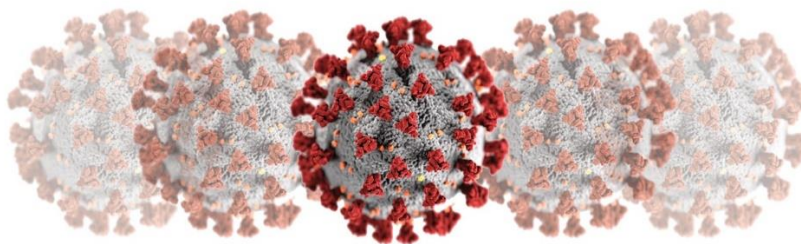


Coronavírus e Pesquisas Clínicas



Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o surto do novo coronavírus como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Recentemente, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia.

O estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional foi declarado somente seis vezes na história mundial: em 25 de abril de 2009 com a pandemia de H1N1; em 5 de maio de 2014 pela disseminação internacional de poliovírus; em 8 agosto de 2014 devido ao surto de Ebola na África Ocidental; em 1 de fevereiro de 2016 pela disseminação do vírus zika e aumento de casos de microcefalia e outras malformações congênitas; e em 18 maio de 2018 durante surto de ebola na República Democrática do Congo.

Até 22 de março de 2020 já foram confirmados no mundo 292.142 casos de COVID-19 (26.069 novos em relação ao dia anterior) e 12.784 mortes (1.600 novas em relação ao dia anterior). No Brasil são 1.546 casos confirmados e 25 mortes (22 no estado de São Paulo e três no do Rio de Janeiro) até 22 de março de 2020 e a previsão é que o número de casos aumente de forma exponencial nos próximos dias, podendo atingir 5 mil casos, segundo a Nota técnica do Núcleo de Operações e Inteligência em saúde (Nois), formado por pesquisadores da PUC, Fiocruz e Instituto D`or.

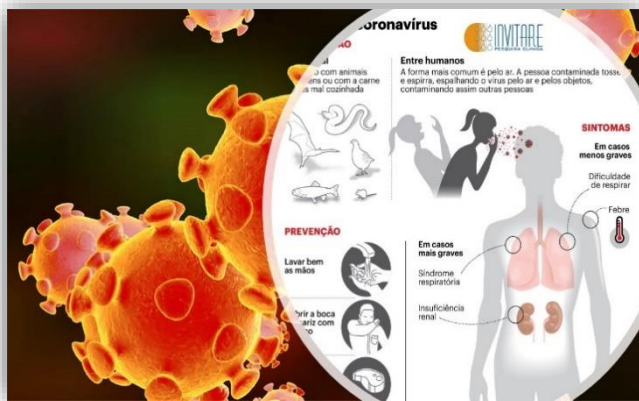
Os coronavírus são uma grande família de vírus que em humanos geralmente causam doenças leves a moderadas do trato respiratório superior, como o resfriado comum. Existem centenas de coronavírus, a maioria dos quais circula entre animais, incluindo porcos, camelos, morcegos e gatos. Às vezes, esses vírus conseguem se adaptar e migrar de uma espécie de hospedeiro para outra - chamados de evento de transbordamento - e podem causar doenças em humanos. Sabe-se que sete coronavírus causam doenças humanas, quatro dos quais causam

manifestações leves: vírus 229E, OC43, NL63 e HKU1. Três dos coronavírus podem ter resultados mais sérios em humanos, e causa doenças como a SARS (síndrome respiratória aguda grave) que surgiu no final de 2002 e desapareceu em 2004; MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio), que surgiu em 2012 e permanece em circulação nos camelos; e COVID-19, que surgiu em dezembro de 2019 na China e um esforço global está em andamento para conter a sua disseminação. A infecção pelo SARS-CoV-2, como é chamado o vírus que causa a COVID-19, pode causar uma doença respiratória leve a grave com sintomas de febre, tosse e falta de ar. Atualmente, não existem vacinas ou tratamentos aprovados para prevenir ou combater a infecção por SARS-CoV-2.

Desde então, foram mobilizados esforços no Brasil e no mundo, para realizar pesquisas que permitam desenvolver métodos de diagnóstico, terapêuticos e vacinas contra a COVID-19. Para se ter uma ideia, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) adotou medidas para ampliar as opções de prevenção e tratamento da doença e evitar o desabastecimento de produtos e publicou em 17 de março a RDC 348/2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico *in vitro* e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus, flexibilizando as provas necessárias para aprovação de medicamentos e vacinas.

Já a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), informou na última semana que os protocolos de pesquisa que contemplam perguntas relacionadas à epidemiologia, diagnóstico, tratamento e inibição da propagação da COVID-19 serão analisados em caráter de urgência e com tramitação especial enquanto a OMS mantiver a doença como questão de emergência global.

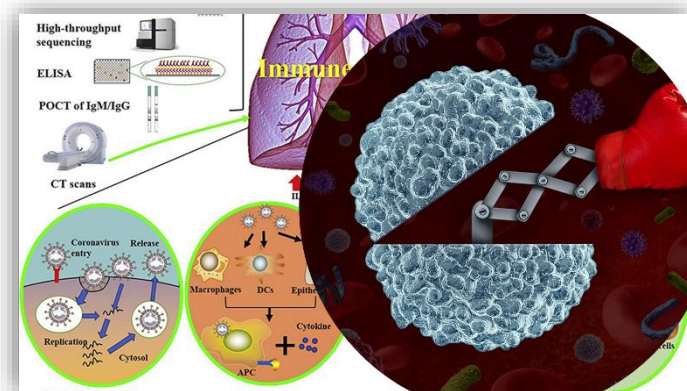
Na prática, essas medidas possibilitam o acesso mais rápido a novas informações e produtos, com a garantia de que tenham mais benefício do que riscos de efeitos colaterais. Dentre os projetos de pesquisas que estão sendo desenvolvidos no Brasil e no mundo, estão pesquisas básicas para entender como o vírus infecta células e causa doenças; pesquisas para adaptação de plataformas usadas para desenvolver testes de diagnóstico e vacinas; e estudos para avaliar tratamentos como antivirais de amplo espectro e anticorpos monoclonais:



Estabilidade do coronavírus: um estudo publicado recentemente no *The New England Journal of Medicine* por cientistas do NIH, CDC, UCLA e da Universidade de Princeton demonstra que o SARS-CoV-2 é detectável em aerossóis por até três horas, em cobre por até quatro horas, até 24 horas em

papelão e até dois a três dias em plástico e aço inoxidável. Os resultados fornecem informações importantes sobre a estabilidade do SARS-CoV-2, e sugerem que as pessoas podem adquirir o vírus pelo ar e depois de tocar em objetos contaminados, explicando assim porque a maioria dos casos secundários de transmissão de vírus do SARS-CoV-2 parece estar ocorrendo em contextos comunitários, e não em saúde (van Doremalen *et al.*, 2020).

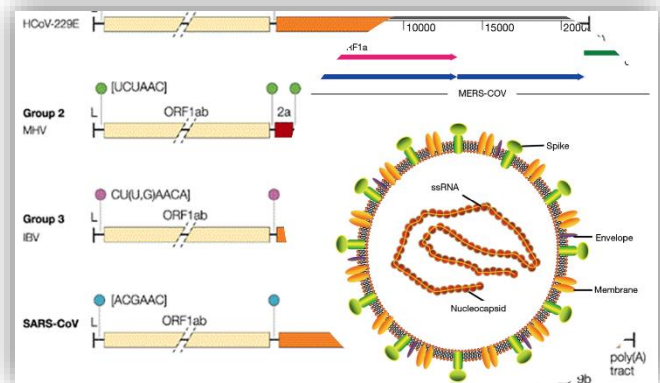
Mecanismo de resposta imunológica: pesquisadores australianos publicaram um estudo na revista *Nature Medicine* detalhando como o sistema imunológico do corpo humano combate o novo coronavírus. No estudo



acompanharam o caso de uma mulher de 40 anos proveniente de Wuhan, na China, que foi internada em um hospital na Austrália devido ao contágio pelo novo coronavírus e se recuperou em 14 dias. Os pesquisadores conseguiram, pela primeira vez, identificar na sua corrente sanguínea quatro células do sistema imunológico que são responsáveis pela cura. As células em questão também são vistas no organismo das pessoas que se recuperam do vírus Influenza, da gripe comum (Thevarajan *et al.*, 2020).

Genoma do SARS-CoV-2:

pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz, do Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da USP e da Universidade de Oxford, sequenciaram o genoma completo do SARS-CoV-2 em uma amostra retirada de um paciente de 61 anos de São Paulo. Conhecer os



dados de genomas completos do SARS-CoV-2 dos casos de COVID-19 são essenciais para o desenvolvimento de vacinas e de testes diagnósticos. Esses dados são importantes para a compreensão da dispersão do vírus e para detectar mutações que possam alterar a evolução da doença (Lutz, 2020).



Desenvolvimento de vacinas:

cientistas de vários países têm adotado diferentes estratégias de desenvolvimento de vacinas. No Brasil, os cientistas irão sintetizar em laboratório uma parte de uma proteína do coronavírus, importante para penetração na

célula. Em outros países, estão recorrendo a métodos que envolvem a inserção de moléculas sintéticas de RNA mensageiro (mRNA) para ativar o sistema imunológico. O objetivo é que o sistema imunológico reconheça estas partículas para que possa ajudar no combate ao coronavírus. Em concreto, iniciou-se no último dia 16 de março, um ensaio clínico de Fase I do mRNA-1273, produzido pela *Moderna Inc. Cambridge*, no *Kaiser Permanente Washington Health Research Institute (KPWHRI)*, em Seattle. O estudo está avaliando a segurança de diferentes doses da vacina experimental e sua capacidade de induzir uma resposta imune protetora nos participantes. O ensaio incluirá 45 adultos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos, durante aproximadamente 6 semanas. Uma fase posterior da pesquisa analisará se a vacina é eficaz na

prevenção de infecções (mais informação: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>).

Desenvolvimento de

tratamento: uma variedade de medicamentos aprovados para outras indicações e alguns medicamentos experimentais estão sendo estudados em várias centenas de ensaios clínicos em todo o mundo. Atualmente estão



sendo conduzidos cerca de 86 ensaios clínicos no mundo com registro na plataforma clinicaltrials.gov, sendo a grande maioria na China (36) e Estados Unidos (12). Dentre as drogas mais estudadas estão agentes anti-infecciosos (29), antivirais (23), antiparasitários (10) e interferons (10). Alguns medicamentos têm ganhado destaque nas pesquisas como favipiravir, remdesivir, e a cloroquina, e estão sendo submetidos a estudos clínicos para testar sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

➤ Favipiravir: é um medicamento antiviral desenvolvido pela *Toyama Chemical* (grupo Fujifilm) do Japão conhecido por ser um inibidor seletivo da RNA polimerase dependente de RNA viral que foi aprovado para uso clínico no Japão em 2014 contra pandemias da influenza.

Em 14 de fevereiro, um ensaio clínico sobre favipiravir para o tratamento da COVID-19 foi iniciado em um hospital popular de Shenzhen e os resultados preliminares de 80 pacientes (incluindo o grupo experimental e o grupo controle) demonstraram que favipiravir apresenta maior ação antiviral quando comparado a lopinavir/ritonavir. Neste estudo não foram observadas reações adversas significativas no grupo de tratamento favipiravir (publicação em chinês, citada em Liying Dong *et al.*, 2020). Atualmente existem 3 estudos clínicos em andamento registrados na plataforma clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04303299, NCT04310228 e NCT04273763).

- Remdesivir: O remdesivir é antiviral de amplo espectro desenvolvido pela *Gilead Sciences Inc.* O medicamento experimental foi previamente testado em seres humanos com a doença do vírus Ebola e mostrou-se promissor em modelos animais para o tratamento da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e síndrome respiratória aguda grave (SARS), causadas por outros coronavírus.

Atualmente existe 4 estudos clínicos em andamento nos Estados Unidos (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04315948, NCT04292899, NCT04292730, NCT04280705) e 2 na China (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT04257656 e NCT04252664), todos objetivando avaliar a segurança e a eficácia do remdesivir.

O primeiro estudo iniciado nos Estados Unidos é um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego para avaliar a segurança e a eficácia do remdesivir em adultos hospitalizados diagnosticados com a COVID-19, no Centro Médico da Universidade de Nebraska (UNMC). Os participantes do estudo devem ter infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório e evidência de envolvimento pulmonar, incluindo sons de chocalho ao respirar (estertores) com necessidade de oxigênio suplementar ou raios X anormais ou doença que exija ventilação mecânica. Indivíduos com infecção confirmada que apresentem sintomas leves, do tipo resfriado ou sem sintomas aparentes, não serão incluídos no estudo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>). Até o momento, nenhum dos estudos apresenta resultados publicados na plataforma.

- Hidroxicloroquina e cloroquina: a cloroquina tem sido usada para tratamento da malária e hidroxicloroquina é usada para o tratamento de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e porfiria cutânea tarda apresentando bom perfil de segurança e eficácia para a finalidade pretendida. Ambas as drogas têm atividade *in vitro* contra SARS-CoV, SARS-CoV-2 e outros coronavírus, sendo a hidroxicloroquina a mais promissora por apresentar maior atividade inibitória contra SARS-CoV-2 (Wang *et al.*, 2020; Colson *et al.*, 2020; Yao *et al.*, 2020).

Gao e colaboradores na China relataram que o tratamento de cloroquina em 100 pacientes com a COVID-19 teve benefício clínico e virológico quando comparado ao grupo não tratado (Gao *et al.*, 2020). Gautret e colaboradores na França demonstraram que a hidroxicloroquina sozinha ou em combinação com azitromicina reduziu a detecção de RNA SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior de pacientes infectados, porém

alguns eram assintomáticos (Gautret *et al.*, 2020 in press). A revisão sistemática publicada no *Journal of Critical Care* também aponta para a eficácia da hidroxicloroquina e cloroquina no tratamento da COVID-19, mas vale destacar que a discussão é baseada em 6 artigos com baixo nível de evidência para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos, um estudo *in vitro*, consenso de especialistas e diretrizes nacionais italianas (Cortegiani *et al.*, 2020).

Apesar das poucas informações disponíveis, o tratamento com hidroxicloroquina está sendo associada à redução da carga viral em pacientes com a COVID-19 e, portanto, merece ser estudada. Ambas as drogas estão atualmente sendo investigadas em mais de 23 ensaios clínicos para profilaxia pré-exposição ou pós-exposição da infecção por SARS-CoV-2, e tratamento de pacientes com a COVID-19 leve, moderada e grave. No Brasil, a operadora de saúde Prevent Senior e a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein também anunciaram que testarão o uso da cloroquina contra a COVID-19 em protocolos de pesquisa.

Vale ressaltar, que tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina devem ser tratadas como drogas experimentais na indicação de uso em pacientes com a COVID-19 e seus efeitos adversos, especialmente em pacientes com outras comorbidades, precisam ser avaliadas com cautela, especialmente em pacientes que apresentam insuficiência renal ou hepática. Por se tratar de um ensaio clínico, todos os requisitos relativos ao sistema CEP/CONEP e ANVISA devem ser atendidos.

Devido à maior atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, os resultados preliminares do grupo chinês e francês e sua maior disponibilidade no mercado em comparação com cloroquina, a hidroxicloroquina tem sido amplamente administrada a pacientes hospitalizados com a COVID-19 de forma descontrolada em vários países, incluindo nos Estados Unidos. Apesar dos inúmeros ensaios clínicos em andamento, poucos são os resultados disponíveis e não se conhece todas as informações clínicas sobre o uso, dosagem ou duração das drogas para profilaxia ou tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

No Brasil, devido ao grande número de pessoas que buscaram os medicamentos depois do surgimento de notícias de que esses produtos estavam sendo usados, ainda em caráter de pesquisa, no tratamento ao novo coronavírus a Anvisa mudou o enquadramento dos

produtos para medicamentos de controle especial para evitar que pessoas que não precisam efetivamente desse medicamento provoquem o desabastecimento do mercado.

Estes resultados em conjunto demonstram que ainda não existem evidências científicas robustas que comprovem efeito benéfico das drogas no tratamento a COVID-19 mas a esperança é que a cada semana novas evidências sobre a doença e sobre as drogas estejam disponíveis. Estas informações foram atualizadas em 22 de março de 2020. Considerando a dinâmica das infecções, consulte as informações atuais disponíveis nas principais fontes de informações em saúde:

REFERÊNCIAS

Barbard DL, Day CW, Bailey K, et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2006;17:275-284

Broker TR, Todaro JM, Rigano GJ. An Effective Treatment for Coronavirus (COVID-19) In consultation with Stanford University School of Medicine, UAB School of Medicine and National Academy of Sciences researchers, 2020

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]

Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]

Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, 2020

Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73

Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. In Press.

Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 323: 264-2683. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020

Liyang Dong, Shasha Hu, Jianjun Gao, Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2020, Volume 14, Issue 1, Pages 58-60, Released March 08, 2020, Online ISSN 1881-784X, Print ISSN 1881-7831, <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>

Lutz IA. IAL sequencia o genoma do vírus do primeiro caso de COVID-19 no Brasil <http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/coronavirus/report-3.pdf>

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pirc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396).

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222.

Thevarajan I, Nguyen T, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt C, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020.

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271.

Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]

Sites, documentos e orientações da OPAS

[Distribuição geográfica nas Américas COVID-19 \(Mapa\)](#)

[OPS - Enfermedad por el Coronavirus \(COVID-19\)](#)

[OPS - Documentos técnicos - Enfermedad por el Coronavirus \(COVID-19\)](#)

[OPAS - Verificação de ações de resposta ao COVID-19 em hospitais](#)

Sites, documentos e orientações da OMS

[OMS Brote de enfermedad por coronavirus \(COVID-19\)](#)

[OMS - Como protegerse](#)
[OMS - Consejos para la población acerca de los rumores](#)
[OMS - Consejos sobre viajes](#)
[OMS - Preguntas frecuentes sobre los nuevos coronavirus](#)
[OMS - Temas de salud - Coronavirus](#)
[OMS - Orientaciones técnicas](#)
[WHO - Press Briefings](#)
[WHO - Situation Reports](#)

Outros sites de referência

[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\) - Coronavirus disease \(COVID-19\)](#)
[Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE](#)
<http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus>
<http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus/faq>
<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19>
<http://plataforma.saude.gov.br/novocoronavirus/>
<https://iris.paho.org/discover?scope=%2F&query=COVID-19&submit=>
<https://portal.fiocruz.br/coronavirus>
<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>
<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46296-senado-aprova-projeto-de-lei-para-enfrentamento-ao-novo-coronavirus>
[https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_aos_CEP - Tramita%C3%A7%C3%A3o de Protocolos 2019-nCoV.pdf](https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_aos_CEP_-_Tramita%C3%A7%C3%A3o_de_Protocolos_2019-nCoV.pdf)

MATERIAL PUBLICADO EM MARÇO 2020

Este material foi elaborado pelo Departamento Técnico- Científico da Invitare

Dúvidas ou sugestões? Entre em contato conosco!

 (11) 5581-1019 / (11) 5587-4688

 invitare@invitare.com.br
