

O reposicionamento de fármacos como uma potencial estratégia para o tratamento da COVID-19

Rafaela Lora Grando¹, Ana Claudia Dias de Oliveira² e Iolanda M. Fierro³

¹ Observatório em Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz; rafaella.lora.grando@gmail.com

² IPI Patentes; Doutoranda na Academia de Propriedade Intelectual – Instituto Nacional da Propriedade Industrial; anaclaudia_dias@hotmail.com

³ Academia de Propriedade Intelectual – Instituto Nacional da Propriedade Industrial; ifierro@inpi.gov.br

RESUMO

No final de 2019 uma nova cepa de coronavírus foi descoberta na China, responsável por causar a doença COVID-19, caracterizada pela OMS como uma pandemia em março de 2020. Diante do cenário de emergência mundial foi necessário que pesquisadores e autoridades de saúde rapidamente encontrassem respostas para tentar conter o número de infectados e, principalmente, de vítimas fatais da doença. Tendo em vista o tempo e custos para desenvolvimento de um novo fármaco, estratégias de reposicionamento têm sido investigadas para o tratamento da COVID-19. Neste trabalho foi realizada uma investigação bibliométrica de publicações científicas tratando do reposicionamento de fármacos de diferentes classes terapêuticas com potencial uso no tratamento da COVID-19. Para os nove fármacos mais citados nas publicações, foi analisado o status dos pedidos de patentes depositados no país. Apenas dois deles, os antivirais remdesivir e favipiravir, têm pedidos ainda em exame. Os outros sete não possuem mais patentes vigentes no Brasil, o que significa que podem ser comercializados livremente sem qualquer tipo de sanção. Nestes casos, o reposicionamento representa uma estratégia viável, aumentando o acesso de pacientes a medicamentos com maior potencial terapêutico.

Palavras-chave: COVID-19; Reposicionamento de Fármacos; Patente.

Introdução

No final de 2019, diversos casos de pneumonia foram identificados na cidade de Wuhan, na República Popular da China. As autoridades de saúde chinesas confirmaram tratar-se de uma nova cepa de coronavírus (CoV), até então não identificada em seres humanos, e inicialmente denominado 2019-nCoV. Este novo coronavírus, que em 11 de fevereiro de 2020 recebeu o nome de SARS-CoV-2, é o agente causador da doença COVID-19. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Até 11 de junho de 2020, eram 7.273.958 casos de COVID-19 confirmados no mundo com 413.372 mortes¹.

Antes da identificação do SARS-CoV-2, seis coronavírus já haviam sido descritos por causar doenças em seres humanos (HCoVs): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (identificado em 2002 como a causa da síndrome respiratória aguda grave - SARS) e MERS-COV (identificado em 2012 como a causa da síndrome respiratória do Oriente Médio - MERS)².

Nos seres humanos, as infecções por CoV envolvem principalmente o trato respiratório superior e as características clínicas variam de sintomas leves, como o resfriado comum, a manifestações mais graves, com desconforto respiratório e falência renal. Na infecção por SARS-CoV-2, a pneumonia parece ser a manifestação mais frequente, caracterizada principalmente por febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais em imagens torácicas³. A maioria dos pacientes se recupera dentro de uma a três semanas, no entanto alguns podem evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo e mesmo chegar a óbito. Uma pequena proporção desenvolve sintomas mais graves e, nestes casos, parece haver uma inflamação descontrolada com grande liberação de citocinas pelo sistema imune em resposta à infecção viral que pode resultar em uma “tempestade de citocinas” e levar à falência respiratória, além de dano e falência de outros órgãos, especialmente dos sistemas cardíaco, hepático e renal^{4,5,6}.

A compreensão dos aspectos fisiológicos e imunológicos e das manifestações clínicas da COVID-19 é vital para a identificação e desenho racional de terapias eficazes. Atualmente, a estratégia terapêutica consiste basicamente em controlar os sintomas através de cuidados paliativos, pois não existem ainda antivirais de eficácia clínica comprovada, ou mesmo vacinas para a prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2. Como uma nova terapia pode levar anos, uma

potencial estratégia seria o reposicionamento de medicamentos que foram aprovados, ou estão em desenvolvimento, para outras condições, o que pode ser beneficiado pelas informações detalhadas sobre a farmacologia e toxicologia humanas já conhecidas e que permitem ensaios clínicos e processos regulatórios mais rápidos⁷.

O reposicionamento tornou-se uma estratégia popular para o desenvolvimento de fármacos nos últimos anos. Diferente do processo tradicional, mais demorado e que envolve grandes riscos e requer altos investimentos, é eficiente, mais econômico e sem grandes riscos, oferecendo uma oportunidade para muitos países de desenvolver fármacos com menores custos (Figura 1)⁸.

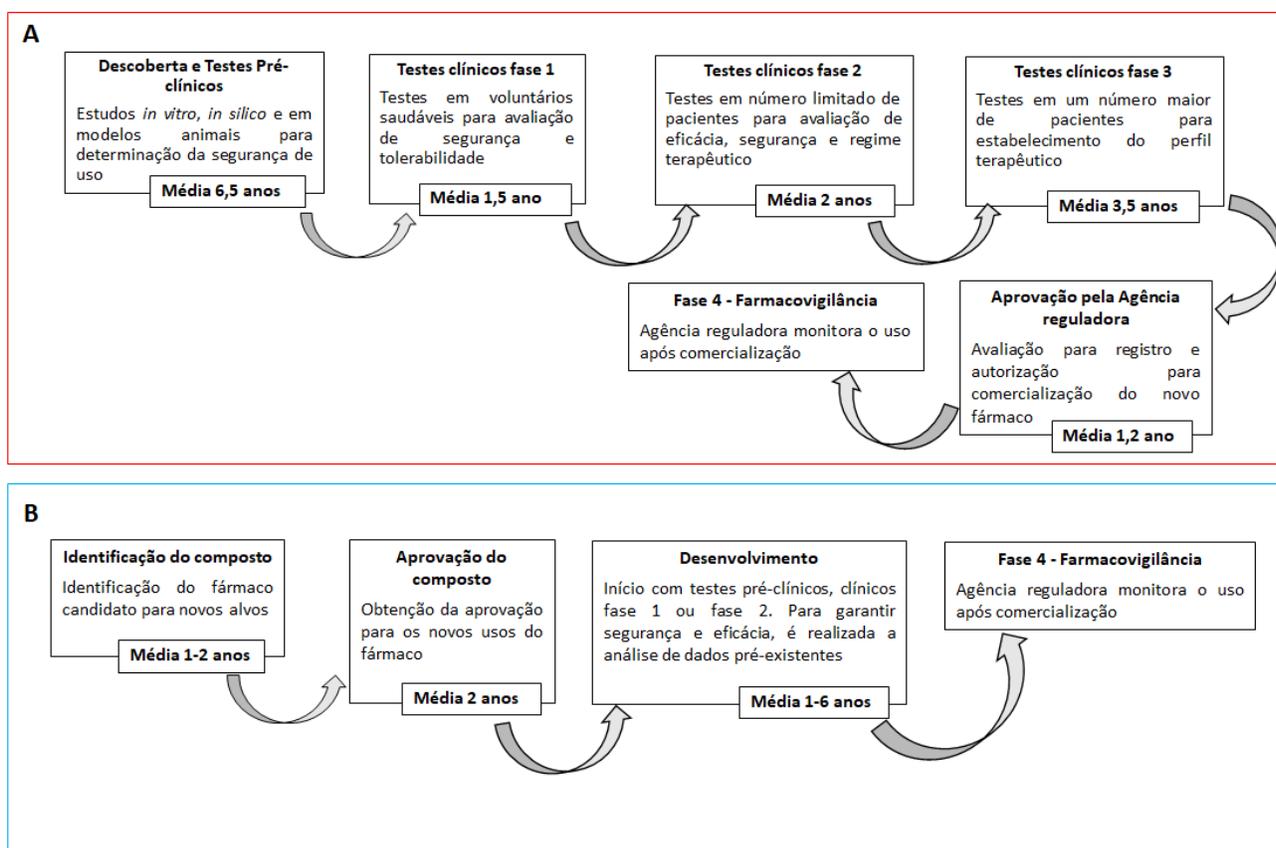


Figura 1. O desenvolvimento tradicional e o reposicionamento de fármacos. A) Fluxograma do processo tradicional de desenvolvimento. B) Fluxograma do processo de reposicionamento (Adaptada da referência 8).

O processo tradicional de desenvolvimento de novos fármacos não traria uma resposta imediata ao desafio global que a COVID-19 representa, o que torna o reposicionamento

promissor, uma vez que os testes pré-clínicos e clínicos para avaliação de segurança e tolerabilidade já existem, bem como os processos de formulação e produção em escala.

Neste trabalho foi realizado um levantamento de publicações científicas tratando do reposicionamento de fármacos de diferentes classes terapêuticas com potencial uso no tratamento da COVID-19 e, em seguida, foi feita uma análise da sua situação patentária no Brasil.

Metodologia

Na primeira etapa do trabalho foi realizada uma busca para a recuperação das publicações científicas utilizando duas bases de dados disponíveis no Portal Capes: Web of Science (Clarivate Analytics) e Scopus (Elsevier) A estratégia usada foi a seguinte: (treatment OR drug OR therapeut*) AND (repurpos* OR reposition* OR reprofil* OR redirect* OR rediscover*) AND (coronavirus OR sars-cov-2 OR sarscov2 OR covid* OR 2019-ncov OR 2019ncov), considerando o período de 2019 até 15/05/2020. As publicações recuperadas foram inseridas no software Vantage Point® e as duplicadas foram eliminadas utilizando como critério o DOI. Em seguida foram selecionadas para análise aquelas nas seguintes tipologias: article, short survey, letter e review. Para a identificação e categorização dos fármacos foi utilizada uma abordagem qualitativa, todas as publicações recuperadas tiveram seu resumo, ou o texto integral (na ausência do resumo), lido e categorizado. Aquelas que não atenderam aos critérios de inclusão foram eliminadas. Ao final foram consideradas 66 publicações pertinentes para análise.

Na segunda etapa, para alguns fármacos selecionados na primeira etapa, foram identificados os números dos documentos de patentes norte-americanas e, quando não identificados, foram feitas buscas no *Orange Book* do FDA (*US Food and Drug Administration*). Em seguida foi verificado o status legal dos documentos de patentes brasileiros correspondentes no site do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Resultados

O grande número e a rápida taxa de publicação de artigos científicos associados ao SARS-CoV-2 e à pandemia da COVID-19 são indicativos do intenso esforço de universidades, institutos de pesquisa e indústrias farmacêuticas na elucidação da estrutura e mecanismo de

transmissão do vírus e na identificação de rotas terapêuticas úteis para o tratamento do atual, e futuros, surto de coronavírus.

O esforço na busca de possibilidades terapêuticas resultou em inúmeras publicações tratando de fármacos, já aprovados para outras condições clínicas, como potenciais candidatos para o tratamento da COVID-19. Em grande parte das publicações mais de um fármaco é analisado no mesmo estudo. Mais da metade trata do reposicionamento de antivirais já conhecidos no mercado (Figura 2), no entanto, fármacos de diversas classes terapêuticas são abordados, como anticorpos monoclonais (tocilizumabe), antineoplásicos (imatinibe), imunossupressores (mofetil micofenolato), antiparasitários (niclosamida), anti-inflamatórios não esteroidais (glicocorticóides).

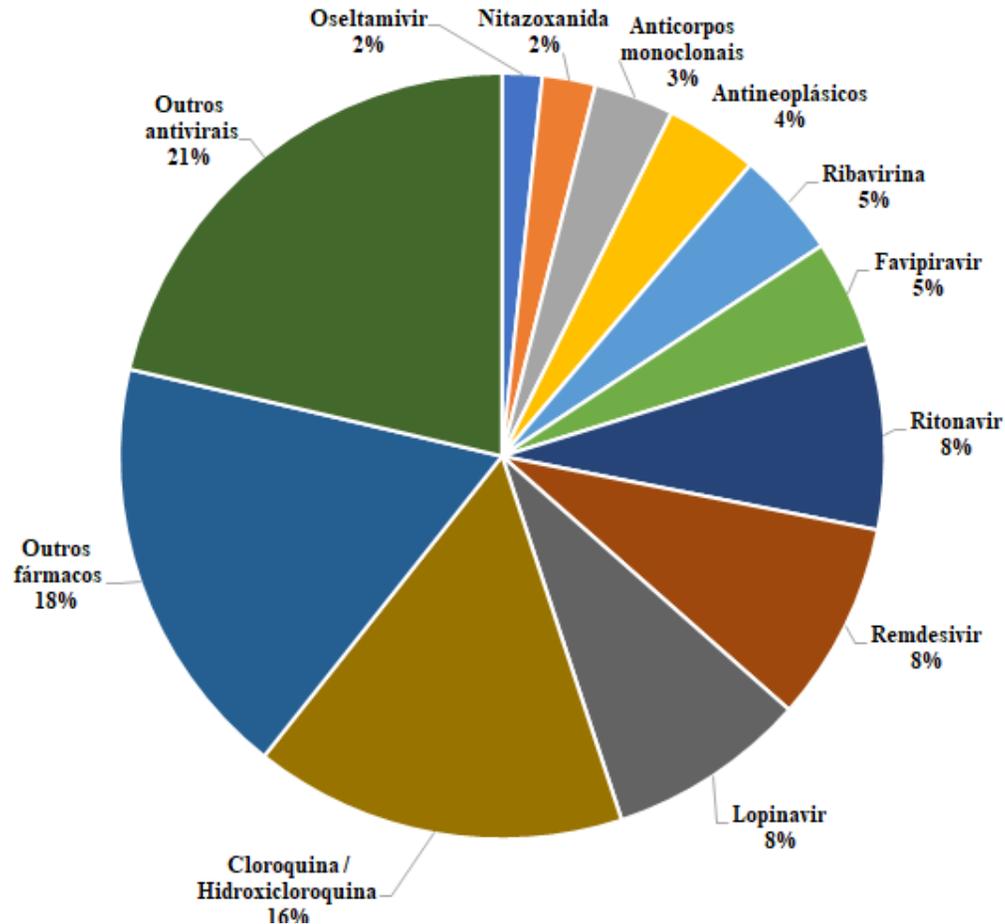


Figura 2. Principais fármacos descritos em publicações científicas tratando do reposicionamento de fármacos com potencial uso no tratamento da COVID-19.

As aminoquinolinas (cloroquina e hidroxicloroquina), utilizadas no tratamento da malária e doenças autoimunes, foram descritas em 16% das publicações analisadas. O Ministério da Saúde editou em 20 de maio passado um novo protocolo para o tratamento de pacientes com COVID-19, autorizando o uso de ambas em todos os estágios da doença, inclusive pacientes com sintomas leves. A análise do uso das aminoquinolinas tem trazido questionamentos que sugerem riscos em sua utilização no tratamento da COVID-19^{9,10}.

O remdesivir, um antiviral de amplo espectro com potente atividade contra vírus de RNA, incluindo Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV¹¹, foi bastante citado nas publicações (8%). O fármaco vem sendo utilizado nos Estados Unidos experimentalmente para o tratamento da COVID-19, e foi autorizado de forma emergencial pelo FDA para pacientes hospitalizados em estado grave (<https://www.fda.gov/media/137564/download>). O tratamento parece ser eficaz em reduzir o tempo de recuperação dos pacientes.

Também mencionados, cada um em 8% das publicações, foram o lopinavir e o ritonavir, antiretrovirais largamente utilizados no tratamento da AIDS. Apesar de não mostrar benefícios comprovados na COVID-19, a combinação lopinavir/ritonavir é uma das opções terapêuticas investigadas¹².

Os outros fármacos descritos que merecem destaque foram os antivirais ribavirina, favipiravir, oseltamivir e o antiparasitário nitazoxanida, também utilizado no tratamento de gastroenterites virais. No dia 19 de maio, o Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações divulgou que vai começar a fazer testes clínicos com a nitazoxanida em pacientes na fase inicial da doença(http://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/salaImprensa/noticias/arquivos/2020/05/MCTIC_vai_iniciar_novos_testes_clinicos_com_nitazoxanida.html).

Para os nove fármacos mais mencionados nas publicações, foi analisado o status dos pedidos de patentes depositados no país (Quadro 1).

Apenas o remdesivir e o favipiravir têm pedidos ainda em exame. Estes pedidos, caso sejam concedidos, poderão ganhar uma extensão de 10 anos, contados da data de concessão da patente, uma vez que incidirão no § único do artigo 40 da Lei nº 9.279/96. Devido ao *backlog* de pedidos de patentes no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), esse prazo outorgado de 10 anos da data de concessão faz com que alguns pedidos tenham uma vigência administrativa (expectativa de direito + vigência da patente concedida) de mais de 20 anos (prazo de vigência comum da patente concedida, quando contado da data de depósito). Por exemplo, no

um pedido depositado em 2002, se concedido em 2020, ficará vigente até 2030, tendo uma vigência total de 28 anos, o que acarretará um monopólio de 28 anos para o titular da patente.

O exame prioritário de pedidos, identificados pelo INPI como relevantes no combate à pandemia do novo coronavírus, foi oficializado por meio da Portaria 149/2020, publicada no dia 7 de abril.

Os outros sete fármacos não possuem mais patentes vigentes no Brasil (Quadro 1). Após o término do prazo de exclusividade de uma patente, o seu objeto entra em domínio público, o que significa que o público tem acesso aos detalhes técnicos da invenção, que pode ser então explorada por terceiros livremente sem qualquer tipo de sanção.

Nestes casos, o reposicionamento é um recurso valioso, pois representa uma estratégia viável, reduzindo o tempo de desenvolvimento de fármacos e aumentando as opções terapêuticas. Os custos associados são consideravelmente menores pois já se conhecem os efeitos em modelos pré-clínicos e, considerando que os dados de segurança dos testes de fase 1 da indicação original sejam suficientes, deve-se confirmar a eficácia em testes clínicos de fase 2 e 3.

Quadro 1. Situação patentária no Brasil de fármacos com potencial uso no tratamento da COVID-19

Fármaco	Mecanismo	Indicação original	Patente BR (vigência) *em exame
Cloroquina	Inibição da hemoglobina polimerase parasitária Aumento do pH endossômico. Inibição da glicosilação da ACE2	Malária e amebíase, artrite reumatoide e lúpus eritematoso	Não há patentes vigentes no Brasil
Hidroxicloroquina (Reuquinol®)	Interfere na ação da hemoglobina polimerase parasitária Inibe a apresentação de antígenos Pode reduzir a liberação de citocinas	Malária, artrite reumatoide, lúpus	Não há patentes vigentes no Brasil
Remdesivir	Interferência na ação da RNA polimerase dependente de RNA viral, causando diminuição na produção de RNA viral	Vírus RNA (Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV)	BR0910455* BR0911410* BR112018005048* BR112017007636* BR102015027413*
Lopinavir	Ligação ao sítio ativo da protease do vírus HIV	AIDS	Não há patentes vigentes no Brasil
Ritonavir	Inibição peptidomimética oral ativa das aspartil-proteases do HIV-1 e HIV-2	AIDS	Não há patentes vigentes no Brasil

Fármaco	Mecanismo	Indicação original	Patente BR (vigência) *em exame
Lopinavir e Ritonavir (Kaletra®)	Inibição da enzima protease impedindo a multiplicação do HIV dentro das células	AIDS	Não há patentes vigentes no Brasil
Ribavirina (Virazole®)	Inibição seletiva da síntese de DNA, RNA e proteínas virais em células hospedeiras infectadas e melhora da resposta imune	Hepatite C, vírus sincicial respiratório, herpes, varicela e raiva	Não há patentes vigentes no Brasil
Favipiravir (Avigan®)	Inibição da enzima RNA-polimerase, essencial para a replicação do vírus	Gripe, febre amarela, vírus do Nilo Ocidental e outros flavivírus, arenavírus, bunyavirus e alphavirus	BR9913097 (12.11.2023) BR1013187 (12.03.2030) BR0817305* BR0807597*
Oseltamivir (Tamiflu®)	Pró-droga - inibição seletiva de neuraminidases, glicoproteínas de liberação dos vírions	Gripe	Não há patentes vigentes no Brasil
Nitazoxanida (Anitta®)	Reação com a enzima piruvato ferredoxina oxidoreductase (PFOR)	Antiparasitário	Não há patentes vigentes no Brasil

Conclusão

O desenvolvimento de um medicamento para o tratamento da COVID-19 possivelmente é um dos maiores desafios que o mundo já enfrentou, e é possível que, quando isto acontecer, este não seja disponibilizado para a maioria da população mundial.

Dentre os inúmeros fármacos avaliados para tratamento da COVID-19, os antivirais estão na liderança e, em sua maioria, a patente não está mais vigente no país, ou seja, o prazo de monopólio está expirado, permitindo a exploração comercial com um custo bem menor, beneficiando toda a sociedade.

No caso do reposicionamento, mesmo compostos relativamente simples e utilizados há décadas podem enfrentar dificuldades na produção para atender a uma grande demanda, contudo, esta é uma alternativa para reduzir o tempo necessário para levar esses medicamentos ao mercado, aumentando o acesso de pacientes a medicamentos com maior potencial terapêutico, particularmente em países subdesenvolvidos.

Referências

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid-19&Itemid=875 (acessado em Jun/2020).

2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24:490-502.
3. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, Bashir N, Xue M. Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options. *J Clin Microbiol* 2020; 58:e00187-20.
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng FFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 28:1-12.
5. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C. A Rampage Through the Body. *Science* 2020; 368:356-60.
6. Moore JB, June CH. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. *Science* 2020; 368:473-4.
7. Harrison C. Coronavirus Puts Drug Repurposing on the Fast Track. *Nat Biotechnol* 2020; 38:379-81.
8. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. *Int J Biol Sci* 2018; 14: 1232-44.
9. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020; 177:104762. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104762.
10. EMA (2020). COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and hydroxychloroquine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine>
11. Jorgensen SC, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;10.1002/phar.2429. doi:10.1002/phar.2429.
12. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7:11-20.