brazilian medical students journal

REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.53843/bms.v7i10.214

VACINA CONTRA A ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA

Ana Carolina Mello Fontoura de Souza[1], ORCID ID 0000-0003-2324-1301; Julia Henneberg Hessman[1], ORCID ID 0000-0002-9310-4508; Vitoria Scheffel Dias[1], ORCID ID 0000-0002-4494-7074; Iriane Eger[2], ORCID ID 0000-0003-1319-7036

FILIAÇÃO

(1) Universidade Estadual de Ponta Grossa, Discente de Medicina

(2) Universidade Estadual de Ponta Grossa, Docente do Departamento de Biologia Geral - DEBIO

AUTOR CORRESPONDENTE

Ana Carolina Mello Fontoura de Souza; acmfs00@gmail.com; Av. Ernani Batista Rosas, 3131 - Jardim Carvalho, Ponta Grossa, PR, 84015-900. Bloco 25B Apartamento 37; Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Medicina.

MENSAGENS-CHAVE

A esquistossomose é uma doença negligenciada, cujo tratamento ainda é ineficaz para o controle da parasitose;

Existem diversas vacinas em desenvolvimento contra a doença;

As vacinas implicarão em melhor controle da esquistossomose como alternativa ao tratamento medicamentoso disponível;

O trabalho também traz atenção ao tema, já que ainda há pouco interesse da sociedade e da indústria farmacêutica nessas vacinas.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esquistossomose é uma doença parasitária negligenciada, crônica e gradualmente debilitante, que mata 200 mil pessoas anualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde. As estratégias atuais de controle da esquistossomose são ineficazes e há, portanto, necessidade de desenvolvimento de uma vacina contra a doença. **OBJETIVO:** Apresentar as principais pesquisas sobre o desenvolvimento de vacinas contra a esquistossomose. **METODOLOGIA:** Revisão narrativa de literatura realizada em outubro de 2020, com a seleção de artigos a partir de 2012 nas bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando os descritores "*schistosomiasis*" e "*vaccine*". Foi consultada, também, a plataforma *Clinical Trials*. Foram incluídos artigos sobre vacinas contra *Schistosoma mansoni* e excluídos artigos referentes exclusivamente a outras espécies e outras formas de tratamento ou prevenção. **RESULTADOS:** Foram selecionados 26 artigos, os quais apontam que há apenas duas vacinas em testes clínicos, a Sm14 e a Sm-TSP2. A Sm14 (Brasil), com fase II concluída, apresentou 50-68% de proteção contra a esquistossomose. A Sm-TSP2 (EUA), ainda em fase I, apresentou proteção de 65-69%. Além destas, alguns candidatos vacinais ainda estão na fase pré-clínica, como a Sm-p80 (EUA), a SmCB (Canadá), a SmCyp (Brasil) e vacinas quiméricas (Irã) que combinam antígenos através da imuno informática. Há também propostas de fabricação de vacinas que usam nanotecnologia e nanobastões de ouro na produção de adjuvantes. **DISCUSSÃO:** Ainda há muitos desafios para o desenvolvimento dessas vacinas, como a dificuldade de isolar os genes do parasita, a diferença de resposta imune entre os testes em animais e humanos, o movimento antivacina e o desinteresse de grandes indústrias farmacêuticas. **CONCLUSÃO:** Há duas pesquisas em fase de ensaios clínicos atualmente, a Sm14 e a Sm-TSP2, além de várias outras em fase pré-clínica. Apesar de mais estudos serem necessários, essa estratégia de imunização poderia ser responsável pelo controle da doença no futuro, problemática evidenciada neste trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: *Esquistossomose; Imunização; Doenças negligenciadas; Prevenção de doenças.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Schistosomiasis is a neglected, chronic and gradually debilitating parasitic disease that kills 200,000 people annually, according to the World Health Organization. Current strategies to control schistosomiasis are ineffective, and there is therefore a need to develop a vaccine against the disease. **OBJECTIVE:** Show the main researches about vaccines development against schistosomiasis. **METHODOLOGY:** Narrative literature review conducted in October 2020, with selection of articles from 2012 in the Pubmed and Scielo databases, using "schistosomiasis" and "vaccine" as descriptors. The Clinical Trials platform was also consulted. Articles on vaccines against *Schistosoma mansoni* were included and articles referring exclusively to other species and other forms of treatment or prevention were excluded. **RESULTS:** 26 articles were selected, with only two vaccines in human trials, Sm14 and Sm-TSP2. Sm14 (Brazil), with phase II completed, showed 50-68% protection against schistosomiasis. There is also Sm-TSP2 (USA), which showed protection of 65-69% in a phase I clinical trial. Besides these, some studies are still in the pre-clinical phase, such as Sm-p80 (USA), SmCB (Canada), SmCyp (Brazil), and chimeric vaccines (Iran) that combine antigens through immuno-informatics. There are also proposals for vaccine manufacturing that use nanotechnology and gold nano-bastons in the production of adjuvants. **DISCUSSION:** There are still many challenges to the development of these vaccines, such as the difficulty of mimicking the parasite genes, the difference in immune response between animal and human tests, the anti vaccine movement, and the lack of interest from large pharmaceutical industries. **CONCLUSION:** There are two researchers currently in clinical trials phase, Sm14 and Sm-TSP2, besides several others in pre-clinical phase. Although more studies are needed, this immunization approach could control the disease in the future, a problem evidenced in this work.

KEYWORDS*: Schistosomiasis; Immunization; Neglected Diseases; Disease Prevention.*

INTRODUÇÃO

Causada pelo *Schistosoma mansoni*, parasito trematódeo, a esquistossomose é uma parasitose cujo verme adulto se aloja nos vasos mesentéricos, onde inicia a oviposição[1]. Alguns dos ovos são expelidos pelo organismo junto com as fezes, a partir de onde promovem a perpetuação do ciclo vital do parasita, enquanto os ovos não eliminados produzem pequenos granulomas e nódulos cicatriciais nos órgãos onde se depositam[1]. Dos ovos expelidos que alcançam o meio aquático, eclodem as larvas em seu estágio de miracídio, que infectam o hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria*. A infecção humana é adquirida através do contato com água contaminada com cercárias, a forma larval infectante liberada pelo caramujo, dando continuidade ao ciclo, que inclui passagem pelo pulmão e fígado[2].

A esquistossomose normalmente se apresenta como uma doença crônica e gradualmente debilitante, que pode levar a inúmeros problemas de saúde, entre eles deficiências crônicas, alterações cognitivas, anemia crônica, dor abdominal e diarreia[2]. O diagnóstico constitui-se de métodos imunológicos e visualização dos ovos nas fezes, realizados por método direto, método de Hoffman, Pons e Janer, ou biópsia da mucosa retal[1]. Vale ressaltar que esse trabalho será focado no *Schistosoma mansoni*, principal causador da doença na América do Sul. Entretanto, há outras formas causadas por espécies diferentes, como o *Schistosoma japonicum* e o *Schistosoma haematobium*[2].

Sem excluir nenhum agente etiológico citado acima, a esquistossomose é classificada como uma doença parasitária negligenciada, presente principalmente nos países subdesenvolvidos e que mata, por ano, 200 mil pessoas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)[3]. Ela é considerada a segunda doença tropical negligenciada mais prevalente em humanos, após a malária. Estima-se que 800 milhões de pessoas estejam em risco e 200 milhões infectadas, sendo que nas Américas, aproximadamente 7,1 milhões de indivíduos estão infectados pelo *S. mansoni* e, destes, 95% encontram-se no Brasil[4]. Além de ser extremamente prevalente no mundo e possuir diversas áreas endêmicas, a esquistossomose também afeta diretamente a qualidade de vida e a capacidade laboral dos infectados. O DALY (anos de vida ajustados por incapacidade), que representa o número de anos de vida saudável perdidos, varia, na esquistossomose, de 3,3 milhões até 36 milhões mundialmente[5,6].

A única estratégia medicamentosa de controle atual da esquistossomose, desde 1970, é o tratamento em massa dos infectados com praziquantel, não totalmente eficaz, pois não confere proteção a longo prazo, gerando o risco de reinfecção e resistência ao fármaco. Além disso, o fármaco age somente em vermes adultos, não atingindo o esquistossômulo, a forma jovem do parasita, logo após a penetração da cercária[2,7,8,9].

O desenvolvimento de uma vacina contra a esquistossomose, considerada uma vacina anti pobreza, devido à incidência da

doença em países subdesenvolvidos e à profilaxia associada à medidas de higiene pessoal e saneamento básico, apresenta-se, portanto, como uma forma potencial de controle da doença, podendo gerar imunidade duradoura a nível populacional, promovendo saúde globalizada e avanço econômico[8,10,11]. Dessa forma, o presente trabalho busca responder à questão: "Quais vacinas contra a esquistossomose estão em desenvolvimento no atual momento?". Além disso, responder às perguntas extras: qual fase de desenvolvimento se encontra cada uma, suas características e quais os principais resultados encontrados nas pesquisas.

MÉTODOS

Revisão narrativa de literatura realizada em outubro de 2020, com a seleção de artigos a partir de 2012 nas bases de dados Pubmed e Scielo, utilizando os descritores "*schistosomiasis* AND *vaccine*". Foi consultada, também, a plataforma *Clinical Trials* (https://clinicaltrials.gov/ct2/home) para detalhamento de pesquisas que ainda não foram totalmente concluídas e atualização sobre o estágio atual de cada uma. As plataformas citadas foram selecionadas devido à amplitude de dados que contemplam.

Foram escolhidos, ao total, 26 artigos, sendo usados como critérios de inclusão, através da leitura do resumo dos trabalhos: (1) linguagem, sendo estes em português ou inglês; (2) artigos publicados há menos de 10 anos; (3) trabalhos sobre vacinas contra *S. mansoni,* priorizando aqueles que descreviam resultados de pesquisas clínicas ou pré-clínicas. Os critérios de exclusão foram: (1) estudos sobre vacinas para outras espécies causadoras de esquistossomose que não o *S. mansoni* e (2) artigos relacionados a outras formas de tratamento da doença, como o Praziquantel ou outros medicamentos.

Durante a busca na plataforma *Clinical Trials* houve casos em que, para vacinas similares, desenvolvidas a partir do mesmo antígeno, foram encontrados mais de um centro de pesquisa desenvolvedor. Tendo em vista isso, foram priorizadas aquelas que já estavam em fase de ensaio clínico e, portanto, com maior chance de estarem disponíveis para uso e comercialização em um futuro próximo. Para os imunizantes que estavam ainda em fase pré-clínica, foram escolhidos os centros de estudo em estágio mais avançado de pesquisa.

RESULTADOS

Foram selecionados 26 artigos, os quais apontam que há apenas duas vacinas em testes clínicos, a Sm14 e a Sm-TSP2 (Quadro 1). Em 1990, o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), em parceria com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (UNDP), Banco Mundial e a OMS gerou uma lista de seis possíveis antígenos que poderiam ser usados na criação de uma vacina contra a esquistossomose[12]. Dentre elas, destacou-se a vacina contra o *S. mansoni* produzida a partir do antígeno Sm14, uma pequena proteína de ligação a ácidos graxos (FABP) e que consiste de 133 aminoácidos e peso molecular de 14,8 kDa. A Sm14 é localizada no tegumento e intestino do parasita, sendo responsável pela manutenção vital do metabolismo lipídico deste e estando presente em todos os estágios do ciclo de vida do trematódeo[13]. O antígeno foi isolado e purificado a partir da *Pichia pastoris* e da *Escherichia coli*[4].

A vacina produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro (Brasil), com o antígeno Sm14, é a única desenvolvida em país endêmico a alcançar a fase de ensaios clínicos e utiliza em sua fórmula o adjuvante lipídico GLA-SE (*glucopyranosyl lipid adjuvant stable emulsion*), criado em um laboratório parceiro nos Estados Unidos[4,12]. Os testes com a vacina finalizaram a fase I em 2013 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01154049), na qual foi demonstrado que ela estimula a formação de anticorpos IgG1 e IgG3, além de resposta via Th1, a mais importante no combate ao parasito, tendo eficácia de 50-68%[4,13]. A fase IIa de estudos, concluída em 2017 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03041766), foi aplicada em adultos de uma região endêmica no Senegal, enquanto que a fase IIb, concluída em 2019, foi realizada na mesma localidade, porém em escolares de 7 a 11 anos de idade[14] (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03799510).

A formulação vacinal foi administrada via intramuscular em três doses e provada como sendo segura e imunogênica, sem grandes efeitos adversos[14]. Como essa vacina não apresentou resposta mediada por IgE, ela se apresenta também como fator protetor contra reações anafiláticas[12]. Além disso, desde o começo de seu desenvolvimento, a vacina da Fiocruz foi projetada para ser eficaz e de baixo custo. Para isso, foram também implementadas inovações para que fossem escolhidos componentes sem propriedade intelectual, de forma que a vacina se tornou um produto estável e barato, com produção possível em larga escala[4,14].

Além da Sm-14, outra vacina que também está em fase clínica experimental é a Sm-TSP2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03110757), uma proteína transmembrana pertencente às tetraspaninas do tipo II, presente na superfície do tegumento do verme adulto, ovos, miracídio, cercária e esquistossômulo de *S. mansoni*[3,15,16,17]. O "knockdown" de tetraspanina nos esquistossômulos induziu a vacuolização e o adelgaçamento do tegumento, sugerindo um papel vital desta proteína na manutenção da integridade tegumentar e, consequentemente na sobrevivência do parasito[18]. A proteína Sm-TSP2 recombinante foi fortemente reconhecida pelo soro de indivíduos de áreas endêmicas do Brasil, já recuperados ou naturalmente resistentes[13]. O protocolo de imunização em humanos induziu a produção de IgG1, IgG2 e IgG3 e com eficácia de 65-69% em testes de fase I, concluídos em 2019[9,13,15]. Ela também pode ser conjugada com a proteína Sm-TSP1 ou Sm-TSP29 para alcançar melhores resultados[9,13]. Essa vacina foi desenvolvida pelo

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (EUA) e testada na cidade de Americaninhas (Minas Gerais, Brasil).

Existem, ainda, vacinas em fase pré-clínica, dentre as quais se encontra a Sm-p80 (*Texas Tech University*, EUA). Para esta vacina, havia a projeção de que em 2019 se iniciasse a fase I de ensaio clínico[16]. O antígeno é uma cisteína protease cálcio dependente, detectada no epitélio sincicial do tegumento e musculatura adjacente, associada à síntese, renovação, reciclagem de membrana e ligada à evasão imune, sendo um antígeno de membrana imunodominante[9,13,19]. Essa vacina conseguiu eliminar a maioria das fêmeas e, consequentemente, reduzir a quantidade de ovos eliminados nas fezes, assim como ovos retidos no fígado e intestino dos babuínos em que foi testada. Além disso, o imunizante afetou a capacidade de desenvolvimento dos miracídios nos ovos e a expulsão de ovos nas fezes. Nos babuínos, ela conseguiu reduzir a carga de vermes em 60% e nos camundongos, 70%, além de redução dos ovos de fígado e intestino de ambos em 100%[13]. Após os testes, foram detectados IgG1, IgG2 e IgM[13].

Quadro 1 – Descrição dos resultados de vacinas produzidas com antígenos provenientes de *S. mansoni*.

Antígeno	Localização	Estágio	Identidade	Efeito da vacina em animais	Efeito da vacina em humanos	Referências
Sm14	Em todo o parasita, incluindo tubérculos na superfície dorsal do macho adulto e camadas musculares	Fase I, IIa e IIb concluídas	Proteína de ligação de ácidos graxos recombinante (FABP) Sm14	Proteção de 66% e 89% contra as cercárias de *S.mansoni* em camundongos e coelhos, respectivamente.	Resposta Th1, formação de IgG1 e IgG3, sem formação de IgE. Eficácia de 50-68%	4, 12, 13, 14
SmTSP-2	Tegumento do verme adulto, ovos, miracídio, cercaria e esquistossômulo	Fase I concluída	Tetraspanina tipo II	Redução em camundongos, de 57 e 64% dos parasitas e ovos hepáticos, respectivamente	Resposta IgG1, IgG2, IgG3. Eficácia de 65-69%	3, 9, 13,15,16,17
Sm-p80	Epitélio sincicial do tegumento e musculatura adjacente	Fase pré-clínica	Cisteína protease cálcio dependente	Resposta IgG1, IgG2 e IgM. Redução da carga de vermes em babuínos e camundongos em 60% e 70% respectivamente. Eliminação de 100% dos ovos.	NA	9,13,16,18

SmCB	Protease lisossômica presente nos vermes adultos e miracídios	Fase pré-clínica	Catepsina B	Resposta IgG1 e IgG2, citocinas Th1 e Th2. Redução de 62 r 56%, respectivamente dos ovos em fígado e intestinos de camundongos.	NA	3,19,20
SmCyp	Tegumento, camada muscular e epitélio intestinal	Fase pré-clínica	Ciclofilina A	Modulação de áreas de granuloma, redução de carga parasitária e formação de anticorpos IgG1 e IgG2.	NA	11
Vacina quimérica	Em todo o parasita adulto e esquistossômulos.	Testada apenas por imunoinfor-mática	Sm14, Sm21.7, Sm23, Sm29, Smp80, Sm-CB e Sm-TSP2	NA	NA	3
SmRho oral em nanopartículas	Presente principalmente nos ovos	Fase pré-clínica	Rho1-GTPase	Em camundongos, redução de 38% em áreas de granulomas e 48% de proteção contra infecção por *S. mansoni.*	NA	25

*NA: não se aplica. OBS.: nessa tabela foram descritos apenas os antígenos provenientes de *S. mansoni*. Fonte: Própria.

A vacina SmCB, da *McGill University* (Montreal, Canadá), por sua vez, é formada pela catepsina B, encontrada no verme adulto e no miracídio, desempenhando papel importante na digestão de macromoléculas sanguíneas, o que faz com que sua ausência suprima o crescimento parasitário[3,20]. Esse imunizante conseguiu reduzir significativamente a taxa média da carga parasitária nos hospedeiros em 60%, com redução de 62% do número de ovos retidos no fígado e 56% no intestino. Nos camundongos, ela induziu resposta via IgG1 e IgG2, além de citocinas do tipo Th1 e algumas de Th2, como a interleucina 4 e 5[3,21].

Há também a Sm28GST, uma glutationa S-transferase expressa no tegumento de *S. mansoni*, tanto nos esquistossômulos quanto na forma adulta, responsável pelo metabolismo do parasita e com papel na modulação imune do hospedeiro. No entanto, o antígeno Sh28GST, presente apenas em *S. haematobium* têm sido mais pesquisado, pois, por apresentar reatividade cruzada protege contra os demais esquistossomos humanos[9,13,15,16]. Logo, as pesquisas e estatísticas encontradas acerca dessa vacina não serão detalhadas, por serem baseadas no *S. haematobium*.

Foi identificado ainda, por De Melo et al. (2019), um novo antígeno que poderia ser usado na produção de uma vacina contra a esquistossomose, a Ciclofilina A, que é o alvo de ação da ciclosporina A, fármaco com ação esquistossomicida. A SmCyp, desenvolvida pela Fiocruz (Rio de Janeiro, Brasil)

ainda não foi testada em humanos, mas em alguns camundongos ela não gerou IgE e induziu modulação de áreas de granuloma, diminuição da carga parasitária e formação de anticorpos específicos[11].

No estudo conduzido por Rahmani et al. (2019), uma vacina quimérica foi desenvolvida por imuno informática, com os antígenos Sm14, Sm21.7, Sm23, Sm29, Smp80, Sm-CB e Sm-TSP2. A Sm29 é uma proteína presente no tegumento de vermes adultos e também dos esquistossômulos, enquanto que a Sm21.7 é conhecida como uma proteína semelhante ao alérgeno do tegumento (SmTAL), que direciona a resposta de IgE e IgG4 em indivíduos infectados. Já a Sm23 é uma proteína integral de membrana, expressa no tegumento por todos os estágios evolutivos do parasita[3].

No contexto da esquistossomose, a nanotecnologia tem sido aplicada para o desenvolvimento de fármacos que atuem mais diretamente no parasita, assim como para o desenvolvimento de vacinas. A nanotecnologia permite um avanço na estabilidade antigênica e na imunogenicidade, com liberação lenta e direta no sítio alvo[22]. A nanotecnologia aparece, principalmente, como ferramenta para atingir maior eficácia, com destaque para a forma de adjuvantes, que podem ser dissolvidos, encapsulados, adsorvidos ou ligados ao polímero[22]. Os nanobastões de ouro também são considerados como potenciais carreadores de vacina contra a esquistossomose[23]. No contexto da nanotecnologia, foram publicadas várias pesquisas, entre elas as organizadas por Mbanefo et al. (2015), Fuaad et al. (2015) e Oliveira et al. (2012), que obtiveram respostas imunes baseadas nos antígenos SjGST (do *Schistosoma japonicum)*, catepsina D e Rho1-GTPase respectivamente, sendo a última focada no desenvolvimento de vacina oral contra o *S. mansoni*[24,25,26].

DISCUSSÃO

De todas as vacinas analisadas, apenas duas encontram-se em estágio clínico, sendo a mais avançada a Sm14, produzida pela Fiocruz no Brasil. Entretanto, existem diversas pesquisas pelo mundo ainda em estágio pré-clínico e alguns antígenos sendo testados em mais de um centro de pesquisa. Nesses casos, o estudo selecionado para descrever o antígeno foi aquele com dados mais avançados ou publicações mais recentes. As eficácias também variaram entre si e algumas vacinas apresentaram mais de um antígeno combinado. Com isso, torna-se importante destacar que há uma ampla variedade de estudos promissores que, no futuro, podem conduzir a diversas vacinas, podendo estas serem adaptadas e aplicadas conforme a necessidade e particularidade de cada localidade mundialmente. Como exemplo, pode-se citar a Sm-TSP2, já que este antígeno recombinante foi fortemente reconhecido pelo soro de indivíduos recuperados e resistentes no Brasil[13], podendo ser voltada para o uso nesse contexto. Com relação ao custo, a vacina produzida pela Fiocruz destaca-se como um imunizante que desde o início da sua produção teve como foco apresentar o menor custo possível, o que contribui para a aplicação em massa, principalmente em países com menos recursos, onde muitas vezes a esquistossomose é mais prevalente e endêmica[4,14].

O estudo conduzido por Collyer et al. (2019) analisou a relação custo-eficácia de uma série de programas de vacinação em comparação ao tratamento medicamentoso em massa de infectados e os resultados obtidos são altamente dependentes do cenário de transmissão, duração da vacina, porcentagem de proteção e custo, entretanto as vacinas de preço suficientemente baixo poderiam ser mais econômicas do que medicamentos tradicionais e conduzir a uma maior redução da morbidade em escala de tempo mais curta, além de aumentar a chance de interrupção da transmissão da doença, que é a meta epidemiológica a longo prazo. Estudos também apontam que, se a vacina se concretizar, a transmissão da esquistossomose pode ser interrompida em até 18 anos[11].

Apesar de todas as pesquisas promissoras nesse campo, ainda se encontram muitos desafios para a progressão do desenvolvimento dessas vacinas, seja pela dificuldade de encontrar genes do parasita que possam ser úteis para a vacinologia reversa ou mesmo pela divergência de resposta imune observada nos modelos animais usados nas primeiras fases de ensaios, que é diferente da possível resposta em humanos[27].

Também é válido ressaltar que, por ser uma doença negligenciada e que afeta países em desenvolvimento, há pouco interesse de grandes indústrias farmacêuticas, o que dificulta o acesso aos adjuvantes[27]. Essa indústria tem focado atualmente em doenças infecciosas pediátricas, de etiologias virais e que possuem ameaça pandêmica, deixando de lado o campo da pesquisa voltada à esquistossomose[10]. Neste contexto, vacinas produzidas e desenvolvidas nos próprios países em que a doença é endêmica, como a vacina produzida no Brasil, tornam-se boas alternativas de controle à doença.

Entretanto, a falta de investimentos robustos para o desenvolvimento de vacinas para doenças negligenciadas e o crescente movimento antivacina, majoritariamente em países populosos de baixa e média renda, são obstáculos a serem superados[10]. Ademais, somente o desenvolvimento de uma forma de imunização não erradicaria a doença, são necessárias medidas que envolvam o tratamento medicamentoso, incluindo programas de tratamento em massa, educação em saúde, saneamento básico, higiene pessoal e medidas de controle do parasita e seu hospedeiro intermediário[7,10,17].

Este estudo, apresentou como limitação encontrar informações atualizadas sobre os estudos em estágio pré-clínico, já que estes, por não estarem na plataforma *Clinical Trials*, nem sempre possuíam artigos recentes sobre o desenvolvimento de seus imunizantes, estando o trabalho muitas vezes limitado a utilizar informações anteriores a mais de dois anos, o que

também evidencia a lentidão das pesquisas nessa área. Vale ressaltar, também, que apesar deste estudo ter apresentado os valores de eficácia para cada vacina, estes não devem ser comparados entre si sem considerar outras variáveis, já que os animais usados em testes podem variar, bem como as amostras populacionais selecionadas para os ensaios clínicos. Outra limitação foi a divergência das eficácias e propriedades dos experimentos, devido à constante atualização dos estágios de pesquisa. Entretanto, o presente estudo buscou sempre apontar os dados mais recentes.

CONCLUSÃO

Existem, atualmente, duas pesquisas em fase de ensaios clínicos para a vacinação contra esquistossomose mansônica, a Sm14 e Sm-TSP2, ambas com bons resultados de eficácia, de 50-68% e 65-69%, respectivamente, sendo as mais destacadas no presente estudo. Além disso, há outras vacinas em desenvolvimento, porém ainda em fase pré-clínica, evidenciando a grande diversidade e potenciais de produção de diferentes vacinas, que poderão ser adaptadas ao contexto de cada região. A presente revisão não é apenas uma descrição dos dados encontrados, mas também uma forma de chamar a atenção de pesquisadores, acadêmicos, gestores públicos e comunidade para a temática, que envolve uma doença negligenciada e uma vacina considerada anti pobreza. O imunizante se torna importante ao poder alterar o cenário epidemiológico de países subdesenvolvidos, como maneira de controlar a esquistossomose, promovendo melhor qualidade de vida, saúde globalizada e avanço econômico.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse presente no estudo.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram que não houve fontes de financiamento.

REFERÊNCIAS

1. Nogueira LS, Anjos CP, Nogueira RF, Nogueira YNV, Prado RMS. Esquistossomose: uma revisão bibliográfica. Anais da Mostra Científica da Farmácia. 2017; 4 (2). Disponível em: http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/1994
2. LoVerde PT. Schistosomiasis. Digenetic Trematodes. 2019 Jul; 1154: 45-70. DOI: 10.1007/978-3-030-18616-6_3
3. Rahmani A, Baee M, Rostamtabar M, et al. Development of a conserved chimeric vaccine based on helper T-cell and CTL epitopes for induction of strong immune response against Schistosoma mansoni using immunoinformatics approaches. International Journal of Biological Macromolecules. 2019 August; 141:125-136. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.259
4. Tendler M, Almeida M, Simpson A. Development of the Brazilian Anti Schistosomiasis Vaccine Based on the Recombinant Fatty Acid Binding Protein Sm14 Plus GLA-SE Adjuvant. Frontiers in Immunology. 2015 May; 6:218. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00218
5. Molehin AJ, Rojo JU, Siddiqui SZ, et al. Development of a Schistomiasis Vaccine. Expert Rev Vaccines. 2016 Jan; 15 (5): 619-627. DOI: 10.1586/14760584.2016.1131127
6. Rofatto HK, Leite LCC, Tararam CA, et al. Antígenos vacinais contra esquistossomose mansônica: passado e presente. Revista da Biologia. 2011 Jul; 6:54-59. DOI: 10.7594/revbio
7. Sotillo J, Doolan D, Loukas A. Recent advances in proteomic applications for schistosomiasis research: potential clinical impact. Expert Reviews in Proteomics. 2016 Dec; 14:171-183. DOI: 10.1080/14789450.2017.1271327
8. Collyer BS, Turner HC, Hollingsworth TD, Kelling MJ. Vaccination or mass drug administration against schistosomiasis: a hypothetical cost-effectiveness modelling comparison. Parasites and Vectors. 2019 Oct; 12:499. DOI: 10.1186/s13071-019-3749-4
9. Molehin AJ. Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials. J Biomed Sci. 2020 Jan; 27:28. DOI:10.1186/s12929-020-0621-y
10. Hotez PJ. The global fight to develop antipoverty vaccines in the anti-vaccine era. Human vaccines & immunotherapeutics. 2018 Jan; 14 (9): 2128-2131. DOI: 10.1080/21645515.2018.1430542
11. Melo TT, Mendes MM, Alves CC, et al. The Schistosoma mansoni cyclophilin A epitope 107-121 induces a protective immune response against schistosomiasis. Molecular Immunology. 2019 Jul; 111:172-181. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.04.021
12. Santini-Oliveira M, Coler RN, Parra J, et al. Schistosomiasis vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults. Vaccine. 2016 Jan; 34:586-594. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.027
13. Anisuzzaman, Tsuji N. Schistosomiasis and hookworm infection in humans: Disease burden, pathobiology and anthelmintic vaccines. Parasitology International. 2020 Apr; 75: 102041. DOI: 10.1016/j.parint.2020.102051
14. Tendler M, Almeida MS, Vilar MM, et al. Current status of the SM14/GLA-SE schistosomiasis vaccine: Overcoming Barriers and Paradigms towards the First Anti-Parasitic Human(itarian) Vaccine. Tropical Medicine and Infectious Disease. 2018 Dec; 3(4). DOI: 10.3390/tropicalmed3040121
15. Merrifield M, Hotez PJ, Beaumier CM, et al. Advancing a vaccine to prevent human schistosomiasis. Vaccine. 2016

Jun; 34(26):2988-2991. DOI: 10.1016/j.parint.2020.102051

16. Hotez PJ, Bottazzi ME, Bethony J, et al. Advancing the Development of a Human Schistosomiasis Vaccine. Trends in Parasitology. 2019 Feb; 35(2):104-108. DOI:10.1016/j.pt.2018.10.005
17. Lei N, Liu FC, Ren CP, et al. An Efficient Schistosoma japonicum Bivalent Membrane Protein Antigen DNA Vaccine Against Schistosomiasis in Mice. Med Sci Monit. 2019 Dec; 25:9319-9326. DOI:10.12659/MSM.919195
18. Tran MH, Freitas TC, Cooper L, et al. (2010) Suppression of mRNAs Encoding Tegument Tetraspanins from Schistosoma mansoni Results in Impaired Tegument Turnover. PLOS Pathogens 6(4): e1000840. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000840
19. Zhang W, Molehin AJ, Rojo JU, et al. Sm-p80-based schistosomiasis vaccine: double-blind pre-clinical trial in baboons demonstrates comprehensive prophylactic and parasite transmission blocking efficacy. Ann N Y Acad Sci. 2018 Aug; 1425(1):38-51. DOI: 10.1111/nyas.13942
20. Neves LX, Wilson RA, Brownridge P, et al. Quantitative Proteomics of Enriched Esophageal and Gut Tissues from the Human Blood Fluke Schistosoma mansoni Pinpoints Secreted Proteins for Vaccine Development. Journal of Proteome Research. 2019 Nov; 19:314-326. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00531
21. Ricciardi A., Visitsunthorn K., Dalton JP, Ndao M. A vaccine consisting of Schistosoma mansoni cathepsin B formulated in Montanide ISA 720 VG induces high level protection against murine schistosomiasis. BMC Infectious Diseases. 2016 Mar; 16:112. DOI: 10.1186/s12879-016-1444-z
22. Tomiotto-Pelissier F, Miranda-Sapla MM, Machado LF, et al. Nanotechnology as a potential therapeutic alternative for schistosomiasis. Acta Tropica [Internet]. 2017 October; 174:64-71. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.06.025
23. Assis NRG, Caires AJ, Figueiredo BC, Morais SB, Mambelli FS, Marinho FV, Ladeira LO, Oliveira SC. The use of gold nanorods as a new vaccine platform against schistosomiasis. Journal of Controlled Release. 2018 Feb; 275: 40-52. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.02.004
24. Mbanefo EC, Kumagai T, Kodama Y, et al. Immunogenicity and anti-fecundity effect of nanoparticle coated glutathione S-transferase (SjGST) DNA vaccine against murine Schistosoma japonicum infection. Parasitol Int. 2015 Aug; 64:24-31. DOI: 10.1016/j.parint.2015.01.005
25. Fuaad AAHA, Roubille R, Pearson MS, et al. The use of a conformational cathepsin D-derived epitope for vaccine development against Schistosoma mansoni. Bioorg Med Chem. 2015 Mar; 23:1307-1312. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.033
26. Oliveira CR, Rezende CMF, Silva MR, et al. A new strategy based on SmRho protein loaded chitosan nanoparticles as a candidate oral vaccine against schistosomiasis. Plos Negl Trop Dis. 2012 Nov; 6 (11): e1894. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001894
27. Hotez PJ, Strych U, Lustigman S, et al. Human anthelmintic vaccines: Rationale and challenges. Vaccine. 2016 Jun; 34:3549-3555. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.112