-2 que foram produzidos até o momento. Essas descobertas sugerem que os nanocorpos multivalentes superam as mutações do SARS-CoV-2 por meio de dois mecanismos separados: avidéz aumentada para o domínio de ligação ECA2 e reconhecimento de epítomos conservados que são amplamente inacessíveis aos anticorpos humanos. Portanto, embora novos mutantes SARS-CoV-2 continuem a surgir, os nanocorpos representam ferramentas promissoras para prevenir a mortalidade por COVID-19 quando as vacinas são comprometidas (07/06/2021). Fonte: [Nature](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03388-8)



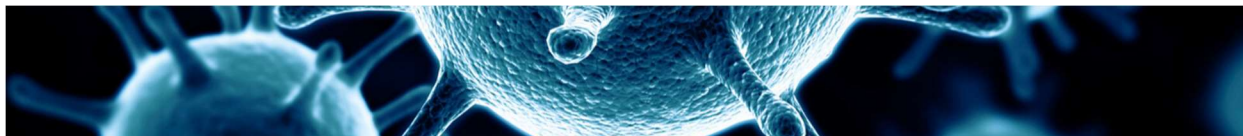




Na busca por fármacos anti-coronavírus, os pesquisadores logo se voltaram para os flavonóides glicosilados. Os glicosil flavonóides, amplamente difundidos no reino vegetal, têm recebido muita atenção devido às suas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, neuroprotetoras, anticarcinogênicas, antidiabéticas, antimicrobianas e antivirais amplamente reconhecidas, juntamente com sua capacidade de modular funções celulares essenciais. A ampla gama de atividades biológicas apresentadas pelos glicosil flavonóides, juntamente com sua baixa toxicidade, os tornam candidatos ideais para o desenvolvimento de medicamentos. Nesta revisão, examinamos e discutimos os desenvolvimentos atualizados em glicosil flavonóides como fontes naturais baseadas em evidências de antivirais contra coronavírus e seu papel potencial no manejo de COVID-19(07/06/2021).  
Fonte: [Pharmaceuticals](#)

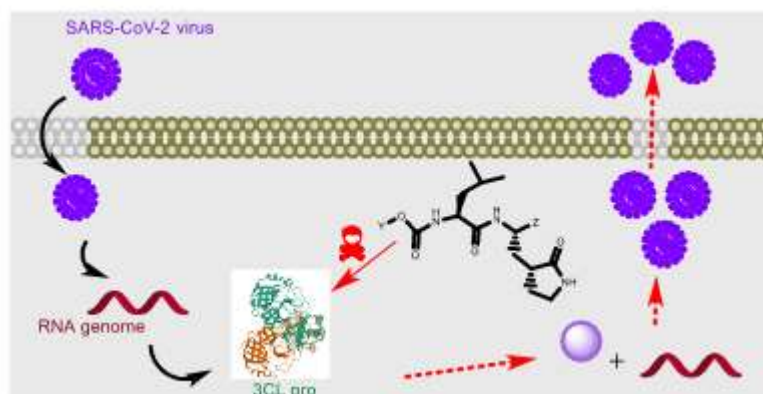


Os pesquisadores avaliaram as interações de versões recombinantes da proteína *spike* com linhas de células epiteliais humanas que expressam níveis baixos / muito baixos de ECA2 e TMPRSS2 em um ensaio proxy para interação com células hospedeiras. Uma forma marcada da proteína *spike* contendo as regiões S1 e S2 ligadas de uma maneira dependente da temperatura a todas as linhas celulares, enquanto a região S1 sozinha e o domínio de ligação ao receptor (RBD) interagiram apenas fracamente. A proteína Spike é associada a células independentemente de ECA2 e TMPRSS2, enquanto RBD exigia a presença de altos níveis de ECA2 para interação. Como a proteína spike demonstrou anteriormente se ligar à heparina, um glicosaminoglicano solúvel, os pesquisadores testaram os efeitos de várias heparinas na interação da proteína *spike* independente da ECA2 com as células. A heparina não fracionada inibiu a interação da proteína *spike*. Dos resultados os glicosaminoglicanos

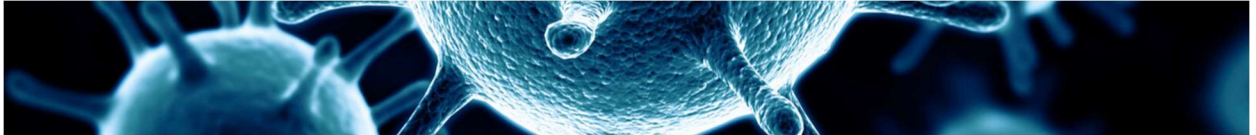


sulfato de heparina e sulfato de dermatana, mas não o sulfato de condroitina, também inibiram a ligação da proteína *spike*, indicando que ela pode se ligar a um ou ambos os glicosaminoglicanos na superfície das células-alvo (07/06/2021). Fonte: [Cell](#)

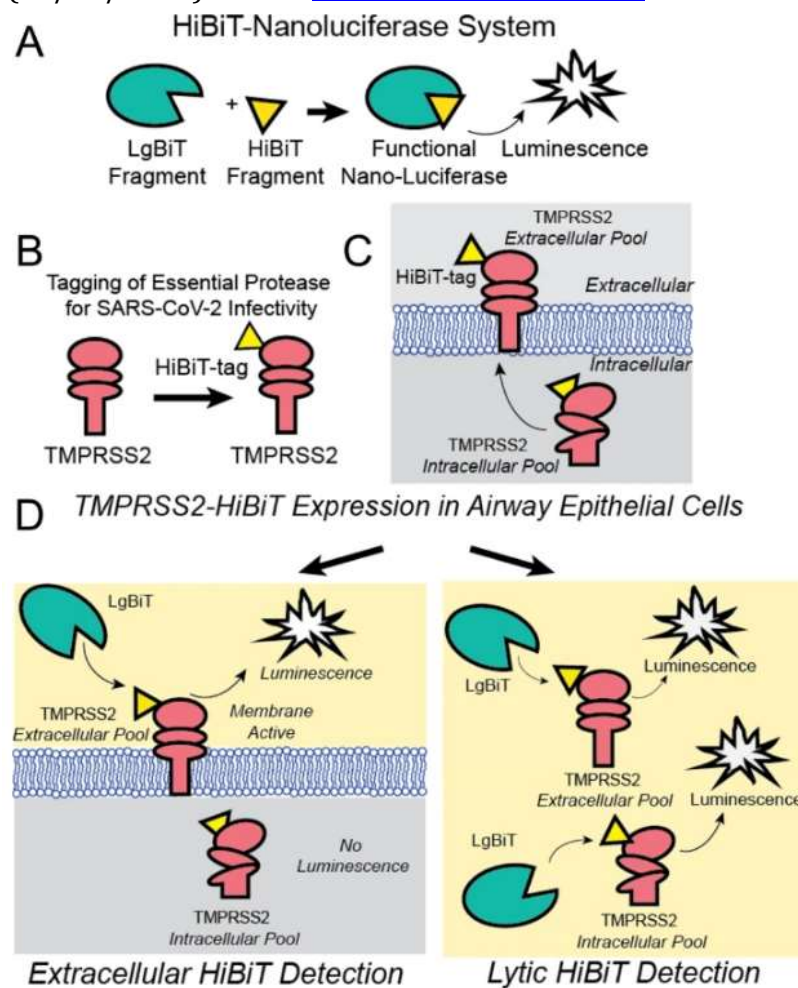
A inspeção do ciclo de vida do vírus revela vários pontos de estrangulamento virais e baseados no hospedeiro que podem ser explorados para combater o vírus. A principal protease de SARS-CoV-2 (3CLpro), uma enzima essencial para a replicação viral, é um alvo atraente para intervenção terapêutica e o desenho de inibidores da protease pode levar ao surgimento de antivirais eficazes específicos para SARS-CoV-2. Neste estudo, pesquisadores descrevem os resultados de seus estudos relacionados à aplicação de cristalografia de raios-X, o efeito Thorpe-Ingold, deuteração e estereoquímica no projeto de inibidores altamente potentes e não tóxicos de SARS-CoV-2 3CLpro. Os efeitos de modificações incluíram modos de ligação imprevistos do anel fenil F-substituído e potência aumentada. A introdução de vários átomos de flúor resultou em uma orientação que permitiu que os átomos de flúor se engajassem na ligação H com resíduos no S4pocket, embora com ângulos de ligação subótimos. Estruturas cocristais de alta resolução com uma série de inibidores desvendaram o mecanismo de ação e forneceram informações valiosas sobre a ligação dos inibidores ao sítio ativo e a identidade dos determinantes estruturais envolvidos na ligação. Coletivamente, os resultados dos estudos aqui descritos são significativos e fornecem uma plataforma de lançamento eficaz para a realização de outros estudos pré-clínicos (*preprint*) (15/06/2021). Fonte: [ChemRxiv](#)



A proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2 se liga às células epiteliais do pulmão do hospedeiro através do receptor de superfície celular ECA2, um processo dependente de proteases do hospedeiro, incluindo TMPRSS2. Neste estudo, pesquisadores identificaram pequenas moléculas que reduzem a expressão de superfície de TMPRSS2 usando uma biblioteca de 2.560 compostos de ensaios clínicos atuais ou aprovados pela FDA. Foram identificadas a homoharringtonina e a halofuginona como os agentes mais atrativos, reduzindo a expressão endógena de TMPRSS2 em concentrações submicromolares. Esses efeitos parecem ser mediados por uma alteração induzida por fármacos na estabilidade da proteína TMPRSS2. Demonstrou-se ainda que a halofuginona modula os níveis de TMPRSS2 por meio da degradação mediada por proteassoma que envolve o componente E3 ubiquitina ligase (DCAF1). Finalmente, as células expostas à homoharringtonina e



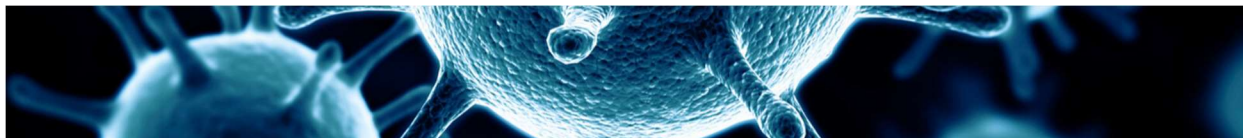
halofuginona, em concentrações de fármaco conhecidas por serem atingíveis no plasma humano, demonstram resistência marcada à infecção por SARS-CoV-2 em modelos vivos e pseudovirais *in vitro*. Com base nos dados de segurança e farmacocinética já disponíveis para os compostos identificados nesta triagem, esses resultados devem ajudar a agilizar o projeto racional de ensaios clínicos em humanos projetados para combater a infecção COVID-19 ativa (23/06/2021). Fonte: [Nature Communications](#)



## VACINAS

Estudo demonstrou que a imunização com vacina baseada em mRNA da SARS-CoV-2 induz uma resposta persistente de células B do centro germinativo (GC), permitindo a geração de imunidade humoral robusta. Foram avaliadas as respostas das células B específicas para o antígeno no sangue periférico e nos linfonodos (LNs) em indivíduos que receberam duas doses de BNT162b2. Os plasmablastos secretores de anticorpos (PBs) circulantes, secretores de IgG e IgA direcionados à proteína S atingiram o pico uma semana após a segunda imunização e, em seguida, diminuíram, tornando-se indetectáveis três semanas depois. Essas respostas dos plasmoblastos precederam os níveis máximos de anticorpos anti-S neutralizantes para a cepa de SARS-CoV-2 selvagem, bem como variantes emergentes, especialmente em indivíduos previamente infectados com SARS-CoV-2, que





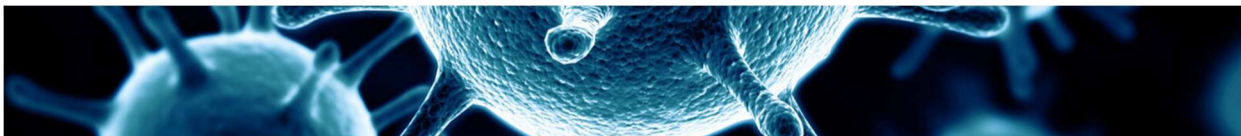
produziram as respostas sorológicas mais robustas . Ao examinar os aspirados de linfonodos, foram identificadas as células B de centro germinativo que se ligaram à proteína S em todos os participantes amostrados após a imunização primária. Notavelmente, altas frequências de células B e PBs do GC de ligação a proteína S foram mantidas nesses linfonodos por pelo menos doze semanas após a imunização de reforço. Os anticorpos monoclonais derivados de células B de GC dirigiam-se predominantemente ao domínio de ligação ao receptor da proteína S, com menos clones que se ligavam ao domínio N-terminal ou a epítomos compartilhados com as proteínas S dos betacoronavírus humanos OC43 e HKU1. Os últimos clones de células B com reatividade cruzada apresentaram níveis mais elevados de hipermutação somática em comparação com aqueles que reconheceram apenas a proteína S SARS-CoV-2, sugerindo uma origem de células B de memória (28/06/2021). Fonte: [Nature](#)

Estudo da vacina CoronaVac demonstrou que ela é bem tolerada e segura e induz respostas humorais em crianças e adolescentes com idade entre 3–17 anos. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela dose de 3.0 µg foram maiores do que os da dose de 1.5 µg. Os resultados apoiam o uso de uma dose de 3.0 µg com um esquema de duas imunizações em estudos posteriores em crianças e adolescentes (28/06/2021). Fonte: [The Lancet](#)

O comitê de medicamentos humanos (CHMP) da EMA aprovou locais de fabricação adicionais para a produção de Comirnaty, a vacina COVID-19 desenvolvida pela BioNTech e Pfizer. Os novos locais que realizarão as etapas de fabricação do produto acabado em diferentes estágios do processo que estarão localizados em Reinbek, Alemanha, operado pela Allergopharma GmbH & Co. KG e o outro em Stein, Suíça, operado pela Novartis Pharma(22/06/2021). Fonte: [EMA](#)

A Variante Delta SARS-CoV-2 continua a conduzir um aumento acentuado nos casos COVID-19 no Reino Unido, com um tempo de duplicação atual de 3,5-16 dias, consistente com o anterior ondas pandêmicas durante 2020–21, e um aumento sustentado no número de reprodução (R) para 1.2–1.4. As admissões hospitalares diárias e o número de pacientes que requerem ventilação mecânica estão agora aumentando na Inglaterra e na Escócia, apesar da rolagem contínua - fora da vacinação generalizada no Reino Unido. A vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222, Oxford – AstraZeneca) forma o núcleo do programa de vacinação do Reino Unido e do programa global COVAXX. Para determinar a sensibilidade da variante Delta a anticorpos neutralizantes (NAbs) induzidos por AZD1222 e para comparar isso com as medições anteriores de NAbs induzidos por BNT162b2 (Pfizer – BioNTech), está sendo realizado uma segunda análise inicial dos participantes do estudo Legacy vacinados com AZD1222. Os dados reforçam a necessidade de reconhecer a proteção aumentada oferecida por uma segunda dose de vacina como casos de COVID-19 associados ao aumento da variante delta. Eles também sugerem que mais imunizações de reforço podem ser necessárias, especialmente para grupos mais suscetíveis que receberam vacinas que induzem NAbs abaixo da média. Assim como acontece com as vacinas de mRNA, pode ser viável priorizar o uso da vacina AZD1222, em vista do fornecimento severamente restrito, para pessoas com história confirmada de COVID-19. No geral, os resultados destacam a necessidade urgente de expansão do monitoramento sorológico de NAbs dentro de subpopulações. Isso permitirá um melhor entendimento da evolução da





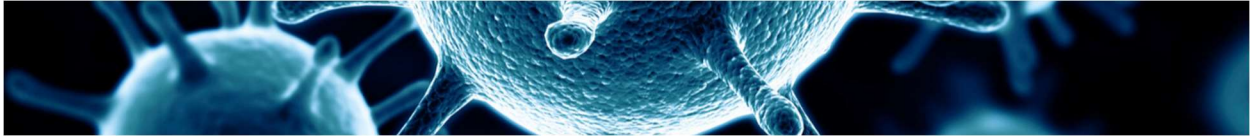
eficácia da vacina e facilitará a produção de vacinas atualizadas, garantindo assim a proteção máxima contra as variantes do SARS-CoV-2 (28/06/2021). Fonte: [The Lancet](#)

O município de Botucatu, no interior paulista, registrou queda de 71,3% nos casos de COVID-19 em seus moradores seis semanas após iniciar a vacinação em massa na população. Os dados são de um estudo realizado com o apoio do Ministério da Saúde sobre a eficácia da vacina da AstraZeneca/Oxford, produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Brasil. O início do programa de vacinação em massa ocorreu na cidade no dia 16 de maio, quando 65 mil moradores foram vacinados em um único dia. Até o momento, cerca de 77 mil moradores receberam, pelo programa, a primeira dose da vacina, cuja segunda dose é aplicada após 90 dias. Botucatu tem cerca de 150 mil habitantes, dos quais 106 mil são maiores de 18 anos(28/06/2021). Fonte: [Agência Brasil](#)

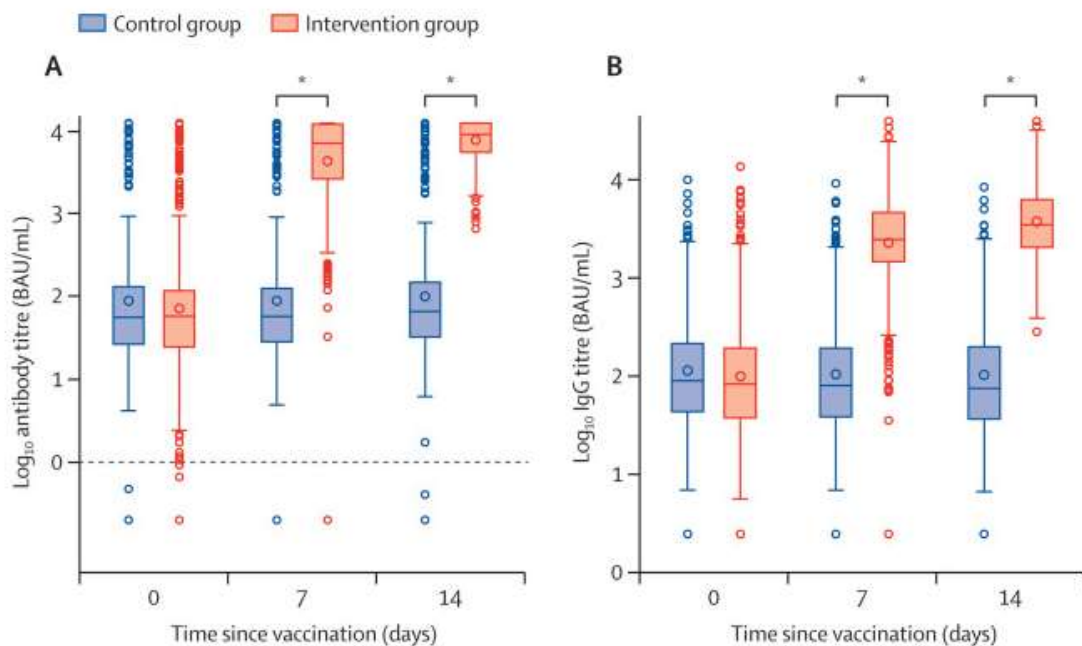
O estudo, da Universidade de Oxford, mostrou que uma terceira dose da vacina aumenta as respostas imunes de anticorpos e de células T. Ao mesmo tempo, a aplicação da segunda dose pode ser adiada para até 45 semanas após a aplicação da primeira e, ainda assim, levar a um aprimoramento da resposta imune. O governo do Reino Unido diz que analisa planos para uma campanha de aplicação de doses de reforço no outono do Hemisfério Norte, com três quintos dos adultos já com as duas doses de vacinas contra COVID-19 aplicadas. O diretor do Grupo de Vacinas de Oxford, afirmou que as evidências de que a vacina protege contra as variantes existentes por um período sustentável significam que uma dose de reforço pode não ser necessária(28/06/2021). Fonte: [Agência Brasil](#)

Esquemas mistos envolvendo Pfizer-BioNTech e Oxford-AstraZeneca geram uma forte resposta imunológica contra a proteína IgG de *spike* de SARS-CoV2 com doses administradas com quatro semanas de intervalo; dados para o intervalo entre as doses de 12 semanas serão lançados em breve. As respostas imunes diferiram de acordo com a ordem de imunização, com Oxford-AstraZeneca seguido por Pfizer-BioNTech gerando a melhor resposta imune fora dos dois esquemas mistos. Doses alternadas das vacinas Oxford-AstraZeneca e Pfizer-BioNTech geram respostas imunes robustas contra COVID-19, de acordo com pesquisadores que conduzem o estudo Com-COV conduzido pela Universidade de Oxford(28/06/2021). Fonte: [University Oxford](#)

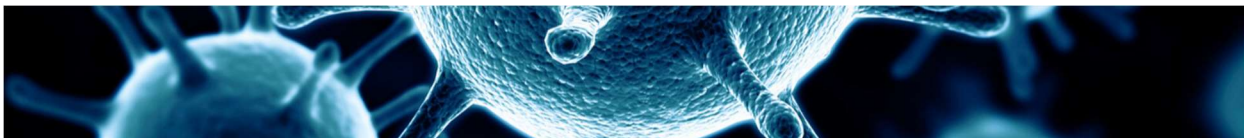
Pesquisadores avaliaram a imunogenicidade e a reatogenicidade da vacina BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech, Mainz, Alemanha) administrada como segunda dose em participantes preparados com ChAdOx1-S (Vaxzevria, AstraZeneca, Oxford, Reino Unido). Entre 24 e 30 de abril de 2021, 676 indivíduos foram inscritos e designados aleatoriamente para o grupo de intervenção (n = 450) ou grupo de controle (n = 226) em cinco hospitais universitários na Espanha. Os títulos médios geométricos de anticorpos RBD aumentaram de 71,46 BAU / mL na linha de base para 7756,68 BAU / no dia 14. A IgG contra a proteína S trimérica aumentou de 98,40 BAU / mL para 3684,87 BAU / mL. A proporção intervencionista: controle foi de 77,69 para a proteína RBD e 36,41 para a proteína IgG de *spike* trimérica. As reações foram leves (n = 1210 [68%]) ou moderadas (n = 530 [30%]), com dor no local da injeção (n = 395 [88%]), induração (n = 159 [35%]), dor de cabeça (n = 199 [44%]) e mialgia (n = 194 [43%]) os eventos adversos mais comumente relatados. Não foram relatados eventos adversos graves. O BNT162b2 administrado como uma segunda



dose em indivíduos vacinados com ChAdOx1-S induziu uma resposta imune robusta, com um perfil de reatogenicidade aceitável e administrável. Este estudo está registrado como EudraCT (2021-001978-37) e ClinicalTrials.gov (NCT04860739) e está em andamento (25/06/2021). Fonte: [The Lancet](https://www.thelancet.com)



Estudo teve como objetivo desenvolver uma vacina multi-antígeno oral SARS-CoV-2 composta pelo domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S viral, dois domínios da proteína do nucleocapsídeo viral (N) e enterotoxina B termolábil (LTB), um potente adjuvante da mucosa. As respostas imunes humorais, mucosas e mediadas por células de um esquema de vacinação de três doses e um esquema de imunização subcutânea heterólogo e de reforço oral foram avaliadas em camundongos e ratos, respectivamente. Os camundongos que receberam a vacina oral em comparação com os camundongos de controle mostraram aumento significativo do anticorpo neutralizante do vírus pós-dose-3, produção de IgG e IgA anti-S e secreção de IFN- $\gamma$  e IL-2 estimulada pela proteína N pelas células T. Quando administrada como reforço a ratos após iniciação parenteral com a proteína S1 viral, a vacina oral elicitou títulos de anticorpos neutralizantes marcadamente mais altos do que o reforço oral com placebo. Um único reforço oral após duas doses subcutâneas de priming induziu níveis séricos de IgG e IgA mucosal semelhantes aos aumentados por três doses subcutâneas. Em conclusão, a vacina SARS-CoV-2 de múltiplos epítomos com adjuvante de LTB oral desencadeou respostas imunes humorais, celulares e mucosas versáteis, que provavelmente fornecem proteção, ao mesmo tempo que minimizam os obstáculos técnicos que atualmente limitam a vacinação global (09/06/2021). Fonte: [bioRxiv](https://www.biorxiv.org)



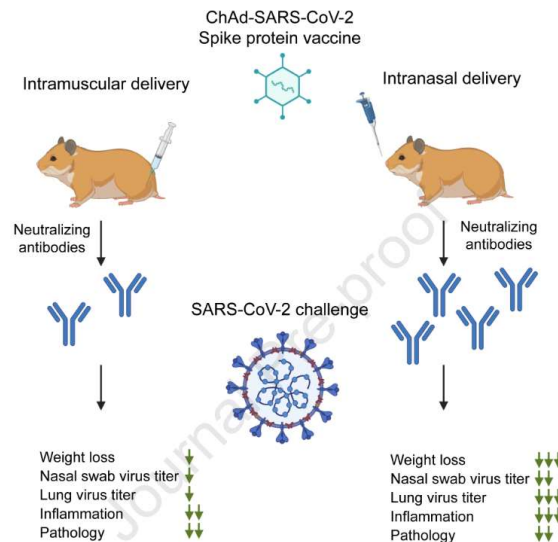
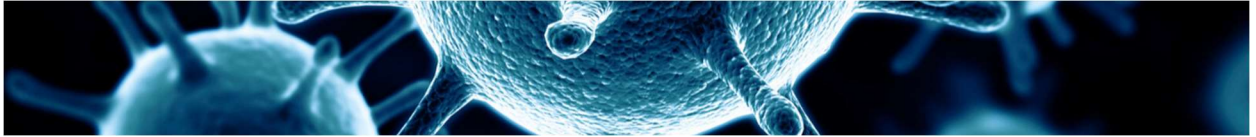
Estudo descreve um caso de deficiência visual aguda após a segunda dose da vacina Pfizer-BioNTech. O perfil de segurança da vacina parece comparável ao de outras vacinações de vírus, embora, dada a situação de emergência, o monitoramento dos efeitos de longo prazo não tenha sido possível(04/06/2021). Fonte: [Inflammation Research](#)

Este trabalho demonstra a segurança da vacina Oxford-AstraZeneca e que qualquer desenvolvimento de efeitos colaterais pode ser facilmente gerenciado com um diagnóstico imediato e em um curto espaço de tempo com alguns medicamentos comumente usados (01/06/2021). Fonte: [Viruses](#)

Pesquisadores conduziram um estudo observacional prospectivo incluindo dados de 704.003 receptores de primeiras doses da vacina BNT162b2; 6536 eventos adversos após a imunização (EAPV) foram relatados, dos quais 65,1% tiveram pelo menos um EAPV neurológico (99,6% não graves). Trinta e três eventos graves foram relatados; 17 (51,5%) eram neurológicos. No momento da redação deste relatório, 16/17 casos haviam recebido alta sem óbitos. Os dados sugerem que a vacina BNT162b2 mRNA COVID-19 é segura; seus benefícios individuais e sociais superam a baixa porcentagem de EAPV neurológicos graves (18/06/2021). Fonte: [Clinical Immunology](#)

Pesquisadores compararam a capacidade protetora de entrega intranasal e intramuscular de vacina vetorizada de adenovírus de chimpanzé que codifica uma proteína spike estabilizada de pré-fusão (ChAd-SARS-CoV-2-S) em hamsters sírios dourados. Enquanto a imunização com ChAd-SARS-CoV-2-S induziu anticorpos robustos específicos da proteína spike capazes de neutralizar o vírus, os níveis de anticorpos no soro foram mais elevados em hamsters vacinados por via intranasal em comparação com a via intramuscular. Consequentemente, contra o desafio com SARS-CoV-2, os hamsters imunizados com ChAd-SARS-CoV-2-S foram protegidos contra menos perda de peso e reduziram a infecção viral em esfregaços nasais e pulmões e reduziram a patologia e a expressão de genes inflamatórios nos pulmões, em comparação com hamsters imunizados com ChAd-Control. A imunização intranasal com ChAd-SARS-CoV-2-S forneceu proteção superior contra infecção por SARS-CoV-2 e inflamação no trato respiratório superior. Esses achados apoiam a administração intranasal da vacina candidata ChAd-SARS-CoV-2-S para prevenir a infecção, doença e possível transmissão de SARS-CoV-2 (22/06/2021). Fonte: [Cell Reports](#)



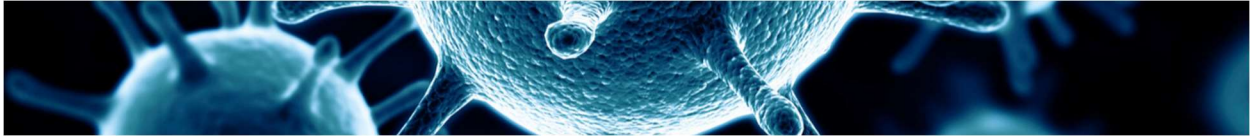


O laboratório alemão CureVac anunciou os resultados de fase 2/3 da vacina CVnCoV, candidata contra a COVID-19, que apresentou 48% de eficácia contra COVID-19 de qualquer gravidade em todas as faixas etárias (entre 18 e 60 anos) e 15 variantes. O ensaio incluiu 40 mil participantes de 10 países da América Latina e Europa. A proteção contra infecções de qualquer gravidade apresentou uma eficácia de 53%. No mesmo grupo, o efeito protetor contra formas moderadas ou graves da COVID-19 foi de 77%, e de 100% na prevenção de internações e óbitos. No total, 228 pessoas contraíram o coronavírus, sendo que 83 haviam tomado as duas doses do produto e 145 apenas um placebo (30/06/2021). Fonte: [CureVac](#)

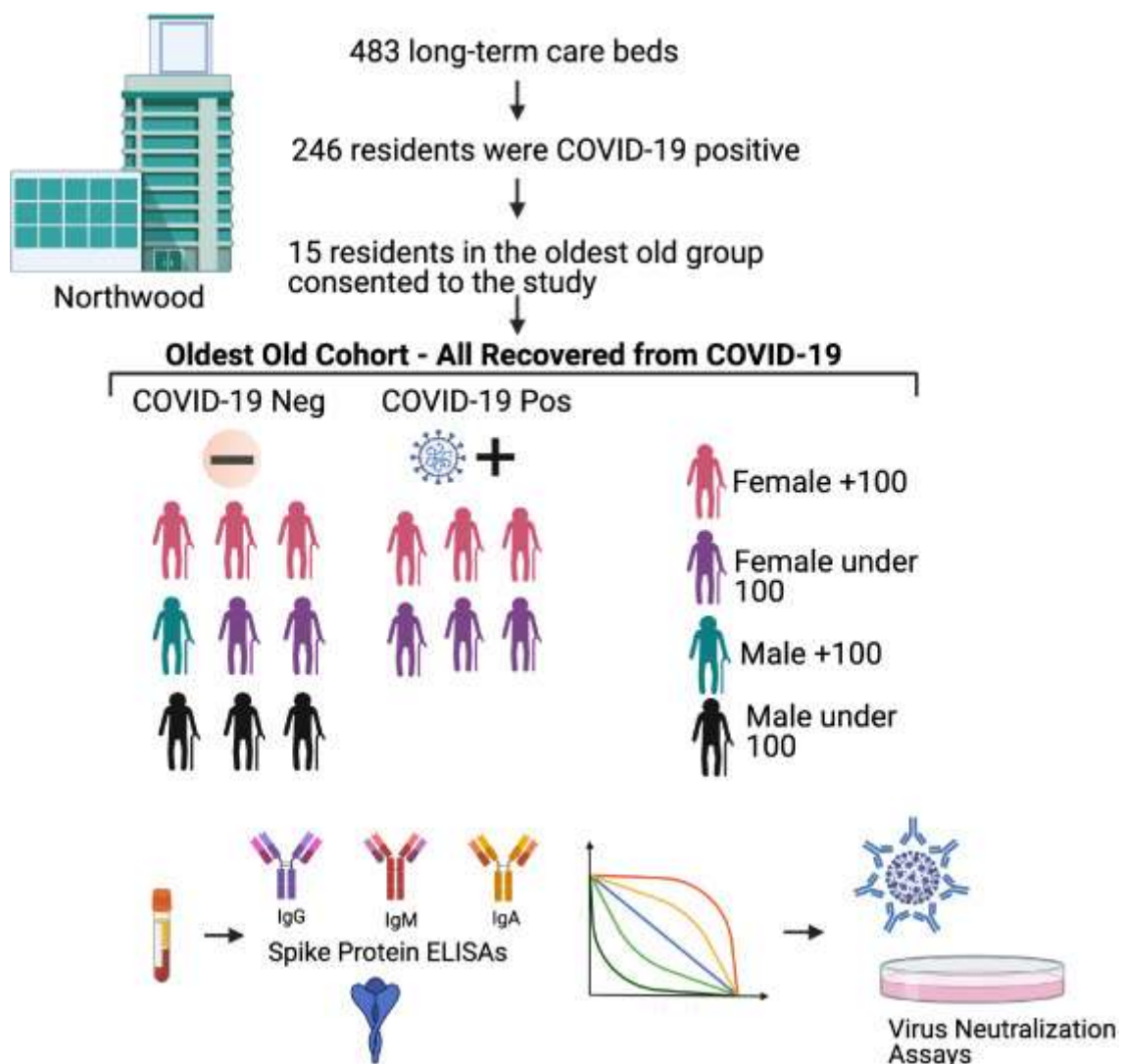
A eficácia de vacinas de mRNA de codificação de *spike* (CVnCoV e CV2CoV) contra a cepa ancestral e o VOC B.1.351 foi testada em um modelo de camundongo transgênico K18-hACE2. Camundongos *naive* e camundongos imunizados com uma preparação de SARS-CoV-2 inativada por formalina foram usados como controles. Os camundongos imunizados com mRNA desenvolvem elevados títulos de anticorpos específicos para RBD contra SARS-CoV-2 e títulos de neutralização que são prontamente detectáveis, mas significativamente reduzidos contra VOC B.1.351. As vacinas de mRNA protegem totalmente contra doenças e mortalidade causadas por qualquer uma das cepas virais. O SARS-CoV-2 permanece não detectado em zaragatoas, pulmão ou cérebro nestes grupos. Apesar dos títulos de anticorpos neutralizantes mais baixos em comparação com a cepa ancestral BavPat1, CVnCoV e CV2CoV mostram proteção completa contra a doença contra o novo VOC B.1.351 (30/06/2021). Fonte: [Nature](#)

## CIÊNCIA

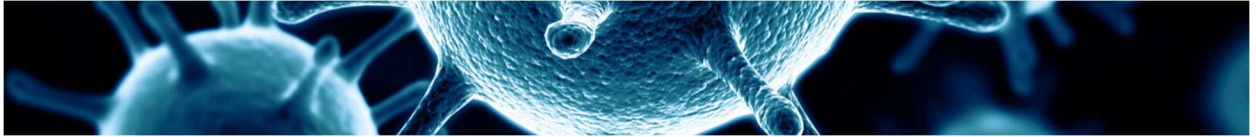
Estudo buscou avaliar indivíduos com idades extremas e centenários residentes em uma instituição de longa permanência e infectados ou expostos ao SARS-CoV-2 e investigados entre abril e junho 2020 para verificação do desenvolvimento de anticorpos ao SARS-CoV-2. Amostras de sangue foram coletadas de indivíduos positivos entre 30 e 60 dias após o diagnóstico original de infecção por SARS-CoV-2. O plasma foi usado para quantificar os



isotipos IgG, IgA e IgM e subclasses subsequentes de anticorpos específicos para a proteína *spike* SARS-CoV-2. A função do anti-*spike* foi então avaliada por ensaios de neutralização de vírus contra o vírus SARS-CoV-2 nativo. Em conclusão uma resposta robusta de anticorpos foi verificada em todos os participantes após 60 dias do diagnóstico inicial (26/06/2021). Fonte: [The Lancet](#)

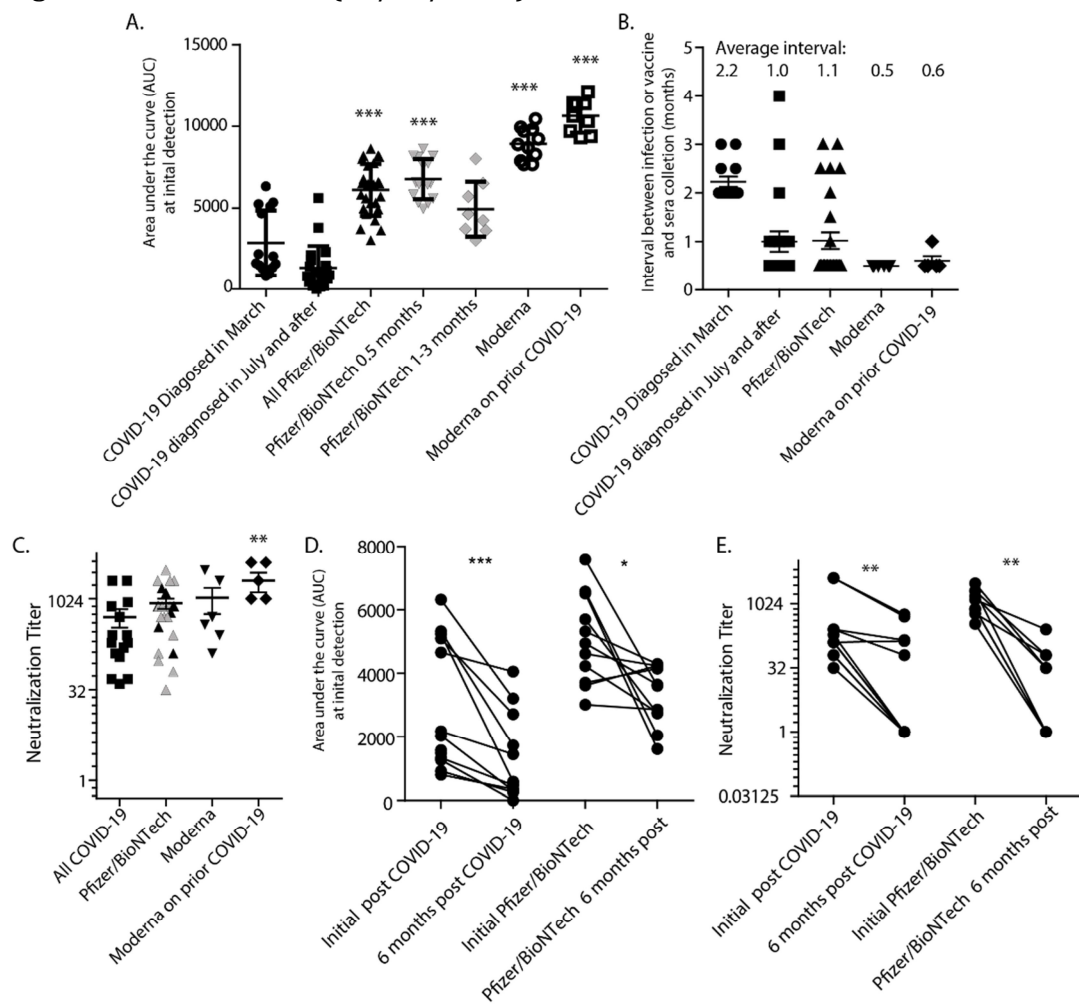


Estudos recentes usaram métodos de pesquisa de questionário para determinar a prevalência de COVID-19 longo, com as estimativas mais recentes sugerindo que aproximadamente 2 milhões de pessoas têm a doença (REACT2) e que entre 7,8% e 17% dos pacientes com COVID apresentam sintomas por mais de 12 semanas (National Core Studies Program) (30/06/2021). Fonte: [University Oxford](#)



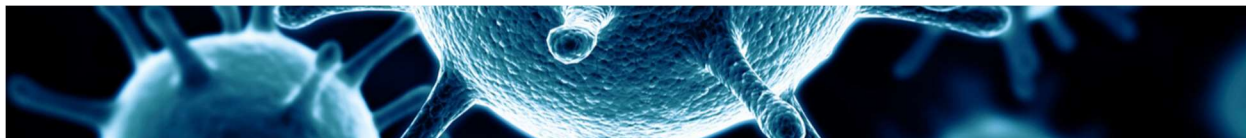
Estudo busca avaliar a cinética da maturação da avididade de IgG durante a infecção por SARS-CoV-2 obtida de 217 participantes da coorte de Ischgl, Áustria, foi estudada durante 7-8 meses (acompanhamento) após a infecção. O ensaio de avididade de IgG, utilizando um IgG ELISA modificado e um teste de ureia 5,5 M, revelou que a idade avançada não diminuiu o aumento da avididade, detectado em todos os participantes positivos em ambos os momentos, de 18% a 42%. A alta avididade foi associada a uma marcante capacidade de neutralização residual em 97,2% dos participantes (211/217), que foi ainda maior na faixa etária mais velha, revelando um papel importante dos testes de avididade como testes substitutos fáceis e baratos para avaliar a maturação do sistema imunológico transmitindo proteção potencial contra outras infecções por SARS-CoV-2 sem a necessidade de ensaios de neutralização caros e trabalhosos (04/06/2021). Fonte: [The Journal of Infectious Diseases](#)

Pesquisadores descobriram que as respostas de anticorpos induzidas pela vacinação foram significativamente maiores do que aquelas induzidas por infecção natural. Assim, o estudo sugere que a vacinação ainda é crítica, mesmo para aqueles naturalmente infectados ou com diagnóstico de COVID-19 (02/06/2021). Fonte: [Vaccines](#)



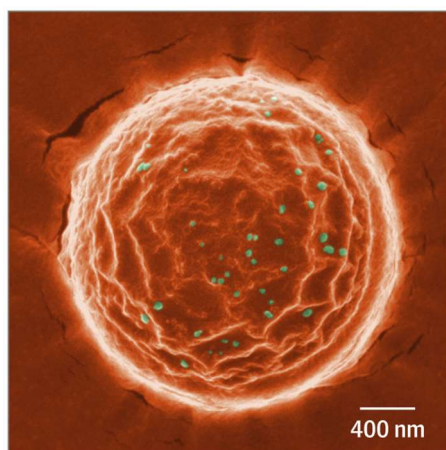
O objetivo do estudo foi investigar novas linhagens emergentes de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) no Japão que abrigam variantes no domínio de



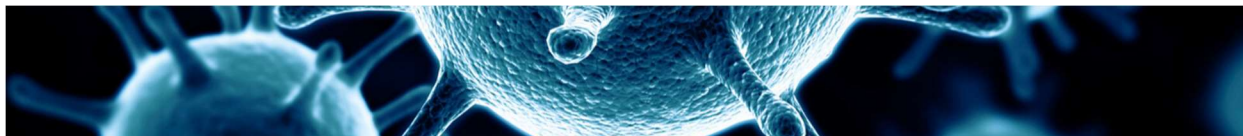


ligação ao receptor de proteína *spike* (RBD). O conteúdo total de ácido nucleico de amostras de 159 pacientes com doença coronavírus 2019 (COVID-19) foi submetido ao sequenciamento do genoma completo. As sequências do genoma da SARS-CoV-2 desses pacientes foram examinadas quanto a variantes na proteína de pico RBD. Em janeiro de 2021, três membros de uma família (um com 40 anos e dois com menos de 10 anos) foram infectados com SARS-CoV-2 com mutações W152L / E484K / G769V (07/06/2021). Fonte: [PLoS Pathogens](#)

Os pesquisadores testaram a segurança e eficácia das partículas de aprisionamento de vírus em vários experimentos. Quando um pseudovírus SARS-CoV-2 e as nanotraps projetadas com anticorpos foram injetadas em um pulmão humano saudável em um sistema de perfusão pulmonar *ex vivo*, a amostragem de tecido confirmou que as partículas bloquearam a infecção. Ambos os tipos de nanotraps também bloquearam a infecção da linha celular humana com um pseudovírus SARS-CoV-2. Os pesquisadores incorporaram um fosfolípídeo específico na superfície das partículas para acionar as células imunológicas dos macrófagos para englobar e eliminar o vírus. Para testar isso, eles adicionaram Nanotrap-ECA2 a uma cultura de células epiteliais de pulmão humano, pseudovírus e macrófagos. As partículas capturaram o vírus e foram englobadas pelas células do sistema imunológico, com incorporação insignificante em células epiteliais(0/06/2021). Fonte: [Jama](#)



Artigo descreve um pipeline de triagem para a descoberta de inibidores eficazes de SARS-CoV-2. Os pesquisadores rastream a melhor biblioteca de reaproveitamento de fármacos da classe, ReFRAME, contra dois ensaios de infecção de imagem de alto rendimento e alto conteúdo: um usando células HeLa que expressam o receptor ECA2 de SARS-CoV-2 e o outro usando células epiteliais de pulmão Calu-3. De quase 12.000 compostos, os pesquisadores identificaram 49 (em HeLa-ACE2) e 41 (em Calu-3) compostos capazes de inibir seletivamente a replicação do SARS-CoV-2. Entre esses resultados promissores, os antivirais nelfinavir e o progenitor do pró-fármaco MK-4482 possuem desejáveis atividades *in vitro*, perfis farmacocinéticos e de segurança humana, e ambos reduzem a replicação de SARS-CoV-2 em um modelo de célula primária diferenciada humana ortogonal. Além disso, o MK-4482 bloqueia efetivamente a infecção por SARS-CoV-2 em um modelo de hamster. No geral, os pesquisadores identificaram antivirais de ação direta

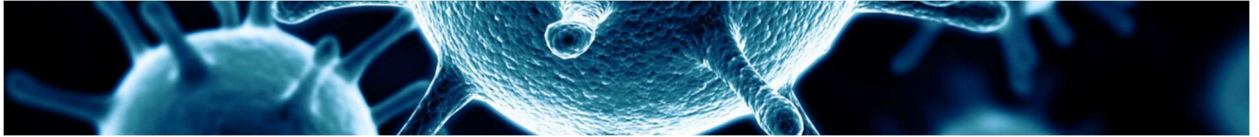


como os compostos mais promissores para o reaproveitamento de fármacos, compostos adicionais que podem ter valor em terapias de combinação e compostos de ferramenta para identificação de alvos de células hospedeiras virais (03/06/2021). Fonte: [Nature](#)

Em 15 de junho de 2021, a linhagem Lambda (C.37) do SARS-CoV-2 foi considerada uma variante de interesse (VOI) pela Organização Mundial de Saúde. Pesquisadores descreveram o primeiro relato da variante Lambda SARS-CoV-2 no sul do Brasil. A sequência descrita neste artigo apresentou todas as oito mutações de linhagem definidoras de C.37 (gene ORF1a:  $\Delta$ 3675-3677; gene Spike:  $\Delta$ 246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G e T859N), além de outras 19 mutações. Considerando que esse VOI tem sido associado a altas taxas de transmissibilidade, a possível disseminação na comunidade do sul do Brasil é preocupante (23/06/2021). Fonte: [medRxiv](#)

A variante delta do SARS-CoV-2, B.1.617.2, surgiu na Índia e subsequentemente se espalhou para mais de 80 países. B.1.617.2 rapidamente substituiu B.1.1.7 como o vírus dominante no Reino Unido, resultando em um aumento acentuado em novas infecções, e um desenvolvimento semelhante é esperado para outros países. Pesquisadores usando pseudotipagem verificaram que B.1.617.2 foge ao controle por anticorpos induzidos na infecção e a vacinação com BNT162b2, embora com menor eficiência em comparação com B.1.351. Além disso, os pesquisadores descobriram que B.1.617.2 é resistente contra bamlanivimabe, um anticorpo monoclonal com autorização de uso de emergência para terapia com COVID-19. Os pesquisadores também mostraram o aumento da entrada na célula do pulmão Calu-3 e a fusão célula a célula aprimorada de B.1.617.2, o que pode contribuir para o aumento da transmissibilidade e patogenicidade desta variante. Estes resultados identificam B.1.617.2 como uma variante de evasão imune com capacidade aumentada para entrar e fundir células pulmonares(23/06/2021). Fonte:[bioRxiv](#)

(Tati) Desde o início da pandemia de COVID-19, tem havido uma suposição generalizada de que a maioria das pessoas infectadas é assintomática. Usando dados da onda recente do estudo EPICOV19, uma pesquisa domiciliar de âmbito nacional incluindo 133 cidades de todos os estados do Brasil, pesquisadores brasileiros estimaram a proporção de pessoas com e sem anticorpos para SARS-CoV-2 que eram assintomáticas, cujos sintomas eram mais frequentemente relatados, número de sintomas e associação com características sociodemográficas. Foram testados 33.205 indivíduos usando um teste rápido de anticorpos previamente validado. As informações foram coletadas antes que os participantes recebessem o resultado do teste. De 849 (2,7%) participantes positivos para anticorpos SARS-CoV-2, apenas 12,1% não relataram sintomas, em comparação com 42,2% entre os negativos. A maior diferença entre os dois grupos foi observada para mudanças no cheiro / sabor (56,5% versus 9,1%). Mudanças no cheiro / paladar, febre e dores no corpo eram mais propensos a predizer testes positivos, conforme sugerido pela análise de árvore de partição recursiva. Entre os indivíduos sem nenhum desses três sintomas, apenas 0,8% tiveram resultado positivo, em comparação com 18,3% daqueles com febre e alterações no olfato ou no paladar. A maioria dos indivíduos com anticorpos contra SARS-CoV-2 são sintomáticos, embora a maioria apresente apenas sintomas leves (24/06/2021). Fonte: [Scientific Reports](#)



## TESTES PARA DIAGNÓSTICO

O objetivo foi desenvolver um fluxo de trabalho direto RT-LAMP para detecção viral na saliva e fornecer mais informações sobre seu potencial no diagnóstico COVID-19. O fluxo de trabalho planejado atingiu 93,2% de sensibilidade, 97% de especificidade e 0,895 Kappa para salivas contendo > 102 cópias/ $\mu$ L. Análises posteriores na saliva mostraram pico de carga viral nos primeiros dias dos sintomas e cargas virais mais baixas em mulheres, particularmente entre indivíduos jovens. Este novo fluxo de trabalho de RT-LAMP de saliva pode ser aplicado a testes de ponto de atendimento. Este trabalho reforça que a saliva se correlaciona melhor com a dinâmica de transmissão do que os espécimes NOP, e revela diferenças de gênero que podem refletir uma transmissão mais elevada pelo sexo masculino. Para maximizar a detecção, o teste deve ser feito imediatamente após o início dos sintomas, especialmente em mulheres(09/06/2021). Fonte: [MedRxiv](#)

Máscara facial foi criada para detectar se o usuário está contaminado pelo SARS-CoV-2 em cerca de 90 minutos. A parte interna da máscara de papel é revestida por biossensores capazes de detectar partículas virais por meio do hálito e da respiração. Inicialmente, esses biossensores estão liofilizados, ou seja, desidratados por uma técnica que conserva o material estável por um longo período de tempo. Quando o usuário aciona o botão para realizar o teste, uma pequena quantidade de água é liberada, hidratando e reativando o material, que torna-se capaz de detectar a presença do Sars-Cov-2. O teste de alta precisão e baixo custo pode ser adaptado para indicar variantes ou outros patógenos, como bactérias e toxinas, conforme os pesquisadores (28/06/2021). Fonte: [Nature biotechnology](#).