

O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas

Vaccine development against neglected tropical diseases

Desarrollo de vacunas contra enfermedades tropicales desatendidas

Expedito José de Albuquerque Luna ¹
Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa Campos ¹

doi: 10.1590/0102-311X00215720

Resumo

As doenças tropicais negligenciadas constituem um grupo heterogêneo de enfermidades que apresentam como característica comum afetarem populações pobres e desassistidas, com pouca capacidade de vocalização e de poder político. Em consequência, recebem pouca atenção da indústria farmacêutica e da academia. O presente estudo teve como propósito resumir o estado da arte quanto ao desenvolvimento de vacinas para três doenças tropicais negligenciadas de relevância no Brasil, a doença de Chagas, a esquistossomose mansoni e as leishmanioses. Para tanto, realizou-se uma revisão narrativa da literatura científica, na qual foram incluídas publicações que permitiram traçar um panorama atual do desenvolvimento de vacinas para as três doenças. Essas vacinas estão em estágios distintos de desenvolvimento. Os projetos de desenvolvimento de vacinas contra a tripanossomíase americana ainda não chegaram à fase clínica de avaliação. Já para a esquistossomose há candidatos à vacina em fase avançada de avaliação clínica. Para as leishmanioses já existem vacinas veterinárias licenciadas e produtos candidatos à vacina humana em etapa intermediária de avaliação clínica. O reduzido financiamento para esses projetos tem contribuído para retardar o desenvolvimento dos produtos.

Vacinas; Doenças Negligenciadas; Doença de Chagas; Esquistossomose Mansoni; Leishmaniose

Correspondência

E. J. A. Luna
Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 470, São Paulo, SP
05403-000, Brasil.
eluna@usp.br

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.



As doenças tropicais negligenciadas (DTN) constituem um grupo heterogêneo de enfermidades que apresentam algumas características em comum: (a) a ocorrência em populações pobres e desassistidas, concentrando nestes grupos populacionais uma maior carga de doença, levando à perda de produtividade e contribuindo para o agravamento da situação de pobreza; (b) afetam populações com pouca visibilidade, pequena capacidade de vocalização e poder político; (c) a maioria delas não se dissemina amplamente; e (d) muitas delas causam estigma e discriminação aos afetados, contribuindo para agravar o quadro de pobreza e desalento ¹.

As DTN têm um importante impacto na morbidade. Estima-se que 1,59 bilhão de pessoas são portadoras de pelo menos uma delas, o que corresponde a 20% da população mundial ². Em decorrência de sua distribuição, acometendo majoritariamente populações pobres e com pequena capacidade de mobilização política, as DTN recebem pouca atenção da indústria farmacêutica, resultando em baixo investimento no desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos. As DTN também têm sido relativamente negligenciadas pela academia, sendo limitado o investimento de recursos em pesquisas voltadas às DTN, tanto em pesquisa básica quanto aplicada.

Em seu último relatório, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu dezoito doenças em sua lista de DTN ². Dessas, 12 têm ocorrência reconhecida no Brasil. Algumas delas têm registro de ocorrência focal no país (oncocercose, filariose linfática, hidatidose) e outras apresentam disseminação mais ampla (dengue e outras arboviroses endêmicas, hanseníase, helmintíases transmitidas pelo solo, teníase/cisticercose, doença de Chagas, tracoma, esquistossomose, leishmaniose, raiva) ³.

Considerando-se a amplitude e diversidade das DTN de importância para a saúde pública no Brasil, tentar incluir todas elas tornaria o texto por demais extenso. Assim, decidimos limitá-lo a três das DTN que consideramos de grande relevância para o país, a esquistossomose, a doença de Chagas e as leishmanioses.

O número de portadores de esquistossomose no mundo é estimado em 240 milhões ². A transmissão endêmica é registrada em 78 países ⁴. No Brasil, a esquistossomose mansoni é considerada endêmica em grande parte da Região Nordeste e no Estado de Minas Gerais, e com ocorrência focal em quase todos os demais estados. Estima-se a existência de 1,5 milhão de portadores no país ⁵. Em uma metanálise de estudos de prevalência dessa helmintíase, a prevalência agregada foi estimada em 18,3% (IC95%: 14,7-22,7), sendo a maioria dos estudos realizados em áreas reconhecidamente endêmicas ⁶. Em um inquérito de prevalência de abrangência nacional, em uma amostra aleatória de mais de 197 mil escolares entre 7 e 17 anos de idade, realizado entre 2010 e 2015, observou-se uma prevalência de 0,99% (IC95%: 0,20-1,78) ⁷.

Estima-se a existência de 7 milhões de portadores da doença de Chagas no mundo. Desses, entre 1,3 e 3,2 milhões estariam no Brasil. A área considerada endêmica inclui 21 países do Continente Americano ^{8,9,10}. Em 2006, o Brasil obteve a certificação pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) da interrupção da transmissão vetorial domiciliar da tripanossomíase americana pela principal espécie de vetor domiciliado no país, o *Triatoma infestans*. Ao tempo em que comemorava esse importante feito, o país reconheceu a ocorrência de casos agudos da doença por transmissão alimentar, especialmente na Região Amazônica. Entre 2007 e 2019, mais de três mil casos agudos de doença de Chagas foram notificados no país, 95% deles nos estados da Região Norte. A transmissão vetorial ainda ocorre no país, possivelmente relacionada ao ciclo silvestre do parasita ⁹.

A OMS estima a ocorrência de 60 a 90 mil casos anuais de leishmaniose visceral e 1 milhão de casos de leishmaniose tegumentar no mundo ¹¹. A transmissão endêmica é registrada em 92 países, dos quais 25 são classificados como de alta carga da doença, dentre eles, o Brasil ². Entre 1999 e 2018, foram notificados mais de 68 mil casos de leishmaniose visceral no país, uma média de 3.403 casos ao ano, com uma letalidade de 8% ^{5,12}. A transmissão ocorre em 23 estados. No mesmo período foram registrados mais de 460 mil casos de leishmaniose tegumentar no país, uma média de 23.121 casos ao ano, com registro de transmissão em todos os estados do país ¹³.

A situação epidemiológica de cada uma das três doenças no país é distinta. O controle vetorial e a triagem de doadores de sangue e órgãos foram efetivos na interrupção das principais formas de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. Entretanto, o controle da transmissão alimentar vem se revelando desafiador.

A prevalência, a morbidade e a mortalidade reduziram muito desde a implantação do programa de controle da esquistossomose, na década de 1970. Mais de 15 milhões de brasileiros foram tratados ⁷.

Entretanto, a precariedade do saneamento básico, da coleta de esgotos sanitários, seu tratamento e destinação final propiciam as condições necessárias à manutenção do ciclo de transmissão da esquistossomose. A prevalência média de 1% entre os escolares brasileiros esconde bolsões de hiperendemicidade, não só capazes de manter a transmissão como também de gerar casos graves.

Por sua vez, a área de transmissão das leishmanioses no Brasil vem expandindo nas últimas três décadas. Das áreas endêmicas tradicionais, localizadas na zona rural de alguns estados do Nordeste, a leishmaniose visceral urbanizou-se e avançou na direção sul e oeste, atingindo a maior parte do território nacional, bem como alguns países limítrofes. Embora não se tenha observado um aumento significativo do número de casos, a expansão geográfica da área de transmissão permite caracterizar a leishmaniose visceral como uma doença reemergente.

Diante desse quadro, entende-se que a existência de vacinas contra essas doenças poderia representar mais uma alternativa para o seu controle. O propósito do presente artigo é apresentar a situação atual da pesquisa no desenvolvimento de vacinas contra essas três doenças tropicais negligenciadas. Para tanto, realizou-se uma revisão narrativa da literatura científica, sendo incluídas aquelas publicações que no entender dos autores contribuíam para a descrição dessa trajetória.

Desenvolvimentos de vacinas contra *Schistosoma mansoni*

Não há no momento vacina comercial de *Schistosoma mansoni* para humanos, e a droga Praziquantel é a única atualmente disponível para o tratamento da esquistossomose, ainda assim incapaz de matar formas imaturas do helminto e sem prevenir reinfecções. Os projetos de possíveis candidatas a vacinas são voltados para impedir a migração de parasitas da esquistossomose e sua maturação para vermes adultos. As tentativas ao longo do tempo incluíram desde o uso de parasitas atenuados como também a busca por antígenos que sejam expostos ao sistema imunológico do hospedeiro e essenciais para a sobrevivência do parasita, que possam ser utilizados como vacinas¹⁴. Experimentos em camundongos vêm sendo realizados nos últimos 50 anos, alguns com bons resultados, porém, mesmo com respostas imunes protetoras da infecção pelo *S. mansoni* sendo similares em humanos e camundongos, alguns mecanismos de defesas são diferentes e o seu uso prematuro em testes humanos poderia levar a efeitos indesejados¹⁵.

Vacinas baseadas em cercárias de *S. mansoni* atenuadas pelo calor, tratamento químico, ultravioleta ou por radiação ionizante têm sido testadas para avaliar a proteção contra o desafio com *S. mansoni* em várias espécies de mamíferos. Estudos realizados com cercárias atenuadas por radiação UV em camundongos mostraram redução significativa do número de vermes e ovos no fígado e intestino em animais vacinados, assim como alterações tegumentares nos vermes adultos. Uma recente revisão sistemática e metanálise de estudos feitas em camundongos indicou que a vacina com cercárias irradiadas tem o potencial de alcançar proteção de até 78% com uma só dose de vacinação. Esses estudos também mostraram que a proteção gerada diminuiu, mas manteve-se elevada por pelo menos oito meses após a vacinação. Contudo, apesar do potencial de uma vacina atenuada contra cercárias, há provavelmente um risco muito alto de efeitos colaterais ou de parasitas parcialmente ou não atenuados atingirem as veias mesentéricas e se tornarem viáveis¹⁴.

Os principais candidatos a vacinas de *S. mansoni* para humanos são baseados no uso de proteínas recombinantes e estão em diferentes fases de testes clínicos. A vacina composta pela proteína recombinante 28-kDa glutathione S-transferase de *Schistosoma haematobium* (rSh28GST) com Alhydrogel é produzida em *Saccharomyces cerevisiae* e tem o nome comercial Bilhvax. Em vários modelos experimentais pré-clínicos, a Sh28GST mostrou induzir uma proteção parcial em termos de redução da proliferação dos vermes, inibição da fecundidade das fêmeas dos parasitas e menor viabilidade dos ovos. Em um estudo clínico de Fase 1 randomizado, mostrou-se segura e imunogênica, induzindo altos títulos de IgG total específico, IgG1 e IgG3 e gerando resposta imune do tipo Th2 em homens adultos saudáveis. Num estudo clínico em Fase 2, realizado no Senegal, mostrou-se que o uso da Bilhvax em combinação com o tratamento com Praziquantel era seguro. Um estudo clínico de Fase 3 também no Senegal, realizado entre 2009 e 2012 com 250 crianças, mostrou que a Bilhvax era imunogênica e bem tolerada, mas foi incapaz de produzir níveis de proteção suficiente e não houve nenhuma redução significativa na ocorrência da esquistossomose entre os grupos vacinados e placebo. Apesar

desses resultados, acredita-se que ao modificar o desenho do estudo ou utilizando um adjuvante alternativo seria possível melhorar a eficácia da rSh28GST^{14,15,16,17}.

O recombinante rSm14, formado por uma proteína ligadora de ácidos graxos (FABP) expressa em *Pichia pastoris*, foi testado como candidato à vacina com o adjuvante glicopiranosil lipídico. Em experimentos com camundongos, o Sm14 recombinante forneceu até 67% de proteção em termos de redução da carga parasitária de *S. mansoni* sem o uso de um adjuvante e nenhuma resposta autoimune foi observada. Além disso, mostrou-se proteção cruzada para *S. mansoni* e para *Fasciola hepatica*. Em um ensaio clínico em Fase 1, a candidata à vacina foi testada em 20 voluntários do sexo masculino, procedentes de uma área não endêmica para esquistossomose no Rio de Janeiro. Não observou-se nenhum evento adverso grave. Apesar da vacina se mostrar imunogênica, nenhuma resposta IgE específica foi gerada. Em um outro ensaio em Fase 1, foi atestada a segurança e a imunogenicidade de rSm14 em 10 mulheres saudáveis. Esse estudo foi concluído em 2012 e passou para a Fase 2 com 30 homens adultos vivendo em uma área altamente endêmica, tanto para *S. mansoni* como para *S. haematobium* na bacia do Rio Senegal. Esse ensaio confirmou a segurança e forte imunogenicidade de longa duração da vacina rSm14. Baseado nesses resultados, um segundo estudo em Fase 2 foi desenvolvido em 2018 envolvendo 95 crianças senegalesas entre 7 e 11 anos, vivendo na mesma área endêmica para as duas espécies de *Schistosoma*. Agora, estão sendo planejados estudos de Fase 2 no Brasil e Fase 3 no Senegal^{14,15,17}.

Os antígenos Sm-TSP-1 e Sm-TSP-2 são importantes tetraspaninas do *S. mansoni*, um grupo de proteínas continuamente expostas ao sistema imune do hospedeiro e abundantes na membrana tegumentar na fase em que o protozoário está no mamífero. Em experimentos com camundongos, a Sm-TSP-2 conferiu um alto nível de proteção com anticorpos IgG correspondentes e foi escolhida para ser parte de uma candidata à vacina recombinante, 9kDa Sm-TSP-2/Alhydrogel usando GLA-SE como adjuvante e produzida em *Pichia pink*. Essa vacina passou por estudos de toxicologia e mostrou bons resultados pré-clínicos, nos quais observou-se redução de 40% do número de vermes adultos e 65% da proliferação de ovos em camundongos submetidos à infecção por *S. mansoni*. Há um estudo em Fase 2 testando sua segurança e imunogenicidade nos Estados Unidos e outro de Fase 1 acontecendo em uma área endêmica no Brasil, testando a segurança e imunogenicidade em adultos saudáveis que podem ter sido previamente expostos a esquistossomose. Outros ensaios de campo também estão sendo planejados em Uganda^{15,16,17}.

A candidata à vacina Sm-p80 é formada por uma grande subunidade de *S. mansoni*, a calpaína, uma protease. Ela desempenha um papel fundamental na biogênese e renovação da membrana superficial, que é um mecanismo empregado pelos helmintos para evitar a resposta imune hostil do hospedeiro. Sua eficácia foi testada usando diferentes formulações e abordagens. Além disso, mostrou-se capaz de gerar uma significativa proteção contra o desafio de infecções do *S. mansoni* com proteção cruzada em espécies de *S. japonicum* e *S. haematobium*. Experimentos usando Sm-p80 comprovaram uma eficácia profilática contra esquistossomose intestinal/hepática, com a redução das alterações anátomo-patológicas induzidas por ovos tanto em roedores quanto em babuínos, um efeito terapêutico pós-exposição com a morte de vermes adultos em infecções crônicas, proteção cruzada contra esquistossomose vesical asiática, longevidade da resposta imune de 60 semanas em camundongos e de 5 a 8 anos em babuínos, e transferência transplacentária de anticorpos específicos de Sm-p80 em babuínos. Sm-p80 também demonstrou eficácia contra vários estágios do ciclo de vida do parasita, incluindo ovos, esquistossômulos e vermes adultos. Não houve detecção de IgE específica pra Sm-p80 em populações infectadas da África e América do Sul, o que potencialmente minimiza o risco de hipersensibilidade após a vacinação. Sm-p80 associada a GLA-SE está sendo agora preparada, com o nome SchistoShield, para seguir adiante com ensaios nas Fase 1 e 2^{15,18}.

Outro antígeno candidato à vacina é a Paramiosina (Pmy), uma proteína associada aos músculos de invertebrados, que apesar de não ter se revelado muito promissora em *S. mansoni* tem se mostrado um modelo interessante para a proteção contra cercárias de *S. japonicum*. O cDNA completo isolado da paramiosina, Sj97, é capaz de reconhecer a molécula de superfície de 97kDa de *S. japonicum*, e ensaios de uma vacina bovina contra *S. japonicum* mostraram redução da quantidade de vermes em búfalos chineses vacinados em relação aos controles¹⁹.

Desenvolvimento de vacinas para *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas

A busca por uma vacina de sucesso para *T. cruzi* ainda está na fase pré-clínica, na qual testes vêm sendo realizados em camundongos, cães e primatas não humanos. A ideia é que a vacina contenha antígenos alvo que estejam em todos os estágios do parasita e possa ser usada tanto como uma vacina profilática como terapêutica.

As primeiras tentativas de vacinas para Chagas usaram parasitas mortos por métodos químicos, físicos ou de irradiação em diversos modelos animais. Esses produtos não chegaram a conferir proteção contra o desafio de infecção letal, mas alguns experimentos geraram algum grau de resistência ao *T. cruzi* e uma alta proporção de animais imunizados sobreviveram ao desafio da infecção aguda experimental. Outros estudos passaram então a utilizar *T. cruzi* atenuados por técnica de “nocaute” com um ou mais genes de virulência modificados geneticamente em ensaios de vacinas vivas e apresentaram alta efetividade ao controlar o desafio da infecção, com animais vacinados exibindo menor parasitemia e aumentando as taxas de sobrevivência em relação aos animais não imunizados. Contudo, existe a preocupação de que o uso de vacinas utilizando parasitas vivos atenuados possa levar a uma infecção completa e manifestação da doença em indivíduos imunocomprometidos²⁰. Outra proposta de vacina usa protozoários que tenham antígenos semelhantes ao *T. cruzi*, mas que não sejam patógenos aos humanos. É o caso do *Phytomonas serpens*, um fitoparasita do tomate, que após ser usado como vacina profilática em camundongos diminuiu significativamente a parasitemia e aumentou a sobrevivência quando desafiados com uma infecção letal de *T. cruzi*. Outro experimento utilizou a forma epimastigota do *Trypanosoma rangeli*, que infecta alguns mamíferos não humanos, em camundongos infectados com cepa de *T. cruzi*. Observou-se após 2 ou 3 doses uma redução da parasitemia e aumento da sobrevida²¹.

Outras tentativas de vacinas buscaram porções mais imunogênicas do parasita que induzissem uma resposta imune de proteção por intermédio de frações subcelulares do *T. cruzi*. Em um desses estudos, frações da forma epimastigota de *T. cruzi* foram usados para imunizar camundongos e a porção flagelar resultou em uma proteção parcial contra o desenvolvimento de miocardite, mas as imunizações com esta porção, mesmo sem infecção, ocasionaram lesões similares a dos animais controle. Mais tarde, verificou-se que a proteína de haste paraflagelar (PRF) purificada de epimastigotas de *T. cruzi* reduziu a parasitemia e mostrou 100% de sobrevivência após o desafio. PRF também foi usada como adjuvante em outros ensaios, nos quais observou-se uma maior sobrevida dos animais vacinados²¹.

Foram também realizados estudos para verificar quais proteínas purificadas oriundas do parasita induziriam resposta imune e proteção contra infecção: a glicoproteína de superfície de 90kDa, encontrada em todos os estágios do *T. cruzi*, conferiu proteção contra tripomastigotas; a glicoproteína de 72kDa, encontrada apenas em estágios derivados de insetos, protegeu apenas contra as formas tripomastigotas metacíclicas; os antígenos de 45 e 68kDa purificados da membrana celular de epimastigotas de *T. cruzi* geraram uma forte resposta humoral e celular, protegendo 100% dos animais desafiados com tripomastigotas no sangue; um preparado antigênico obtido de uma cepa de *T. cruzi* Y lisado que gerou uma banda de 72kDa induziu altos níveis de anticorpos IgG, redução significante da parasitemia e diminuição da relação CD4/CD8 em camundongos; antígenos excretados/secretados de tripomastigotas reduziram a parasitemia aguda e geraram proteção de 60% e 100% em camundongos BALB/c e ratos Fisher, respectivamente²¹.

Nos experimentos com vacinas baseadas em proteínas recombinantes, destaca-se a superfamília trans-sialidase (TS) que foi reconhecida pela resposta de anticorpos e linfócitos T CD8+ em camundongos; as mucinas que se revelaram um poderoso indutor de células B policlonais, citocinas e macrófagos inflamatórios; as proteínas superficiais associadas à mucina (MASPs); e a glicoproteína 63s (GP63s). Outros antígenos que não pertencem a grandes famílias e que foram testados por seu potencial antigênico incluem a proteína regulatória complementar (CRP ou gp160); a proteinase de cisteína lisossômica chamada cruzipaina (60kDa); as proteínas de ligação de cálcio flagelar FCaBP ou Tc24 (24kDa) e GP82 (82kDa); as proteínas de membrana de cinetoplastídeos KMP-11(11kDa) e LYT1 (61kDa) e as proteínas da haste paraflagelar (70-86kDa) e TC52 (52kDa). Juntamente com os candidatos a vacinas, também estão sendo testados múltiplos adjuvantes, modos de administração,

concentração e número de doses, e estratégias de *prime boost* para alterar as respostas imunes induzidas pela vacina para o tipo Th1 e melhorar a eficácia protetora a longo prazo ^{20,22}.

As vacinas de DNA estão sendo desenvolvidas tanto para prevenção como para o tratamento de doenças de Chagas. Como exemplo desse tipo de vacina, temos o gene TcSP, que codifica um membro da superfamília das trans-sialidases e sua respectiva proteína recombinante rTcSP, que geram uma resposta imune mista do tipo Th1/Th2. O gene TcSSP4, que codifica a proteína de superfície específica-amastigota, mostrou aumento de IFN- γ , sugerindo uma resposta do tipo Th1. Tanto para TcSP quanto para TcSSP4, apenas os camundongos imunizados com o DNA apresentaram significativa redução do pico de parasitemia e sobrevivência ao desafio letal. Estudos com esses dois genes demonstraram indução da resposta imune protetora diferentemente da proteína homóloga recombinante. Os dois genes também foram usados em um ensaio com cães apresentando doença de Chagas e verificou-se que o anticorpo dominante foi a imunoglobulina IgG2 e induziram linfoproliferação e produção de IFN- γ , além de reduzir as anormalidades eletrocardiográficas e evitar a progressão de mais distúrbios cardiovasculares ^{21,23}.

Os antígenos TcG1, TcG2 e TcG4, presentes na membrana plasmática de tripomastigotas e amastigotas, foram selecionados como potenciais candidatos a um modelo de vacina por serem expressos no estágio do *T. cruzi* em mamíferos, por serem liberados no citoplasma das células hospedeiras durante a diferenciação do parasita e por consistir de epítomos presentes em alelos de genes de MHC de camundongos, cães e humanos. Num experimento em camundongos com um plasmídeo expressando esses três antígenos, verificou-se a associação dos isotopos IgG2/IgG1 com um controle de carga da parasita entre 50-90% na fase aguda e com um nível indetectável de parasitas durante a fase crônica. Aqueles que foram vacinados também apresentaram diminuição do infiltrado inflamatório do coração e dos níveis de IFN- γ e do fator de necrose tumoral (TNF) ^{22,23}. Os genes TcG2 e TcG4, considerados bem conservados, foram selecionados como componentes da vacina TcVac3, que em testes com camundongos induziu uma resposta do tipo Th1 e proliferação das células T do tipo CD4/CD8. Na fase crônica, os roedores imunizados exibiram declínio no fenótipo pró-inflamatório, predominância das células T imunoreguladoras IL-10+/CD4+ T e IL-10+/CD8+ T, e apresentaram parasitismo, infiltrado inflamatório e fibrose no tecido quase indetectáveis. Já a vacina TcVac2, contendo os antígenos TcG1, TcG2, e TcG4, mostrou aumento de anticorpos líticos e células do tipo 1 CD8+T após o desafio da infecção, além de promover menor expansão do parasita e miocardite em roedores infectados. Os resultados também sugeriram que a TcVac2 controla miocardite crônica devido às respostas antiproliferativas e anti-inflamatórias dos macrófagos ²¹.

Outro candidato à vacina de terceira geração utiliza a proteína-2 de superfície dos amastigotas (ASP-2), tendo como vetor o vírus 17DD da vacina de febre amarela. Em um experimento com camundongos, observou-se a redução da mortalidade, aumento do tempo de sobrevivência e redução do pico de parasitemia. Em outro experimento com o gene de ASP-2, usou-se como vetor um adenovírus em camundongos que sofreram um desafio de infecção e notou-se um aumento da frequência de células CD8+ T no baço. Outro estudo observou um aumento da imunoproteção fornecida pela Cruzipaina se coadministrada com cepas de *Salmonella* contendo plasmídeos com thiol-transferase (Tc52) e a proteína flagelar ligadora de cálcio 24kDa (Tc24). Em testes com esse multicomponente, foi observada uma forte resposta imune humoral e celular, conferindo proteção contra a infecção de *T. cruzi* em camundongos. O antígeno Tc24 juntamente com o gene da família das Trans-sialidase TSA-1 foram alvos de outra vacina de DNA testada em cães, tanto de forma profilática como terapêutica, ambas reduzindo a parasitemia, a inflamação cardíaca e o desenvolvimento de arritmias cardíacas. A resposta humoral foi fraca, mas houve aumento dos níveis de IFN- γ em cães imunizados ²¹.

Quanto às vacinas terapêuticas, os principais antígenos candidatos são TSA-1, TS e ASP-2 da família das Trans-sialidase, a glutathionia S-transferases Tc52 e a proteína ligada a Ca²⁺, Tc24. Estudos com uma vacina de DNA contendo Tc52, TSA-1 e Tc24 verificaram a diminuição da parasitemia e da mortalidade pela infecção, que foi associada ao rápido aumento do número de células CD4+ e CD8+. Outro estudo mostrou que ASP-2 e TS tanto individualmente como combinados não limitaram a parasitemia ou aumentaram a taxa de sobrevivência em camundongos infectados, apesar de exibirem excelente eficácia em vacinas profiláticas. Já a proteína Tc24 exibiu resposta imune com um aumento de IFN- γ , IgG2A e CD8+, e verificou-se visível redução na reação inflamatória celular e na carga dos parasitas em tecido. Junto com o adjuvante E6020, Tc24 demonstrou que 60% dos camundongos

vacinados terapêuticamente apresentaram níveis indetectáveis de parasitas e diminuição da fibrose cardíaca. Também foi observada uma maior eficiência na vacina terapêutica TG2/TcG4 em animais infectados que superexpressavam glutatona peroxidase e que foram capazes de controlar as respostas do dano oxidativo ^{20,22,24}.

Desenvolvimento de vacinas para *Leishmania*

Vacinas de primeira geração

As vacinas de primeira geração de leishmaniose, que utilizavam parasitas mortos ou atenuados, tinham baixo custo e apresentaram algum sucesso em modelos animais, mas nenhuma delas chegou a ser validada para uso comercial em humanos pela OMS. A que avançou mais nesse sentido foi a Leishvaccine, que é composta por promastigotas de *Leishmania amazonensis* mortos e usa BCG como adjuvante. Foi usada para o tratamento profilático de leishmaniose visceral canina, induzindo um significativo aumento do padrão de citoquina mista, incluindo IFN- γ e IL-4, e estimulando a imunidade inata, principalmente de neutrófilos, eosinófilos e células B, CD4+T e CD8+T ativas. Foram feitos ensaios das Fases I e II em humanos, nos quais se atestou sua segurança e imunogenicidade, mas a Leishvaccine não atingiu resultados satisfatórios na Fase III em ensaios clínicos randomizados ^{25,26}. Outra vacina usando o mesmo princípio utilizou *Leishmania mexicana* morta por autoclavagem associada à BCG. Sua eficácia foi demonstrada tanto para seu uso profilático como imunoterapêutico. Outro experimento usou as duas espécies *L. mexicana* e *L. amazonensis* mortas associadas à BCG, conferindo proteção de 73% em uma amostra de voluntários saudáveis, em ensaio realizado no Equador, com quase nenhum efeito colateral ²⁵.

Entre as vacinas de primeira geração houve também a forma viva de *Leishmania infantum* atenuada por gentamicina que foi testada em cães não expostos à infecção por *Leishmania* em uma área endêmica e acompanhados por 24 meses. No fim do ensaio, foi observada em 32% dos cães do grupo controle a presença de um antígeno selvagem de *Leishmania* e nenhum positivo dentre os vacinados, com 29% dos controles apresentando sinais clínicos da doença em comparação a 2,2% nos vacinados. Outro estudo foi realizado atestando a segurança e efeitos de proteção dessa vacina, no qual cães saudáveis foram imunizados com essas cepas atenuadas com gentamicina e o nível de IFN- γ foi superior aos controles ^{25,27}. Outra tentativa de vacina com parasita vivo consistia de *L. donovani* excluída do gene de centrina, que afeta especificamente o estágio amastigota do parasita dentro dos macrófagos. Após 15 dias, observou-se que o grupo vacinado exibiu maior título de anticorpos do que o grupo exposto a uma outra vacina, Leishmune, e notou-se uma maior proliferação de células T e B e aumento de TNF- α e IL-12, sugerindo efeitos imunogênicos e protetores contra leishmaniose visceral em cães ^{27,28}.

Vacinas de segunda geração

Quatro vacinas de segunda geração conseguiram versões comerciais para uso veterinário após resultados de estudos de campo, indicadas tanto para proteger cães como para reduzir a transmissão de leishmaniose canina aos humanos pela picada de flebotomíneos. São elas a Leishmune e Canileish, baseadas em antígenos fracionados; Leish-Tec e Letifend, compostas por proteínas recombinantes.

A Leishmune foi a primeira vacina licenciada para leishmaniose canina registrada no Brasil, em 2004. É composta pelo ligante fucose-mannose (FML) de promastigotas de *L. donovani*, que se mostrou adequado para o sorodiagnóstico em cães e humanos, e um adjuvante de saponina. Sua eficácia foi testada em dois ensaios de Fase III em área endêmica de leishmaniose visceral. No primeiro estudo, foi usada a saponina Riedel de Haën como adjuvante em 117 cães, e os animais vacinados apresentaram soroconversão específica da vacina e reação positiva em testes cutâneos de hipersensibilidade tardia (DTH). Foram observados 4 óbitos no grupo controle e nenhum no grupo vacinal, a eficácia vacinal foi de 76% e a proteção contra a doença de 92%. No entanto, a falta de randomização na amostra e outras deficiências metodológicas não permitiram a validação completa desses resultados. No segundo ensaio, usou-se o adjuvante saponina QuilA e os cães vacinados apresentaram soroconversão específica e DTH positivo. Após 3 anos e meio, foram diagnosticados com leishmaniose canina

8 dos 41 cães controle e 1 dos 44 cães vacinados, com uma eficácia vacinal de 80% e proteção contra a doença clínica de 95%²⁹.

Usando a partir daí o nome comercial Leishmune, foi testada em um ensaio de campo com 600 cães em duas áreas endêmicas para leishmaniose canina e mostrou-se segura e bem tolerada, sem reações adversas graves. Um subgrupo de 550 cães vacinados foi acompanhado por um período de dois anos em um ensaio de imunogenicidade. Além da soroconversão específica da vacina e do DTH positivo, as amostras de sangue colhidas 18 meses após a vacinação apresentaram resposta sustentada de linfócitos CD4+ e aumento das populações de CD8+ e CD21+ quando comparadas com um grupo de controles saudáveis não vacinados de uma área endêmica diferente. Os resultados do estudo revelaram 98,8% de cães assintomáticos ao final do primeiro ano e 99% de sobreviventes saudáveis ao final do segundo ano entre cães vacinados, já a coorte que não foi vacinada apresentou 79,4% de cães assintomáticos e 61% sobreviventes. Contudo, essas comparações entre os grupos vacinal e controle foram questionadas por possíveis diferenças na pressão de infecção nos dois locais, bem como pelos critérios distintos utilizados para diagnosticar a infecção em cães dos dois grupos. Os autores do estudo ainda assim reivindicaram uma redução de 66,1% e de 80,2% ($p < 0,005$) na incidência de leishmaniose entre cães vacinados nas duas áreas do estudo, quando comparados com a incidência global da doença nas mesmas regiões²⁹.

Quando no mercado, Leishmune foi apresentada como uma vacina de bloqueio de transmissão com base no pressuposto de que cães vacinados não poderiam se tornar infecciosos para flebótomos. Para respaldar isso, um estudo observou que os anticorpos induzidos por FML presentes no soro de cães eram capazes de inibir a ligação promastigota de *L. donovani* e *L. chagasi* ao intestino de *Lutzomyia longipalpis*. Leishmune também foi promovida como capaz de reduzir a incidência da leishmaniose humana em consequência da diminuição da leishmaniose canina em áreas endêmicas, e que um aumento da cobertura vacinal poderia se mostrar mais eficaz no controle da infecção do que o abate de cães. Um estudo comparou casos de infecção canina e humana antes e depois da introdução de Leishmune em regiões com diferentes taxas de cobertura vacinal e verificou-se uma correlação inversa entre o número de cães vacinados e o número de casos de leishmaniose canina. Esse estudo também incluiu os resultados de uma triagem sorológica para *L. chagasi*, mostrando que de uma população de 5.860 cães vacinados apenas 1,3% foi considerado soropositivo. Desses, nenhum foi positivo em um teste confirmatório ou apresentou parasitas visíveis em linfonodos ou medula óssea. Contudo, em uma avaliação posterior na qual foi detectada soropositividade sustentada até seis meses após a vacinação em cães imunizados por Leishmune, não se podia diferenciar pelos testes diagnósticos os cães vacinados dos infectados naturalmente. A licença da Leishmune foi cancelada em 2014 pelo Ministério da Agricultura do Brasil pela falta de evidências da eficácia da vacina nos seus ensaios de Fase III²⁹.

A vacina LiESP/QA-21 ou CaniLeish foi licenciada na Europa em 2011, produzida com base no extrato de proteínas excretadas/secretadas de *Leishmania infantum* (LiESP) e com *Quilaja saponaria* (QA-21) como adjuvante. O primeiro estudo realizado com CaniLeish mediu o efeito da vacina em relação a marcadores de imunidade humoral e celular em cães mantidos em ambientes fechados com condições controladas. Os resultados mostraram que apenas os cães vacinados produziram anticorpos para LiESP e para o antígeno de superfície do parasita (PSA). A vacinação também induziu imunidade celular, apresentando resposta específica de células T em animais vacinados, com produção de IFN- γ quando expostos a antígenos solúveis de *Leishmania* (SLA). Um ano após a vacinação, esses cães foram desafiados com promastigotas de *L. infantum* e observou-se resultados significativamente mais altos para o índice de CMLA (*Canine Macrophage Leishmanicidal Assay*), atividade de iNOS, produção de NO₂ e de IFN- γ no grupo vacinado. A soroconversão após exposição aos antígenos de *L. infantum* foi de 100% no grupo vacinado, e no grupo controle apenas os animais infectados ativamente apresentaram títulos positivos. Foram observados apenas sinais clínicos leves em ambos os grupos. No final do estudo, três cães vacinados e sete controles foram considerados infectados ativamente. Dois cães vacinados, com resultados positivos para *L. infantum* em avaliações parasitológicas anteriores, foram considerados revertidos para um *status* livre de parasitas²⁹.

Um estudo randomizado de eficácia antes do licenciamento do CaniLeish incluiu 90 cães em duas áreas endêmicas de leishmaniose canina na Itália e na Espanha acompanhados por 2 anos. Os únicos efeitos adversos da vacina observados foram edema local e crosta seguida de alopecia na região, todos com resolução espontânea. O perfil humoral em resposta à vacinação seguiu as mesmas tendências

observadas anteriormente. Os resultados mostraram uma diferença significativa entre a frequência de cães com infecção ativa ($p = 0,025$) e o número de casos sintomáticos ($p = 0,046$). Contudo, não houve diferença significativa na proporção de cães que apresentaram resultado positivo na PCR, confirmando que a vacina não impediu a infecção destes animais. Alguns cães retornaram ao *status* de livres de *Leishmania*, sendo mais frequente no grupo vacinado ($p = 0,039$). Dos animais que morreram devido à leishmaniose grave, cinco eram do grupo controle e nenhum era do grupo vacinado ($p < 0,0001$). Com esses resultados, observou-se que a eficácia do CaniLeish na prevenção de sinais clínicos foi considerada de 68,4% e o nível de proteção da vacina foi de 92,7%²⁹.

Outro estudo realizado em quatro canis na Itália, que comparou a eficácia individual de coleiras com inseticida e a vacina CaniLeish na prevenção de leishmaniose canina em áreas altamente endêmicas, não encontrou diferenças estatisticamente significantes no número de animais positivos nos grupos vacinados e controle no período de um ano após a vacinação ($p = 0,417$). Também não foram observadas diferenças no desenvolvimento de infecções sintomáticas ativas que foram medidas por resultados de citologia, testes de PCR e imunofluorescência indireta e aumento de linfonodos, entre os grupos ($p = 0,495$). Resultados semelhantes foram relatados em um estudo na Espanha com 177 cães, no qual a proporção de infecções ativas por *L. infantum* foi semelhante nos vacinados (5,6%) e nos controles (5,4%). Nesse estudo, a imunidade mediada por células (CMI) induzida pela vacina revelou-se de curta duração, o que implicaria uma aparente falta de eficácia da CaniLeish na proteção contra *L. infantum*²⁹.

Leish-Tec é uma vacina composta pela proteína recombinante A2 de amastigotas de *L. donovani* com saponina como adjuvante, que foi licenciada em 2007 no Brasil e é a única vacina canina autorizada no país atualmente. Experimentos pré-clínicos mostraram que a imunização com a proteína A2 recombinante conferiu alto grau de proteção a camundongos desafiados. A resposta humoral provocada pela vacina foi altamente específica, apresentou imunidade mediada por células classificada como mista Th1-Th2 e levou a um aumento significativo dos níveis de IFN- γ . Em um estudo posterior, Leish-Tec induziu imunidade protetora parcial contra a infecção de *L. chagasi* e preveniu uma maior gravidade da doença. Cães imunizados produziram níveis aumentados de IgG2 anti-A2 após a vacinação, e uma produção significativamente maior de IFN- γ foi detectada entre os vacinados quando estimulados com antígeno A2 ou extrato total de proteína de *L. chagasi*²⁹.

Leish-Tec também foi testada quanto à infeciosidade de cães aos flebotomíneos, demonstrada pelo xenodiagnóstico. Um estudo comparativo entre Leishmune e Leish-Tec não encontrou diferenças significativas entre as vacinas na resposta humoral ou nas taxas de infecção e transmissão para o flebótomo, e a única diferença detectada foi a maior taxa de reações adversas no grupo Leish-Tec. Um estudo de campo da Leish-Tec incluiu mais de 500 cães e observou uma redução significativa no número de casos de leishmaniose canina no grupo vacinal. A eficácia vacinal foi de 71,4% quando avaliada por exames parasitológicos, 58,1% em exames parasitológicos quando associados ao xenodiagnóstico e 80,8% na soroconversão para A2. Esse estudo não conseguiu demonstrar redução da infeciosidade de cães vacinados, pois não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de pools positivos de flebotomos alimentando-se de cada um dos grupos. Outro estudo de eficácia da Leish-Tec relatou uma diferença significativa na incidência de infecção entre vacinados (27%) e controles (42%). Entretanto, observou-se uma proporção duas vezes maior de cães doentes entre os animais soropositivos imunizados (44%) quando comparados com o grupo controle (21,2%). Esse estudo sugeriu que a Leish-Tec não era eficaz em campo e que seu uso não teria impacto na incidência de leishmaniose canina em áreas de alta transmissão. Essa conclusão foi similar à de uma revisão sistemática feita para avaliar a eficácia das medidas de controle profilático para a leishmaniose canina, que encontrou uma aparente falta de evidência de eficácia da vacina Leish-Tec. A eficácia de Leish-Tec como vacina imunoterapêutica também foi testada num estudo de campo randomizado e duplo-cego com 557 cães assintomáticos soropositivos para *L. infantum*. Após nove meses, foi medido o risco de progressão clínica (RR = 1,33; $p = 0,045$) e de mortalidade por todas as causas (RR = 3,19; $p = 0,0245$), sendo considerados mais elevados nos controles do que nos animais vacinados²⁹.

Outra vacina de proteína recombinante recentemente produzida comercialmente é a LetiFend, licenciada na Europa em 2016. É formada por uma proteína quimérica "Q" com cinco fragmentos antigênicos de quatro proteínas ribossômicas diferentes de *L. infantum* (LiP2a, LiP2b e LiP0, e histona H2A), sem adição de adjuvante. Estudos preliminares em camundongos demonstraram o potencial da

proteína Q quando associada com o adjuvante BCG, que após infecção experimental por *L. infantum* impediu o estabelecimento de parasitas em camundongos e cães ²⁹. Após outros testes, verificou-se que a imunização com a proteína Q sem adjuvantes (que corresponde à atual formulação comercial de LetiFend) foi capaz sozinha de gerar um efeito protetor em cães vacinados. O ensaio pré-licenciamento de Fase III da LetiFend incluiu 549 cães expostos à infecção natural em duas áreas endêmicas de leishmaniose canina na França e na Espanha durante dois anos. No final do estudo, 4,7% dos cães vacinados e 10,2% dos controles desenvolveram leishmaniose canina, e esta diferença foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,048$). De acordo com esse estudo, LetiFend mostrou eficácia vacinal de 72% na prevenção de sinais clínicos de leishmaniose canina e reduziu a probabilidade de casos confirmados de leishmaniose canina em 5 vezes e o desenvolvimento de sinais clínicos em cães vacinados em 9,8 vezes em relação aos controles. Também não foram observados efeitos adversos importantes após a administração do LetiFend durante os estudos laboratoriais ou de campo ²⁹.

Vacinas de terceira geração

Vários produtos candidatos à vacina contra leishmanioses de terceira geração vêm sendo avaliados: a vacina com o gene KH, utilizando como vetor o adenovírus ChAd63 25; a vacina LJM19, que usou um plasmídeo de DNA que codifica uma proteína salivar de *L. longipalpis*; a vacina terapêutica que utiliza a proteína ribossômica ácida P0 e histonas nucleossômicas de *L. infantum*; a vacina de DNA para leishmaniose visceral desenvolvida com base em um gene da proteína ribossômica ácida P1 de *L. donovani* (LdP1) com os plasmídeos bacterianos pQE ou pVAX como vetores; a vacina que usou o lipofosfoglicano 3 (LPG3), um membro das proteínas de choque térmico HSP90 homólogo à proteína GRP94 da *Leishmania* ²⁶; e a vacina de DNA que expressa a glicoproteína da superfície gp63, presente nas formas amastigota e promastigota. Destaca-se nesse grupo a vacina que utiliza a estratégia de *prime-boost* composta por DNA/vaccinia Ankara, expressando a proteína recombinante TRYP de *Leishmania*. Ela foi considerada segura e imunogênica em cães, com respostas do tipo 1 antígeno-específica e resposta imune de memória celular, mostrando-se assim uma potencial vacina protetora. Por fim, a LEISHDNAVAX, uma vacina de DNA composta por cinco vetores de diferentes antígenos para *Leishmania* (KMP11, CPA, CPB, P74 ou TSA), provou ser imunogênica e com eficácia profilática de quase 90% em animais vacinados em estudos pré-clínicos. Os testes de segurança em camundongos e ratos foram favoráveis ao uso de LEISHDNAVAX tanto em animais não infectados como infectados, o que permitiu o início de ensaios clínicos para aplicações preventivas e terapêuticas da vacina em humanos ^{30,31}.

Vacinas de *Leishmania* em humanos

Ainda não há uma vacina comercial para as leishmanioses humanas. Alguns produtos candidatos vêm sendo avaliadas em ensaios clínicos. Uma vacina de primeira geração de *Leishmania* autoclavada precipitada por Alum foi testada com BCG em um estudo de Fase II com crianças no Sudão e mostrou-se imunogênica, segura e teve conversão positiva do teste cutâneo de *Leishmania*. A segurança e a imunogenicidade foram observadas em 76% dos voluntários humanos que produziram IIFN- γ em resposta ao lisado de *Leishmania* ³².

Uma das primeiras vacinas de segunda geração de proteínas recombinantes testadas em humanos foi a LEISH-F1, que chegou à Fase II de ensaios clínicos. Ela é composta por um homólogo de um antioxidante tiol-específico de *L. major* (TSA), pela proteína-1 indutora de estresse de *L. major* (LmS-TI1), o fator de inibição e alongação de *L. braziliensis* (LeIF) e associada ao adjuvante MPL-SE. Em seus ensaios, a vacina LEISH-F1+MPL-SE foi eficiente como terapêutica em pacientes com leishmaniose cutânea ou leishmaniose mucosa, bem como demonstrou ser capaz de induzir imunidade protetora em voluntários saudáveis. Sua sucessora foi a vacina LEISH-F2, que tem mais similaridade com a proteína “natural” das espécies selvagens. Após aprovada a segurança e imunogenicidade, foi avaliada em ensaio de Fase II. Os resultados parciais do ensaio nessa Fase foram considerados insatisfatórios quanto à eficácia e o estudo foi interrompido ^{25,33}. LEISH-F3 é outra vacina multicomponente formada por Nucleosídeo Hidrolase (NH36) de *L. donovani* e esterol 24-c-metiltransferase (SMT) de *L. infantum* com o adjuvante GLA-SE (glicopiranosil lipídio A), que foi testada num ensaio de Fase I com

humanos sadios nos Estados Unidos e mostrou uma robusta resposta imune contra leishmaniose visceral. A vacina mostrou-se segura e foi detectada secreção aumentada de citocinas IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-5 e IL-10. Além disso, em um estudo realizado em Bangladesh também foi encontrada uma forte resposta de citocinas para cada componente da vacina em pacientes com leishmaniose visceral. Eles exibiram respostas de células CD4 do tipo Th1 ao NH36 e SMT, com secreção de IFN- γ , TNF- α e IL-2 e também IL-5 e IL-10 em ensaios de sangue total ^{25,32}.

Outros grupos como o Instituto Sabin estão explorando protótipos de combinações de vacinas que compreendam o recombinante NH36 de *L. donovani*, mas este estudo ainda está numa fase muito inicial de desenvolvimento. Já o grupo Melevaclin (*European Multivalent Vaccine for Human Visceral Leishmaniasis*) está trabalhando em vacinas tanto baseadas em proteínas recombinantes como em vacinas de DNA para leishmaniose visceral em estudos pré-clínicos ³⁴.

Considerações finais

O desenvolvimento de vacinas contra as três DTN abordadas neste artigo está em estágios distintos. As vacinas contra o *T. cruzi* ainda não chegaram à fase clínica de avaliação, embora existam produtos candidatos promissores. Em relação às leishmanioses, duas abordagens são identificadas. A primeira delas consiste no desenvolvimento de vacinas caninas, que têm como propósito o bloqueio da transmissão do reservatório canino aos insetos vetores e aos hospedeiros humanos. A segunda é representada pelas vacinas humanas, tanto preventivas como terapêuticas. O desenvolvimento de vacinas contra leishmanioses enfrenta uma limitação adicional representada pela existência de várias espécies do protozoário capazes de infectar o hospedeiro humano e produzir doença. Algumas vacinas caninas já cumpriram todas as etapas de avaliação pré-clínica e clínica e chegaram ao mercado. Entretanto, ainda não foram incorporadas aos programas de saúde pública. Talvez as evidências quanto à sua eficácia, efetividade e eficiência ainda não tenham sido consideradas suficientes para a sua incorporação aos programas. Em relação às vacinas humanas, algumas candidatas já estão em fase clínica de avaliação, sem que haja uma previsão do tempo necessário para a finalização dos ensaios. Alguns produtos candidatos à vacina contra esquistossomose estão em etapa avançada de avaliação clínica. De forma semelhante às leishmanioses, a existência de várias espécies do trematódio capazes de infectar o hospedeiro humano torna mais complexo o desenvolvimento de vacinas.

Ainda não existe nenhuma vacina contra infecções humanas por helmintos e apenas uma única vacina humana contra protozoários foi licenciada para uso até o momento. Trata-se da vacina RTS,S/AS01 para malária falciparum ³⁵. Ela foi recentemente licenciada e está em uso em alguns programas piloto na África. Tem eficácia modesta, mas vem sendo considerada como uma ferramenta a mais para o controle da doença em áreas hiperendêmicas.

Cabe também ressaltar o protagonismo da ciência brasileira nos processos de desenvolvimento das vacinas para as três DTN aqui abordadas. As universidades e institutos de pesquisas nacionais e de outros países em desenvolvimento vêm desempenhando papel de destaque nesses processos. As limitações, principalmente quanto ao financiamento dos projetos, fazem com que a velocidade do desenvolvimento seja baixa.

Colaboradores

E. J. A. Luna contribuiu com a concepção do artigo, análise dos dados e elaboração do manuscrito. S. R. S. L. C. Campos contribuiu com a extração de dados, análise de dados, edição e revisão do manuscrito.

Informações adicionais

ORCID: Expedito José de Albuquerque Luna (0000-0002-1145-9672); Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa Campos (0000-0002-1048-8332).

Referências

1. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases – 1st WHO Report on Neglected Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. World Health Organization. Integrating neglected tropical diseases into global health and development – 4th WHO Report on Neglected Tropical Diseases. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/#letra-H> (acessado em 09/Jul/2020).
4. World Health Organization. Schistosomiasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis> (acessado em 09/Jul/2020).
5. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
6. Casavechia MTG, Melo GAN, Fernandes ACBS, Castro KR, Pedroso RB, Santos TS, et al. Systematic review and meta-analysis on schistosomiasis mansoni infection prevalence, and associated risk factors in Brazil. *Parasitology* 2018; 145:1000-14.
7. Katz N. Inquérito nacional de prevalência da esquistossomose mansoni e geo-helmintoses. Belo Horizonte: Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz; 2018.
8. World Health Organization. Chagas disease. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)) (acessado em 09/Jul/2020).
9. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: doença de Chagas. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/23/boletim-especial-chagas-20abr20.pdf> (acessado em 09/Jul/2020).
10. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luqueti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Epidemiol Serv Saúde* 2016, 25:7-26.
11. World Health Organization. Leishmaniasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (acessado em 09/Jul/2020).
12. Ministério da Saúde. Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, 1990 a 2018. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LV-Casos.pdf> (acessado em 09/Jul/2020).
13. Ministério da Saúde. Casos de leishmaniose tegumentar, Brasil, 1990 a 2018. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LT-Casos.pdf> (acessado em 09/Jul/2020).
14. Tebeje BM, Harvie M, You H, Loukas A, McManus DP. Schistosomiasis vaccines: where do we stand? *Parasit Vectors* 2016; 9:528.
15. McManus DP, Bergquist R, Cai P, Ranasinghe S, Tebeje BM, You H. Schistosomiasis: from immunopathology to vaccines. *Semin Immunopathol* 2020; 42:355-71.

16. Molehin AJ, Rojo JU, Siddiqui SZ, Gray SA, Carter D, Siddiqui AA. Development of a schistosomiasis vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:619-27.
17. Merrifield M, Hotez PJ, Beaumier CM, Gillespie P, Strych U, Hayward T, et al. Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. *Vaccine* 2016; 34:2988-991.
18. Siddiqui AA, Siddiqui SZ. Sm-p80-based schistosomiasis vaccine: preparation for human clinical trials. *Trends Parasitol* 2017; 33:194-201.
19. Jiz MA, Wu H, Olveda R, Jarilla B, Kurtis JD. Development of paramyosin as a vaccine candidate for schistosomiasis. *Front Immunol* 2015; 6:347.
20. Rios LE, Vázquez-Chagoyán JC, Pacheco AO, Zago MP, Garg NJ. Immunity and vaccine development efforts against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop* 2019; 200:105168.
21. Rodríguez-Morales O, Monteón-Padilla V, Carrillo-Sánchez SC, Rios-Castro M, Martínez-Cruz M, Carabarin-Lima A, et al. Experimental vaccines against Chagas disease: a journey through history. *J Immunol Res* 2015; 2015:489758.
22. Rios L, Campos EE, Menon R, Zago MP, Garg NJ. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866:165591.
23. Arce-Fonseca M, Rios-Castro M, Carrillo-Sánchez SC, Martínez-Cruz M, Rodríguez-Morales O. Prophylactic and therapeutic DNA vaccines against Chagas disease. *Parasit Vectors* 2015; 8:121.
24. Bivona AE, Alberti AS, Cerny N, Trinitario SN, Malchiodi EL. Chagas disease vaccine design: the search for an efficient *Trypanosoma cruzi* immune-mediated control. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866:165658.
25. Moafi M, Rezvan H, Sherkat R, Taleban R. Leishmania vaccines entered in clinical trials: a review of literature. *Int J Prev Med* 2019; 10:95.
26. Jain K, Jain NK. Vaccines for visceral leishmaniasis: a review. *J Immunol Methods* 2015; 422:1-12.
27. Foroughi-Parvar F, Hatam G. Vaccines for canine leishmaniasis. *Adv Prev Med* 2014; 2014:569193.
28. Fiuza JA, Gannavaram S, Santiago HC, Selvapandiyan A, Souza DM, Passos LS, et al. Vaccination using live attenuated *Leishmania donovani* centrin deleted parasites induces protection in dogs against *Leishmania infantum*. *Vaccine* 2015; 33:280-8.
29. Velez R, Gallego M. Commercially approved vaccines for canine leishmaniasis: a review of available data on their safety and efficacy. *Trop Med Int Health* 2020; 25:540-57.
30. Srivastav S, Shankar P, Mishra J, Singh S. Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis. *Parasit Vectors* 2016; 9:277.
31. Kumar A, Samant M. DNA vaccine against visceral leishmaniasis: a promising approach for prevention and control. *Parasite Immunol* 2016; 38:273-81.
32. Palatnik-de-Sousa CB, Nico D. The delay in the licensing of protozoal vaccines: a comparative history. *Front Immunol* 2020; 11:204.
33. Piazza F. A study of the efficacy and safety of the LEISH-F2+MPL-SE vaccine for treatment of cutaneous leishmaniasis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01011309?term=Leishmania+vaccines> (acessado em 14/Jul/2020).
34. Gillespie PM, Beaumier CM, Strych U, Hayward T, Hotez PJ, Bottazzi ME. Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis. *Vaccine* 2016; 34:2992-5.
35. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16:480-9.

Abstract

*Neglected tropical diseases constitute a heterogeneous group of diseases that have as a common characteristic to affect poor and unassisted populations with little vocalization capacity and political power. As a result, they receive little attention from the pharmaceutical industry and academia. The present study aimed to summarize the state of the art regarding vaccine development for three relevant neglected tropical diseases in Brazil: Chagas disease, schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*), and leishmaniasis. To this end, we conducted a narrative review of the scientific literature, including publications that allowed us to outline a current overview on the vaccine development for the three diseases. Vaccines against the three diseases are in different stages of development. Vaccine development projects against American trypanosomiasis have yet to reach the clinical evaluation phase. For schistosomiasis, we have candidates for the vaccine in the advanced phase of clinical evaluation. For leishmaniasis, there are already licensed veterinary vaccines, and product candidates for human vaccine in the intermediate stage of clinical evaluation. The reduced funding for these projects has contributed to slow product development.*

Vaccines; Neglected Diseases; Chagas Disease; Schistosomiasis Mansoni; Leishmaniasis

Resumen

Las enfermedades tropicales desatendidas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, que presentan como característica común el hecho de que afectan a poblaciones pobres y desasistidas, con poca capacidad de interlocución y poder político. En consecuencia, reciben poca atención de la industria farmacéutica, así como de la academia. Este estudio tuvo como propósito resumir el estado de la cuestión, respecto al desarrollo de vacunas para tres enfermedades tropicales desatendidas relevantes en Brasil como son: la enfermedad de Chagas, la esquistosomiasis y leishmaniosis. Para ello, se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, en la que se incluyeron publicaciones que permitieron trazar un panorama actual del desarrollo de vacunas para las tres enfermedades. Estas vacunas están en estadios distintos de desarrollo. Los proyectos de desarrollo de vacunas contra la tripanosomiasis americana todavía no llegaron a la fase clínica de evaluación. Ya en el caso de la esquistosomiasis hay candidatos a la vacuna en fase avanzada de evaluación clínica. Para las leishmaniosis ya existen vacunas veterinarias licenciadas y productos candidatos a la vacuna humana en etapa intermedia de evaluación clínica. La reducida financiación para esos proyectos ha contribuido al retraso en el desarrollo de los productos.

Vacunas; Enfermedades Desatendidas; Enfermedad de Chagas; Esquistosomiasis Mansoni; Leishmaniasis

Recebido em 22/Jul/2020
Aprovado em 09/Out/2020