

Documento informativo (“briefing”): Contexto nacional para a tomada de decisão sobre as vacinas contra a malária

Situação das vacinas contra a malária: o processo de desenvolvimento e o produto em preparação

Este documento faz parte de um conjunto de sete “briefings” que foram produzidos para uma consulta a vários países, a fim de estabelecer um contexto para a tomada de decisão sobre a utilização de futuras vacinas contra a malária. Foi concebido sob a orientação da comissão directiva composta por: Alan Brooks, PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) [Iniciativa da Vacina contra a Malária da PATH]; Dr. Carter Diggs, US Agency for International Development (USAID) [Agência Americana para o Desenvolvimento Internacional]; Sarah Ewart, MVI; Dr. Dorothee Kinde-Gazard, Ministra da Saúde, Benin; Annique Lennon, MVI; Dr. Rose Macauley, World Health Organization (WHO) Regional Office for Africa (AFRO) [Escritório Regional da Organização Mundial de Saúde para África]; Dr. John Marshall, Consultor da PATH; Dr. Zarifah Reed, WHO [OMS]; Dr. Magda Robalo, WHO AFRO; e Dr. Rick Steketee, PATH Malaria Control and Evaluation Partnership in Africa [Controlo da Malária e Avaliação da Parceria em África da PATH].

Contactar a PATH Malaria Vaccine Initiative (info@malariavaccine.org) ou a Dra. Magda Robalo (robalom@whoafr.org) para obter mais informações.

Este documento foi possível, em parte, graças a uma doação da Bill & Melinda Gates Foundation concedida à Iniciativa da Vacina contra a Malária da PATH e através do apoio fornecido pelo Programa para o Desenvolvimento da Vacina contra a Malária, Divisão de Doenças Infecciosas, Gabinete para a Saúde Global, da Agência Americana para o Desenvolvimento Internacional, ao abrigo dos termos do Acordo de Cooperação No. GHS-A-00-04-00016-00. As opiniões expressas neste documento pertencem ao(s) seu(s) autor(es) e não reflectem necessariamente as ideias da Agência Americana para o Desenvolvimento Internacional.

1. Malária: uma introdução à doença

O complexo ciclo de vida do parasita da malária *Plasmodium falciparum* pode dividir-se em quatro fases, nomeadamente o estado pré-eritrocítico (dividido no estado dos esporozoítos e no estado hepático), o estado sanguíneo e o estado sexual (Figura 1). É importante ter em conta o ciclo de vida do parasita, dado que as vacinas são concebidas para afectar um ou mais dos estados enumerados acima. O impacto de uma vacina sobre a doença da malária e a sua transmissão depende da fase do ciclo de vida do parasita visado pela vacina.

A infecção ocorre quando os esporozoítos são introduzidos num ser humano por uma fêmea de mosquito (estado dos esporozoítos). Alguns minutos depois de entrar na corrente sanguínea, os esporozoítos migram para dentro do fígado, onde permanecem durante uma ou duas semanas e passam por um processo de maturação (estado hepático). Assim que os parasitas se tiverem desenvolvido, as células do fígado infectadas rebentam e libertam os parasitas para a corrente sanguínea. Aí, os parasitas infectam os glóbulos vermelhos do sangue (estado sanguíneo). É durante esta fase que os sintomas da malária se manifestam.

Aproximadamente passados dez dias, alguns dos parasitas desenvolvem-se em formas sexuais (estado sexual), que podem ser então ingeridas pela fêmea do mosquito durante a sua próxima refeição de sangue. Se o ciclo normal continuar, os parasitas colhidos da pessoa infectada maturam em esporozoítos no mosquito, e esses esporozoítos podem ser transmitidos a outro indivíduo, iniciando-se novamente o ciclo.

2. Uma vacina contra a malária

As vacinas funcionam através da preparação do sistema imunitário humano para identificar e enfraquecer ou destruir os patogénios (invadindo os micróbios capazes de causar a doença) quando estes entram no corpo humano. O corpo de alguém que é imune reconhece os antigénios (partes específicas do patogénio), permitindo que o sistema imunitário interfira com o funcionamento normal do patogénio. A cada fase do ciclo de vida do parasita da malária, desenvolvem-se antigénios múltiplos que interactivam com o sistema imunitário do hospedeiro humano, fornecendo múltiplos alvos possíveis para uma vacina contra a malária. Idealmente, uma vacina seria eficaz contra qualquer estado de malária. No entanto, é provável que a primeira geração da vacina visasse um ou dois estados (por exemplo, o estado pré-eritrocítico e/ou o estado sanguíneo).

Malaria parasite life cycle

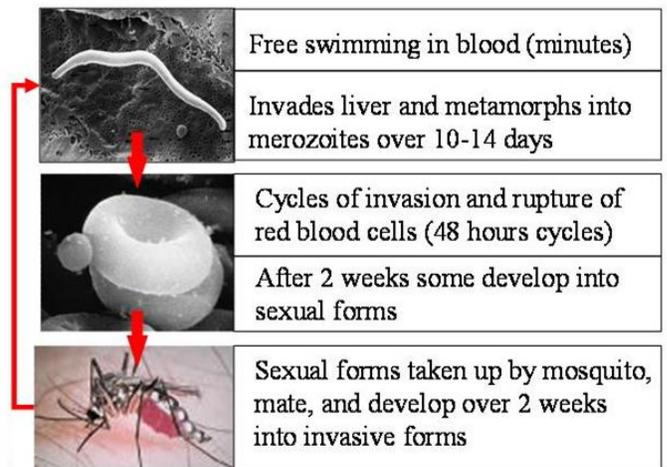


Figura 1. Ciclo de vida do parasita da malária

Ciclo de vida do parasita da malária

Invertebrado nada livremente no sangue (minutos)
Invade o fígado e metamorfoseia-se em merozoítos durante 10 a 14 dias
Ciclos de invasão e ruptura dos glóbulos vermelhos (ciclos de 48 horas)
Após duas semanas alguns desenvolvem-se em formas sexuais
As formas sexuais são ingeridas pelo mosquito, acasalam-se e desenvolvem-se em formas invasivas durante 2 semanas

2.1. Duplicando a imunidade natural

Com o tempo, a exposição natural constante ao parasita da malária (por infecção) resulta numa imunidade a curto prazo contra a doença. Para manter a imunidade natural, é necessário que a infecção se repita.¹ Os adultos nas zonas onde a malária é endémica sentem menos sintomas do que as crianças. As crianças, particularmente as que têm menos de dois anos de idade, não têm sido anteriormente expostas ou têm sido muito pouco expostas à malária para prepararem os seus sistemas imunitários e, por conseguinte, a infecção, frequentemente causa a doença e por vezes a morte. Alguns produtos candidatos a vacina contra a malária são concebidos para duplicar a imunidade natural, sem expor os indivíduos a uma doença grave ou à morte.

2.2. Protecção por fases

O desenvolvimento da vacina visa um ou mais estados do ciclo de vida do parasita da malária. O alvo de uma vacina determina o seu efeito sobre a infecção, doença e transmissão da malária. Por exemplo, as vacinas que incidem sobre o estado dos esporozoítos ou sobre o estado hepático (antes do parasita entrar nos glóbulos vermelhos do sangue) destinam-se a evitar a infecção e, por conseguinte, a doença.

As vacinas que incidem sobre o estado sanguíneo visam a prevenção do crescimento e do desenvolvimento do parasita, assim que um indivíduo é infectado. Em vez de evitar completamente a doença, as vacinas destinadas ao estado sanguíneo podem simular a imunidade naturalmente adquirida, permitindo a infecção do sangue e possivelmente mesmo a doença mais leve e que sobrevive, através da qual os indivíduos desenvolveriam a imunidade. Desta forma, o peso da doença mais grave e a morte poderiam ser minimizados.

Um terceiro tipo de vacina, as vacinas que bloqueiam a transmissão, idealmente impediriam a transmissão do parasita a outros mosquitos. Uma vacina que bloqueia a transmissão não impediria a doença nem a infecção em indivíduos que são vacinados, mas poderia impedir além disso a transmissão da malária por mosquitos, a partir das pessoas que estão infectadas para outras que não estão.²

2.3. Vários caminhos para alcançar o objectivo desejado

A metodologia de vacinas conjugadas pode oferecer a maior possibilidade de êxito. Estudos laboratoriais recentes têm comprovado que a combinação de dois antigénios da malária pode ser possível.³ Um método de combinação para uma vacina contra a malária constituiria uma vacina que inclui antigénios de diferentes fases do ciclo de vida do parasita, produzindo possivelmente um estado dos esporozoítos, estado hepático, estado sanguíneo e protecção bloqueando a

¹ Moorthy VS, Good MF, Hill AV. Malaria Vaccine Developments [Desenvolvimentos da vacina contra a malária]. *The Lancet*. 2004; 363:150-155.

² Dubovsky F, Rabinovich R. Malaria Vaccines [Vacinas contra a malária]. Em: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines [Vacinas]*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:1283-1287.

³ Pan W, Huang D, Zhang Q, et al. Fusion of two malaria vaccine candidate antigens enhances product yield, immunogenicity, and antibody-mediated inhibition of parasite growth in vitro [As fusão de dois antigénios da candidata a vacina contra a malária valoriza a produção do produto, a imunogenicidade e a inibição mediada por anticorpos do crescimento do parasita *in vitro*]. *Journal of Immunology [Revista de Imunologia]*. 2004; 172(10):6167-74.

transmissão, simultaneamente. A complexidade do ciclo de vida do parasita e as dificuldades científicas constituem as razões principais pelas quais ainda não foi desenvolvida nenhuma vacina contra a malária, ou contra qualquer outra doença parasitária.

3. Processo de desenvolvimento de uma vacina

Fazer passar uma possível vacina da fase de investigação para a fase de experimentação como produto candidato prometedor a vacina implica uma incerteza científica e um trabalho considerável. O processo de desenvolvimento, pelo qual um produto candidato a vacina passa da fase de investigação inicial através de uma série de ensaio clínicos, implica uma falta de previsibilidade, custos substanciais e a possibilidade constante de insucesso. A finalidade dos ensaios clínicos destina-se a fornecer uma prova substancial de que um produto é seguro e eficaz, quando administrado a seres humanos.

Os ensaios clínicos realizam-se em fases (geralmente da Fase 1 até à Fase 4), cada uma das quais fornece informações para as futuras etapas de experimentação e de desenvolvimento do produto. O processo de produção de um produto candidato a vacina pode levar mais de dez anos, pode envolver entre 50 mil e 100 mil voluntários e pode custar para cima de 500 milhões de dólares.⁴

Os ensaios da Fase 1 realizam-se para avaliar a inocuidade de um produto e identificar eventos adversos comuns. Geralmente, estes ensaios implicam um pequeno número de participantes. Os ensaios da Fase 1 da malária realizam-se em regiões onde a malária não é endémica e são conhecidos como ensaios da “Fase 1a”. Assim que a inocuidade e a imunogenicidade são demonstradas, a investigação clínica passa para a “Fase 1b”, durante a qual os estudos são repetidos numa região onde a malária é endémica. Similarmente, os ensaios da Fase 2a e 2b fornecem as informações preliminares sobre a eficácia da vacina na população alvo em países onde a malária não é endémica e é endémica, respectivamente. Os ensaios da Fase 2b abrangem até cerca de 2 mil participantes.

A vacina que obtiver bons resultados nos ensaios da Fase 2, mais tarde é avaliada na Fase 3, na qual poderão estar envolvidos de 5 mil a 10 mil participantes. Se os ensaios da Fase 3 também forem bem sucedidos, o fabricante solicita autorização para obter a licença e para vender a vacina. Assim que o produto estiver na fase de utilização, os organismos de regulamentação e as empresas continuarão a monitorizar os efeitos secundários nos ensaios da Fase 4.

Os ensaios clínicos também podem fornecer informações sobre o perfil e as características do produto (descritas a seguir) e como este pode ser implementado ou combinado com sistemas existentes de prestação de cuidados de saúde, tais como programas nacionais de imunização e outras intervenções de controlo da malária.

⁴ PATH Malaria Vaccine Initiative Iniciativa da Vacina contra a Malária]. *Clinical Trials: Crucial Steps on the Road to a Malaria Vaccine [Ensaio Clínicos: Etapas cruciais do caminho para a obtenção de uma vacina contra a malária]*. Bethesda: PATH; 2004. MVI Technical Series [Série técnica da MVI]. Disponível na Internet com o endereço: http://www.malariavacina.org/files/MVI_clinical_trials_paper.pdf

4. O impacto do perfil do produto

As características de uma vacina desempenharão uma função crítica no impacto sobre a saúde pública. O custo, a eficácia, a duração da protecção, a programação e o número de doses constituem as principais características que determinam a forma como uma vacina é utilizada. Algumas destas características podem ser consideradas e possivelmente alteradas no início do desenvolvimento da vacina, através da experimentação da vacina em ensaios clínicos no âmbito da programação de um Programa Expandido de Imunizações (PEI). Outras características, tais como a eficácia, são difíceis de influenciar. Actualmente, as vacinas contra a malária estão a ser consideradas como uma prioridade para os recém-nascidos na programação do PEI, assim como para as crianças mais velhas até aos cinco anos de idade. Eventualmente, as vacinas para os adultos e mulheres grávidas podem ser praticáveis.

As vacinas têm demonstrado ser inócuas, fornecer níveis elevados de protecção e ser relativamente pouco dispendiosas. Idealmente, uma vacina eficaz contra a malária possuirá estas mesmas características, apesar de que as vacinas iniciais podem não corresponder aos níveis de eficácia encontrado em vacinas contra outras doenças. A produção e as dificuldades técnicas também indicam que seja provável que as vacinas contra a malária custem alguns dólares por dose, ao contrário dos centavos pagos por muitas das vacinas tradicionais que têm estado disponíveis há várias décadas. No entanto, mesmo as vacinas parcialmente eficazes terão um impacto substancial sobre a saúde pública e serão economicamente viáveis.⁵

A protecção oferecida por uma vacina contra a malária pode exprimir-se de várias formas, nomeadamente através da diminuição das taxas de mortalidade, diminuição da incidência da malária mais grave, e diminuição da incidência da malária sintomática ou clínica. Tudo isto constitui resultados válidos (resultado geral que o protocolo se destina a avaliar) que poderiam ser utilizados para avaliar a eficácia de uma vacina contra a malária. Provavelmente, estes três exemplos estão indicados por ordem de maior importância; a protecção contra a morte é muito mais importante do que a protecção contra a malária que é simplesmente sintomática (isto é, um caso que só produz uma doença mais leve). Além disso, tal como indicado acima, uma vacina que permite uma doença mais leve pode ter mais possibilidades de produzir uma protecção de maior duração ao permitir que os indivíduos sobrevivam e adquiram imunidade.

5. Produto em preparação

Desconhece-se a cronologia exacta para o desenvolvimento de uma vacina bem sucedida e nenhum dos actuais produtos candidatos pode necessariamente levar à obtenção de uma vacina eficaz. Existem quase 90 produtos candidatos diferentes em determinada fase da investigação e desenvolvimento em preparação (Figura 2), apesar de que a maioria destes produtos se encontram nas fases mais iniciais da investigação e ainda não passaram à fase dos ensaios clínicos.

⁵Briefing Paper: Analysis of the demand for a malaria vaccine: outcome of a consultative study in eight countries [Análise da procura de uma vacina contra a malária: resultados de um estudo de consulta em oito países].

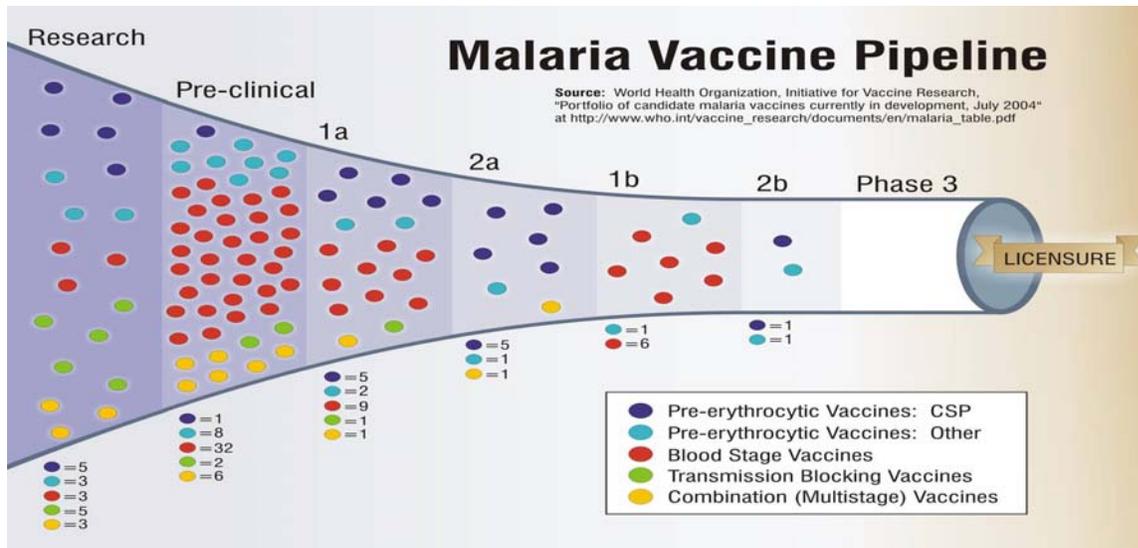


Figura 2. Vacina contra a malária em preparação. (CSP: proteína circumsporozite).

O produto candidato mais avançado, conhecido por RTS,S, (uma vacina pré-eritrocítica) está a ser testado nos ensaios da Fase 2 e prevê-se que continue para os ensaios da Fase 3. Outros produtos candidatos a vacinas podem encontrar-se a vários anos de atraso em relação à RTS,S, apesar de se esperar obter os dados preliminares sobre a eficácia de uma ou mais vacinas para o estado sanguíneo durante 2006. Esses dados permitirão melhores previsões sobre o andamento do futuro avanço.

6. Implicações para a tomada de decisão

- A investigação durante as últimas décadas ainda não produziu uma vacina contra a malária oficialmente autorizada. Apenas um produto candidato (Spf66) a vacina já passou pelos ensaios da Fase 3 e esse candidato falhou.⁶ No entanto, recentes avanços científicos, novos compromissos da parte de governos e de doadores, novos investimentos no sector, constituem factores de esperança.
- As vacinas podem incidir sobre diferentes fases do ciclo de vida de um parasita e, por conseguinte, podem ter um impacto diferente sobre a infecção, a doença e a transmissão. As vacinas podem incidir sobre uma ou mais fases do ciclo de vida. Muito provavelmente, a vacina contra a malária precisará de evitar a doença, continuando simultaneamente a permitir que as pessoas desenvolvam uma imunidade natural contra a malária.
- Normalmente, leva pelo menos dez anos e são necessários mais de 500 milhões de dólares para preparar uma vacina desde a produção dos materiais do primeiro ensaio clínico até à autorização oficial. O produto candidato a vacina mais avançado, conhecido por RTS,S, está a ser testado nos ensaios da Fase 2 e prevê-se que continue para os ensaios da Fase 3. Outros produtos candidatos a vacinas podem encontrar-se a vários anos de atraso em relação à

⁶ Le Bras M, Malvy D. Antimalarial vaccination: advances and controversies [Vacinação antimalarial: avanços e controvérsias]. *La Revue du Praticien*. 1998; 48(3):291-5.

RTS,S, apesar de se esperar obter os dados preliminares sobre a eficácia de uma ou mais vacinas para o estado sanguíneo, durante 2006.

- As vacinas contra a malária desempenharão uma função crucial no impacto sobre a doença e servirão também de complemento a outras estratégias, tais como os mosquiteiros para proteger as camas e os medicamentos. Não se deve assumir que uma vacina, particularmente as primeiras vacinas, possam substituir outras estratégias de prevenção e de tratamento da malária. É necessária uma consideração atenta do perfil e das características especiais de uma vacina em relação aos pontos fortes de outras intervenções.