

Perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao desenvolvimento da vacina contra vírus Chikungunya: pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo

Profile of clinical research related to the development of the Chikungunya virus vaccine: strategic points and challenges

Vinicius da Silva Naresse¹, Luis Lopez Martinez¹

Resumo

Introdução: tem se observado o aparecimento de infecções pelo Virus Chikungunya (CHIKV) em diferentes partes do mundo, sendo uma doença que inclusive pode resultar em sintomas incapacitantes por períodos prolongados. A vacina pode ser essencial para o controle da doença. As vacinas devem fornecer proteção contra linhagens heterólogas, estabelecer uma correlação de proteção em relação a infecção por CHIKV, superar a imprevisibilidade da epidemiologia do CHIKV e disputar com outras doenças a atenção e o recurso financeiro limitado para doenças prevalentes nas regiões pobres. **Objetivo:** este estudo buscou identificar testes clínicos relacionados ao desenvolvimento da vacina contra o CHIKV e discutir pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo. **Método:** a extração de informação dos estudos selecionados se baseou em: autores, ano de publicação, fase do estudo, tipo de vacina, desenho metodológico, número de pacientes, protocolo de intervenção e desfecho. **Resultados:** foram selecionados seis artigos que representavam o estudo de quatro vacinas em potencial, uma vacina de vírus atenuado, uma vacina de ácido nucleico (mRNA), uma vacina Virus Like Particle (VLP) e uma vacina com vetor viral. Todas as vacinas apresentaram boas respostas, porém a epidemiologia imprevisível, diagnósticos incorretos e dificuldade de identificar mercados atrativos para uma vacina contra CHIKV dificultam o andamento das pesquisas. **Conclusão:** um progresso considerável vem sendo alcançado na pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra CHIKV. Abordagens variadas produziram possibilidades promissoras, sendo que algumas entraram na Fase I e Fase II dos testes clínicos.

No entanto, desafios relevantes como menores interesses econômicos por essa vacina ainda permanecem.

Palavras chave: Vírus Chikungunya, CHIKV, Vacinas, Ensaio clínico

Abstract

Introduction: The emergence of infections by the Chikungunya Virus (CHIKV) has been observed in different parts of the world, being a disease that can result in disabling symptoms for prolonged periods. The vaccine can be essential for controlling the disease. Vaccines must provide protection against heterologous strains, establish a correlation of protection against CHIKV infection, overcome the unpredictability of CHIKV epidemiology, and compete with other diseases for attention and limited financial resources for diseases prevalent in poor regions. **Objective:** this study identifies the profile of clinical trials related to the development of the vaccine against CHIKV and discusses strategic points and challenges involved in this process. **Methods:** the extraction of information from the selected studies was based on: authors, year of publication, study phase, type of vaccine, methodological design, number of patients, intervention protocol and outcome. **Results:** six articles representing the study of four potential vaccines were selected an attenuated virus vaccine, a nucleic acid vaccine (mRNA), a Virus Like Particle (VLP) vaccine and a viral vector vaccine. All vaccines showed good results, but unpredictable epidemiology, incorrect diagnoses and difficulty in identifying attractive markets for a CHIKV vaccine make research difficult. **Conclusion:** In recent years considerable progress has been made in research and development of vaccines against CHIKV. A variety of approaches have produced many possibilities, some of which have entered Phase I and Phase II clinical trials. However, relevant challenges such as lower economic interest in this vaccine remain.

Keywords: Chikungunya virus, CHIKV, Vaccines, Clinical trial

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo - SP - Brasil

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo - SP - Brasil

Endereço para correspondência: Vinicius da Silva Naresse / Luis Lopez Martinez. Av. Dr. Arnaldo, 455 – Anexo de Pesquisa e Inovação – 01246-903 – São Paulo – SP - Brasil

Introdução

Nos últimos anos tem se observado um aparecimento de arboviroses, como a Chikungunya, em diferentes partes do mundo, principalmente nos trópicos dos continentes africano, asiático e americano⁽¹⁻²⁾. A intensa dispersão desses patógenos se intensificou devido a ampliação dos sistemas de transportes globais e alterações ecológicas promovidas pelo homem⁽³⁻⁴⁾.

O vírus Chikungunya (CHIKV), primeiramente isolado na Tanzânia em 1952-1953, é um vírus de RNA que pertence ao gênero Alphavirus da família Togaviridae e é transmitido para humanos através da picada do mosquito *Aedes ssp.* (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*)⁽⁵⁾.

CHIKV causa febre, artralgia e erupções cutâneas discretas e, apesar de taxa de letalidade menor que 1%⁽⁵⁾, a taxa de progressão para manifestações articulares crônicas varia de 25,3% a 40,2%⁽⁶⁾. O sintoma crônico mais comum é a artralgia inflamatória nas mesmas articulações afetadas durante os estágios agudos, sendo que alguns indivíduos desenvolvem artrite semelhante à artrite reumatoide ou artrite psoriática podendo persistir por meses ou alguns anos⁽⁷⁻⁸⁾. Casos mais graves, classificados pelo Ministério da Saúde como sendo os casos em que há a necessidade de internação em terapia intensiva ou risco de morte, ocorrem em recém-nascidos e pacientes acima de 65 anos de idade⁽⁹⁻¹⁰⁾. O impacto na perda de produtividade se torna um fator relevante para esta doença, uma vez que em 2016 foi constatado um prejuízo de aproximadamente R\$ 125 milhões⁽¹¹⁾. Outro fator que demonstra essa perda está relacionado a carga da doença e os anos de vida saudável perdidos (DALY), estudos apontam que essa perda chega a 2 DALY por paciente⁽¹²⁾.

Embora os genótipos de CHIKV possa ter variações, as cepas são geneticamente relacionadas, sendo possível que o desenvolvimento de uma vacina possa gerar anticorpos contra todos os genótipos⁽¹³⁻¹⁴⁾. A tentativa de desenvolver uma vacina contra o CHIKV se iniciou na década de 1960, pouco depois do isolamento do vírus⁽¹⁵⁾.

Atualmente, com a evolução dos métodos bioquímicos e moleculares, os pesquisadores utilizaram várias estratégias para desenvolver diversas alternativas, podendo ser classificadas como vacina viral inativada, vacina de subunidade, vírus vivo atenuado, vacina quimérica, vacina de partículas semelhantes a vírus (VLP) e vacina de ácido nucleico⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. No entanto, apesar desses avanços científicos, em cada técnica são encontradas dificuldades durante o desenvolvimento de novas vacinas. Vacinas de vírus atenuado possuem o risco de reversão em cepas virulentas, vacinas de

vírus inativado possui o risco de ocorrer inativação incompleta, vacinas de subunidades requerem uso de *booster* e adjuvantes, vacinas de DNA/RNA podem gerar um número maior de reações adversas e vacinas VLP apresentam limitações na produtividade e aumento nos custos de produção.

Levando em consideração o cenário epidemiológico da CHIKV, torna-se fundamental que sejam elaboradas alternativas para o combate a esse vírus emergente.

Objetivo

Este estudo buscou identificar as vacinas contra o vírus Chikungunya em desenvolvimento, identificando as principais técnicas no desenvolvimento desta vacina e as similaridades entre desfechos dos testes clínicos. Além disso, foram discutidos os pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo.

Método

Foi realizado levantamento bibliográfico e revisão de literatura nas bases de dados PubMed, Scielo e PMC.

Não houve restrição de idioma ou grupos populacionais, porém, foi estabelecido o período de publicação entre 2010 e 2020 para os artigos selecionados. A pesquisa foi realizada no mês de março de 2021 e a estratégia de busca utilizou o termo: ((Chikungunya AND vaccine AND trial) OR (CHIKV AND vaccine AND trial)). Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram submetidos a uma nova filtragem na qual apenas os artigos que apresentavam no título os termos “vacina” e “Chikungunya” foram selecionados. Os artigos destacados foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos ensaios clínicos, ensaio clínico randomizado, estudo de coorte e caso-controle. Artigos de revisão de literatura, consensos de sociedades médicas e opinião de especialistas que não apresentaram estudo clínico específico relacionado a vacina para CHIKV foram excluídos da seleção.

Os resumos dos artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados de forma a obedecer aos critérios de inclusão e exclusão. Na impossibilidade de se determinar a elegibilidade a partir dos resumos, os textos foram lidos na íntegra.

A extração de informação dos estudos selecionados se baseou em: autores, ano de publicação, fase do estudo, tipo de vacina, desenho metodológico, número de pacientes, protocolo de intervenção e desfecho. Assim, os estudos foram analisados de forma descritiva e os dados apresentados e agrupados com base em similaridades metodológicas.

Resultados

Um total de 2476 artigos foram encontrados. Após a seleção dos trabalhos por avaliação dos títulos e posteriormente a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados seis artigos, conforme demonstrado na Figura 1.

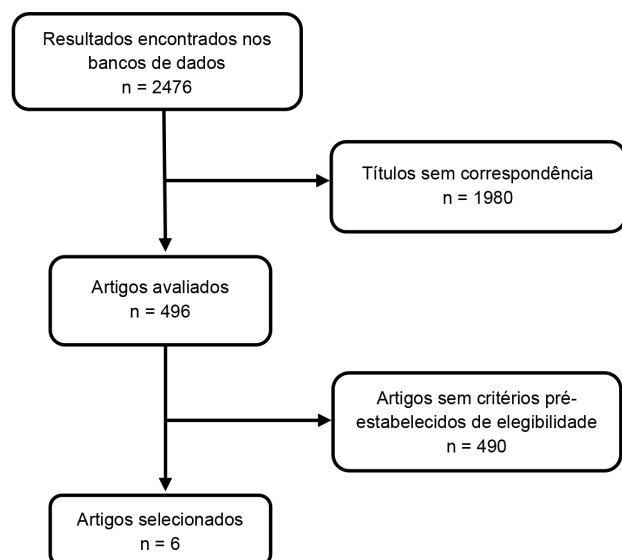


Figura 1 - Total de resultados encontrados e seleção de artigos para análise.

Destes, foram constatadas quatro vacinas em potencial, sendo uma vacina de vírus atenuado⁽¹⁸⁾, uma vacina de mRNA⁽¹⁹⁾, uma vacina baseada em VLP⁽²⁰⁻²¹⁾ e uma vacina de vetor viral⁽²²⁻²³⁾ sendo quatro estudos de vacina em Fase I e dois estudos em Fase II, sendo cinco estudos randomizados e paralelos e apenas um estudo não randomizado (Tabela 1).

Vacina VLA1553

A empresa Valnera (Valneva Austria GmbH, Viena, Áustria) vem desenvolvendo a VLA1553, candidata a vacina CHIKV de vírus atenuado, sendo a primeira fase dos testes clínicos realizada em dois centros dos EUA⁽²⁴⁾.

O estudo encontrado demonstra teste em 120 volun-

tários saudáveis com idades entre 18 e 45 anos, os quais foram aleatoriamente designados para um dos grupos de doses crescentes em um estudo clínico de Fase I. 31 pacientes receberam uma dose baixa ($3,2 \times 10^3$ por 0,1 mL), 30 pacientes receberam uma dose intermediária ($3,2 \times 10^4$ por 1mL) e 59 pacientes receberam dose alta ($3,2 \times 10^5$ [TCID₅₀] por 1 mL). Todos receberam uma imunização de dose única no dia 0. Os indivíduos de todos os grupos foram revacinados com a dose mais alta no 6° ou 12° mês e acompanhados por 28 dias após a revacinação⁽¹⁸⁾.

Não foram relatados eventos adversos graves relacionados à vacina e dados até o mês 12 após uma única imunização mostraram um bom perfil de imunogenicidade com 100% de taxas de soroconversão. Assim sendo, uma única dose foi suficiente para induzir alta concentração de anticorpos⁽¹⁸⁾.

Segundo ClinicalTrials.gov, em janeiro de 2022, foram identificados estudos de fases clínicas posteriores. Ao todo foram localizados quatro estudos clínicos em Fase III referentes a vacina VLA1553 (NCT04838444, NCT04786444, NCT04546724 e NCT04650399). Segundo dados mais recentes do site, os estudos possuem data estimada de conclusão variando entre 2021 e 2025.

Vacina VAL181388

O desenvolvimento da vacina baseada em mRNA representa a parceria entre Moderna (Moderna TX Inc., Massachusetts, EUA) e a Agência de Projetos de Pesquisa Avançada de Defesa (DARPA) do governo dos EUA, sendo os testes clínicos realizados em Maryland nos EUA⁽¹⁹⁾.

Em estudo de fase I para mRNA-1388 (VAL181388) a candidata foi testada em adultos entre 18 e 49 anos. Um total de 60 participantes foram designados para receber 25 µg (n = 15), 50 µg (n = 15) ou 100 µg (n = 15) de mRNA-1388 ou placebo (n = 15). As injeções intramusculares foram administradas nas semanas 0 e 4, e os indivíduos acompanhados por 1 ano após a última dose. A vacina foi bem tolerada em todas as doses estudadas sendo observado um aumento da dose nos títulos de anticorpos, com um aumento substancial após a segunda vacinação⁽¹⁹⁾.

Tabela 1

Candidatas a vacina contra CHIKV em desenvolvimento clínico.

Estratégia	Nome	Fase	Referência
Vírus Atenuado	VLA1553	I	(18)
mRNA	VAL181388	I	(19)
VLP	VRC-CHKVLP059-00-VP	I e II	(20-21)
Vetor Viral	MV-CHIKV	I e II	(22-23)

Vacina VRC-CHKVLP059-00-VP

O desenvolvimento da vacina baseada em VLP foi realizado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) do governo dos EUA. A fase I foi concluída nos EUA enquanto a fase II foi executada na República Dominicana, Guadalupe, Haiti, Martinica e Porto Rico⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Esta vacina foi produzida por transfecção de células embrionárias humanas do rim (VRC293) com DNA plasmidial que expressa os genes estruturais do CHIKV. Neste caso, a VLP foi avaliada no ensaio clínico Fase I em 25 adultos de 18 a 50 anos de idade. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, sendo administrado por via intramuscular doses de 10 µg, 20 µg e 40 µg nas semanas 0, 4 e 20⁽²⁰⁾.

A vacina VRC-CHKVLP059-00-VP foi bem tolerada e não foram relatados eventos adversos graves. 92% dos participantes mostraram indução de anticorpos neutralizantes após a primeira vacinação e todos os participantes tiveram anticorpos neutralizantes 4 semanas após a segunda vacinação⁽²⁰⁾.

O VRC-CHKVLP059-00-VP entrou em ensaio de Fase II em 2015 em um estudo multicêntrico para avaliar a segurança e imunogenicidade usando duas doses da vacina em 400 adultos saudáveis entre 18 e 60 anos de idade. Neste estudo os participantes foram randomizados 1:1 para receber duas doses de 20 µg (n = 201) ou placebo (n = 199) com 28 dias de intervalo e foram acompanhados por 72 semanas. A durabilidade da resposta imune foi demonstrada ao final do período de observação do estudo⁽²¹⁾.

Vacina MV-CHIKV

Vacina MV-CHIKV é uma vacina de vetor viral utilizando o vírus do sarampo. Themis (Themis Bioscience GmbH, Wien, Austria), subsidiária de MSD (Merck Sharp & Dohme Corp, Nova Jersey, EUA), é responsável pelas pesquisas e seus testes clínicos foram realizados na Áustria e Alemanha⁽²⁷⁾.

A fase I desta vacina incluiu 42 participantes divididos em quatro grupos, sendo divididos em dose baixa, intermediária, alta e controle. No grupo controle foi utilizada outra vacina de vetor viral que também utiliza o vírus do sarampo. A soroconversão na primeira dose foi de 44%, 92% e 90%, para os respectivos grupos. Após uma única imunização a titulação dos anticorpos neutralizantes do PRNT50 foram 10 para dose baixa, 48 para dose intermediária e 46 para dose alta. Enquanto isso, o grupo controle revelou título de 7. O reforço, com intervalo de 28 dias, produziu maiores títulos de anticorpos no grupo de dose alta. Para atingir 100% de soroconversão foi necessária a dose de reforço da vacina. Em geral, a

vacina mostrou um bom perfil de segurança, sem eventos adversos graves⁽²²⁾.

O estudo subsequente de Fase II da vacina MV-CHIKV foi concluído em 2018. Foram recrutados 263 participantes para avaliar a vacinação com doses baixas ou altas em intervalos curtos e longos entre primeira e segunda doses. Os resultados demonstraram que a vacina induziu maiores títulos quando administrada uma dose alta em intervalo curto. Os resultados demonstraram uma excelente segurança e tolerabilidade⁽²³⁾.

Discussão

Não existem medicamentos específicos para o tratamento de infecções causadas por CHIKV, isso revela a importância de identificar uma forma de combate eficiente contra esse vírus. Assim, explorar o potencial das diferentes técnicas para o desenvolvimento de vacinas se torna essencial.

Em relação a revisão das vacinas para CHIKV, a vacina de vírus atenuado apresenta os mesmos antígenos do patógeno original, assim indivíduos saudáveis desenvolvem respostas imunológicas semelhantes às induzidas pela infecção natural⁽²⁸⁾. Consequentemente, essas vacinas induzem respostas significativas e frequentemente conferem imunidade de longo prazo após uma ou duas doses⁽²⁹⁾.

Esse tipo de vacina possui algumas limitações, embora em menor número, a doença clínica pode ocorrer após a vacinação, mas os sintomas induzidos pela vacina são geralmente mais leves do que após a infecção natural⁽³⁰⁾. No entanto, esse tipo de vacina é frequentemente contraindicado em indivíduos com imunodeficiência ou durante a gravidez. Outro ponto importante é a possibilidade de o vírus atenuado reverter para uma forma capaz de causar a doença⁽³¹⁾.

Ao buscarmos estudos de Fases II e III com essa vacina em potencial não foram encontradas correspondências. Acreditamos que o aparecimento do SARS-CoV-2 no início de 2020 fez com que o projeto fosse adiado, pois a empresa ModernaTX, Inc. possivelmente redirecionou recursos para o desenvolvimento de uma vacina contra COVID-19. Desta forma, projetos que envolvem doenças negligenciadas como a febre Chikungunya perdem recursos técnicos e financeiros o que promove adiamento das pesquisas.

Diferentemente das vacinas com vírus atenuado, uma vacina baseada em VLP requer o uso de um adjuvante para proteção suficiente a longo prazo⁽³²⁾. Portanto, as vacinas baseadas em VLP são seguras e fortemente imunogênicas, contudo, pode ser necessário várias administrações com adjuvante para induzir imunidade completa⁽³³⁾. Assim sendo, embora outros estudos que investigam a eficácia de vacinas VLP sem

adjuvante possam sugerir que a dose única possa ser suficiente^(20,34) isso deve ser confirmado para VLPs de CHIKV recombinante em mais estudos clínicos.

Os principais objetivos de incorporar adjuvantes nas vacinas são de aumentar a imunogenicidade e reduzir o número de imunizações para se atingir título suficiente de anticorpos⁽³²⁾. Contudo, dependendo do que for usado como adjuvante pode aumentar a reatogenicidade e prejudicar o perfil de tolerabilidade da vacina⁽³⁵⁾.

A partir dos dados revelado para a VLP, os próximos estudos da VRC-CHKVLP059-00-VP devem identificar a segurança da vacina a longo prazo, uma vez que a análise durante a Fase II foi encerrada na semana 72. Outros fatores importantes a serem estudados são a eficácia e a correlação de proteção da vacina. Acredita-se que o aparecimento do SARS-CoV-2, no início de 2020, também possa ter interferido negativamente no andamento dos novos testes e Fase III, uma vez que os recursos foram direcionados ao controle da COVID-19.

Outra vacina promissora utiliza como vetor viral o vírus do sarampo. Dada a resposta de longa duração alcançada pela vacina contra o sarampo, as vacinas baseadas em vetores virais do sarampo, como a MV-CHICKV, podem ser consideradas adequadas para a imunização em massa protetora de longo prazo⁽³⁶⁾. Com base nisso, foi levantada a hipótese de que a imunidade por infecção prévia pelo vírus do sarampo ou vacinação pode interferir na eficácia protetora, sendo assim, esta é uma preocupação particular para este tipo de vacina⁽³⁷⁾. No entanto, ensaios clínicos em grande escala em humanos demonstraram um aumento na produção de anticorpos anti sarampo após revacinação de indivíduos previamente imunizados^(36,38).

Ao buscarmos estudos na plataforma ClinicalTrials.com, em dezembro de 2021, localizamos mais três estudos clínicos em Fase II envolvendo essa vacina (NCT03101111, NCT03635086 e NCT03807843). Isso revela que os pesquisadores buscam dados mais robustos que colaborem com o avanço da pesquisa clínica para a Fase III. Desta forma, a potencial vacina MV-CHIKV, apesar de demonstrar bons resultados nos estudos apresentados de Fase I e Fase II, necessita de mais dados para avançar para a Fase III dos estudos clínicos.

Uma consideração importante para as abordagens de vacinas são sua capacidade de fornecer proteção contra linhagens heterólogas. O CHIKV tem a capacidade de evoluir para novas variantes em um curto período ao entrar em uma população, como observado nas Américas⁽³⁹⁾. No entanto, o CHIKV ainda mantém uma alta porcentagem de compatibilidade de aminoácidos, mantendo de 95 a 99,9% nas proteínas

estruturais, o que implica uma diversidade limitada entre isolados de CHIKV⁽⁴⁰⁾.

Apesar dessas alterações na sequência gênica, estudos com camundongos e macacos revelam que as vacinas baseadas em uma linhagem específica podem fornecer proteção cruzada de longa duração contra diferentes cepas⁽⁴¹⁾. Desta forma, os resultados indicam que uma única vacina pode ser capaz de promover proteção contra diversas cepas de CHIKV.

Outro desafio importante para o desenvolvimento de vacinas consiste em estabelecer um correlato de proteção em relação a infecção por CHIKV. A falta de uma relação confiável de proteção se torna um grande obstáculo para o desenvolvimento das vacinas⁽⁴²⁾, pois se tornam mais dependentes de estudos caros e complexos de Fase III uma vez que esses estudos avaliam a eficácia vacinal.

Um fator que pode colaborar com o desenvolvimento e licenciamento das vacinas para CHIKV está relacionado a presença de anticorpos, sendo demonstrado a importância de anticorpos com capacidade de neutralização para o controle da infecção e reinfeção pelo CHIKV⁽⁴³⁻⁴⁴⁾. Outro ponto é que o nível de anticorpos neutralizantes apresentou, em modelos animais, correlação com a resistência ao desafio infeccioso⁽³³⁾.

Obter informações confiáveis sobre a relação de proteção imunológica se torna particularmente importante no uso de dados de animais, além de ensaios mais complexos em humanos, que geralmente são solicitados para aprovação das agências regulatórias como FDA e ANVISA.

Apesar da importância de investigar segurança e eficácia das vacinas o processo para coletar essas informações não é simples. A dificuldade está associada ao fato de o CHIKV apresentar uma epidemiologia altamente imprevisível, com movimentos rápidos e inesperados que afetam grandes populações para então serem seguidos por anos de relativo silêncio infeccioso⁽⁴⁵⁾. Além disso, muitas áreas afetadas nas regiões tropicais e subtropicais do mundo podem não ter um sistema sofisticado de notificação, diagnóstico ou vigilância da doença. Na maioria desses países, outras doenças como dengue e malária, que apresentam sintomas parecidos, também circulam no mesmo ambiente, o que pode levar a diagnósticos incorretos⁽⁴⁶⁾. Além disso, a notificação dos casos muitas vezes é baseada no diagnóstico clínico com a falta de confirmação sorológica.

A convergência desses fatores leva a uma avaliação imprecisa da incidência da doença dificultando o estudo de um ensaio clínico de eficácia, uma vez que este é baseado em dados de observação da doença.

Para permitir um resultado estatisticamente significativo, o tamanho da amostra do ensaio clínico

é determinado pelo número de casos detectados na população. Portanto, o planejamento e a condução de ensaios clínicos controlados para demonstrar a eficácia das vacinas anti-CHIKV são difíceis de se realizar.

Diante da necessidade de viabilizar novas pesquisas clínicas em vacinas, uma alternativa será a realização mais estudos epidemiológicos para determinar a interação dos vírus transmitidos pelo mosquito *Aedes*. Assim sendo, estudos epidemiológicos poderão contribuir auxiliando no planejamento de novos ensaios clínicos, bem como nas estratégias de vacinação das diferentes populações.

Ao longo dos anos, a imprevisível epidemiologia da doença influenciou diretamente no desenvolvimento de vacinas contra o CHIKV, que parecem ganhar ou perder força dependendo do surgimento ou desaparecimento dos surtos. É notado que a cada novo período de surto novas técnicas são empregadas, por outro lado, os esforços tendem a diminuir devido à imprevisibilidade da epidemiologia, dificuldade de demonstrar eficácia protetora e disponibilidade limitada de financiamento.

O desenvolvimento de uma vacina, desde a fase pré-clínica até o registro, requer um investimento médio crescente de aproximadamente 500 milhões de dólares, podendo ultrapassar até 900 milhões de dólares⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾, revelando ser necessário um comprometimento considerável de instituições privadas, instituições sem fins lucrativos e instituições públicas. Para atrair recursos necessários com o intuito de colocar uma vacina contra CHIKV em uso é necessário que o potencial comercial ou a necessidade pública sejam relevantes e associados a critérios de risco retorno adequados.

Considerando que a distribuição e o interesse pelo vírus ocorrem de forma desproporcional entre as nações desenvolvidas, emergentes e subdesenvolvidas, as indústrias podem ser incapazes de prever o retorno do investimento necessário e assim desestimular a pesquisa de novas vacinas. A identificação das populações alvo da vacinação é fundamental para descobrir os possíveis benefícios da vacina em termos de retorno do investimento. Devido ao seu padrão epidêmico e as baixas taxas de letalidade, é difícil identificar mercados atrativos para uma vacina contra CHIKV, o que desestimula o investimento do setor privado.

Entretanto, os fatores de imprevisibilidade que impulsionam o surgimento e a disseminação da febre Chikungunya podem influenciar no aparecimento de grandes surtos ou que as regiões geográficas da doença mudem, assim um novo potencial de mercado pode nascer. Para os mercados mais conhecidos, a disponibilidade de uma vacina contra Chikungunya seria uma ferramenta útil para proteger as economias locais das áreas endêmicas, evitando assim que parte a população fique incapacitada por um longo período.

Além disso, também pode existir potencial de mercado entre os viajantes de países que não possuem casos registrados da doença. Por fim, as necessidades governamentais também podem impulsionar o desenvolvimento de vacinas, portanto, na ausência de demanda para o setor privado os governos podem financiar o avanço clínico.

Conforme dados encontrados na literatura, a pesquisa com vacinas contra o CHIKV tem progredido lentamente e uma série de possíveis vacinas estão sendo disponíveis para serem testadas em humanos. No entanto, problemas técnicos e restrições financeiras podem representar possíveis obstáculos para o desenvolvimento e licenciamento de vacinas seguras e eficazes.

Conclusão

Nos últimos anos um progresso considerável vem sendo alcançado na pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra CHIKV. Abordagens variadas produziram possibilidades promissoras, sendo que algumas entraram na Fase I e Fase II dos testes clínicos. No entanto, desafios relevantes como menores interesses econômicos por essa vacina ainda permanecem.

Contribuição dos autores: Os autores declaram que tiveram participação igualitária no trabalho.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Halstead SB. Travelling arboviruses: a historical perspective. *Travel Med Infect Dis*. 2019; 1:101471.
2. Ferreira AG, Fairlie S, Moreira LA. Insect vectors endosymbionts as solutions against diseases. *Curr Opin Insect Sci*. 2020; 40:56-61.
3. Martens P. How will climate change affect human health? the question poses a huge challenge to scientists. yet the consequences of global warming of public health remain largely unexplored. *Am Sci*. 1999; 87(6):534-41.
4. Tatem AJ, Rogers DJ, Hay SI. Global transport networks and infectious disease spread. *Adv Parasitol*. 2006; 62:293-343.
5. Cunha MS, Costa PAG, Correa IA, de Souza MRM, Calil PT, da Silva GPD, et al. Chikungunya virus: an emergent arbovirus to the south American continent and a continuous threat to the world. *Front Microbiol*. 2020; 11:1297.
6. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzon SF, Hurtado-Zapata JS. Prevalence of post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68:1849-58.
7. Thiberville SD, Boisson V, Gaudart J, Simon F, Flahault A, de Lamballerie X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2004.
8. Roosenhoff R, Anfasa F, Martina B. The pathogenesis of chronic chikungunya: evolving concepts. *Fut Virol*. 2015; 11(1):61-77.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica. Febre de chikungunya: manejo clínico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015. 28p.

10. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol*. 2014; 88(20):11644-7.
11. Teich V, Arinelli R, Fahham L. Aedes aegypti and society: the economic burden of arboviruses in Brazil. *J Bras Econ Saúde* 2017; 9(3):267-76.
12. Puntasecca CJ, King CH, LaBeaud AD. Measuring the global burden of chikungunya and Zika viruses: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(3):e0009055.
13. Harrison VR, Binn LN, Randall R. Comparative immunogenicities of chikungunya vaccines prepared in avian and mammalian tissues. *Am J Trop Med Hyg*. 1967; 16(6):786-91.
14. Goo L, Dowd KA, Lin TY, Mascola JR, Graham BS, Ledgerwood JE, et al. A virus-like particle vaccine elicits broad neutralizing antibody responses in humans to all chikungunya virus genotypes. *J Infect Dis*. 2016; 214(10):1487-91.
15. Powers AM. Vaccine and therapeutic options to control chikungunya virus. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 31(1):e00104-16.
16. Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2012; 11(9):1087-101.
17. Mao HH, Chao S. Advances in vaccines. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2020; 171:155-88.
18. Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihsel O, Fritzer A, Bézay N, Klingler A, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(10):1193-203.
19. Shaw C, Panther L, August A, Zaks T, Smolenov I, Bart S, Watson M. Safety and immunogenicity of a mRNA-based chikungunya vaccine in a phase 1 dose-ranging trial. *Int J Infect Dis*. 2019; 79(S1):17.
20. Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, Saunders JG, Sitar S, Plummer SH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2014; 384(9959):2046-52.
21. Chen GL, Coates EE, Plummer SH, Carter CA, Berkowitz N, Conan-Cibotti M, et al. Effect of a chikungunya virus-like particle vaccine on safety and tolerability outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323(14):1369-77.
22. Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, Müllner M, Putnak RJ, Thomas SJ, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):519-27.
23. Reisinger EC, Tschisnarov R, Beubler E, Wiedermann U, Firbas C, Loebermann M, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the measles-vectored chikungunya virus vaccine MV-CHIK: a double-blind, randomised, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2019; 392(10165):2718-27.
24. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Study to assess the safety and immunogenicity of a chikungunya virus vaccine candidate (VLA1553) in healthy volunteers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03382964. August 29, 2019 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2019. [citado 2021 Dec 20]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382964>
25. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Chikungunya virus vaccine trial in healthy adults. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01489358. July 25, 2016 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2016. [citado 2021 Dec 20]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489358>
26. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Trial for safety and immunogenicity of a chikungunya vaccine, VRC-CHKVLP059-00-VP, in healthy adults. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02562482. October 22, 2020. [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2020. [citado 2021 Dec 20]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02562482>
27. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Phase II study to evaluate safety and immunogenicity of a chikungunya vaccine (MV-CHIK-202). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02861586. October 22, 2021. [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2021. [citado 2021 Dec 20]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02861586>
28. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. 1748p.
29. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. 2011;12(6):509-17.
30. Fuenmayor J, Gódia F, Cervera L. Production of virus-like particles for vaccines. *N Biotechnol*. 2017; 39(Pt B):174-80.
31. Minor PD. Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology*. 2015; 479-480:379-92.
32. Cimica V, Galarza JM. Adjuvant formulations for virus-like particle (VLP) based vaccines. *Clin Immunol*. 2017; 183:99-108.
33. Akahata W, Yang ZY, Andersen H, Sun S, Holdaway HA, Kong WP, et al. A virus-like particle vaccine for epidemic chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. *Nature Med*. 2010; 16(3):334-9.
34. Metz SW, Gardner J, Geertsema C, Le TT, Goh L, Vlak JM, et al. Effective chikungunya virus-like particle vaccine produced in insect cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2124.
35. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol*. 2004; 82(5):488-96.
36. Wong-Chew RM, Beeler JA, Audet S, Santos JI. Cellular and humoral immune responses to measles in immune adults re-immunized with measles vaccine. *J Med Virol*. 2003; 70(2):276-80.
37. Mühlebach MD. Vaccine platform recombinant measles virus. *Virus Genes*. 2017; 53(5):733-40.
38. Rager-Zisman B, Bazarsky E, Skibin A, Chamney S, Belmaker I, Shai I, et al. The effect of measles-mumps-rubella (MMR) immunization on the immune responses of previously immunized primary school children. *Vaccine*. 2003; 21(19-20):2580-8.
39. Sahadeo NSD, Allicock OM, De Salazar PM, Auguste AJ, Widen S, Olowokure B, et al. Understanding the evolution and spread of chikungunya virus in the Americas using complete genome sequences. *Virus Evol*. 2017; 3(1):vex010.
40. Stapleford KA, Moratorio G, Henningsson R, Chen R, Matheus S, Enfissi A, et al. Whole-genome sequencing analysis from the chikungunya virus caribbean outbreak reveals novel evolutionary genomic elements. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004402.
41. Langsjoen RM, Haller SL, Roy CJ, Vinet-Oliphant H, Bergren NA, Erasmus JH, et al. Chikungunya virus strains show lineage-specific variations in virulence and cross-protective ability in murine and nonhuman primate models. *mBio*. 2018; 9(2):e02449-17.
42. Bhatt K, Verma S, Ellner JJ, Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015; 22(3):258-66.
43. Kam YW, Lum FM, Teo TH, Lee WW, Simarmata D, Harjanto S, et al. Early neutralizing IgG response to Chikungunya virus in infected patients targets a dominant linear epitope on the E2 glycoprotein. *EMBO Mol Med*. 2012; 4(4):330-43.
44. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C, Gangneux N, Bagot S, et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis*. 2009; 200(4):516-23.
45. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis*. 2017; 58:69-76.

46. Alvarado LI, Lorenzi OD, Torres-Velásquez BC, Sharp TM, Vargas L, Muñoz-Jordán JL, et al. Distinguishing patients with laboratory-confirmed chikungunya from dengue and other acute febrile illnesses, Puerto Rico, 2012-2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(7):e0007562.
47. Andre FE. How the research-based industry approaches vaccine development and establishes priorities. *Dev Biol (Basel)*. 2002; 110:25–9.

48. Pronker ES, Weenen TC, Commandeur H, Claassen EH, Osterhaus AD. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS One*. 2013; 8(3):e57755.

Trabalho recebido: 28/09/2021

Trabalho aprovado: 21/03/2022

Trabalho publicado: 21/03/2022

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)