

PLANO DE COOPERAÇÃO EM SAÚDE PARA O ENFRENTAMENTO DO VÍRUS ZIKA – MONITORAMENTO E RESULTADOS

O Ministério da Saúde do Brasil e o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos realizam monitoramento da implementação do “Plano de Cooperação em Saúde Brasil-EUA para o Enfrentamento ao Zika e suas Complicações”, acordado em 2016.

O presente documento foi elaborado com informações obtidas junto aos principais órgãos de pesquisa brasileiros e norte-americanos até maio de 2018. Foi dada prioridade às ações desenvolvidas bilateralmente. Ações desenvolvidas nessa matéria exclusivamente pelo Brasil ou pelos Estados Unidos não constam neste documento.

ÁREA 1: DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E TRATAMENTOS

1. Desenvolvimento de vacina quimérica atenuada viva contra zika.

Parceiros: BUTANTAN e NIH/NIAID

Situação Atual: em fase final de desenvolvimento. Além dos esforços para desenvolver uma vacina viva atenuada contra a dengue, o NIH e o Butantan estão colaborando para desenvolver uma vacina quimérica atenuada viva contra zika. Os pesquisadores esperam usar essa construção com o candidato de dengue tetravalente, produzindo uma vacina pentavalente contra dengue e vírus zika. Acordo de transferência de tecnologia finalizado.

2. Desenvolvimento inicial de vacina com vírus vivos atenuados no Departamento Médico da Universidade do Texas (UTMB).

Parceiros: NIH/NIAID, Instituto Evandro Chagas (IEC) e FIOCRUZ

Situação Atual: Em fevereiro de 2016, foi firmado o acordo entre a UTMB e o MS (representado pelo IEC) para o desenvolvimento de uma vacina de vírus vivo-atenuado contra o vírus zika (ZIKV), utilizando técnica de genética reversa. Foram realizados estudos *in vitro* (cultivo celular) e *in vivo*, com avaliação tanto em camundongos quanto em primatas. A UTMB firmou um acordo com a Fiocruz para a produção da vacina, para continuar os estudos na etapa de ensaios clínicos e produção de lotes vacinais e lotes sementes.

3. Expansão da capacidade de produção de vacinas no Brasil e desenvolvimento de uma vacina contra o zika.

Parceiros: BUTANTAN e BARDA

Situação atual: BARDA concedeu US\$ 3 milhões em junho de 2016, por meio de acordo de cooperação existente com a OMS para apoiar o Instituto Butantan nos esforços de desenvolvimento de vacinas. Até o momento, está concluída a avaliação da linhagem celular para o crescimento do vírus zika e estão em desenvolvimento os bancos de células e vírus para apoiar a produção e desenvolver testes de especificação de produto, a fim de avaliar sua potência e estabilidade. A estrutura de desenvolvimento de novas vacinas está em fase de contratação do projeto executivo da obra, e os equipamentos previstos no projeto estão em fase de aquisição.

4. Apoio ao desenvolvimento de produtos médicos.

Parceiros: Anvisa, NIH, BARDA, CDC e FDA

Situação atual: Em novembro de 2017, a Anvisa aprovou um ensaio clínico para o desenvolvimento de zika vírus, patrocinado pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID). Está em andamento estudo randomizado de fase 2/2b para avaliar a segurança, a imunogenicidade e a eficácia de uma vacina de DNA contra o vírus zika em adultos e adolescentes saudáveis - VRC 705.

Há envolvimento ativo do FDA com o NIH, a BARDA e o CDC, assim como pesquisadores e parceiros internacionais, como a OMS. São desenvolvidas, ainda, orientação e assistência técnica para promover o desenvolvimento e a disponibilidade de produtos médicos para lidar com o vírus zika, incluindo revisão e *feedback*, quando apropriado, em propostas de vacinas.

ÁREA 2: DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO

1. Autorização do uso de testes de diagnósticos para o ZIKV, testes de diagnósticos de infecção ativa e testes para avaliar exposição e infecção ao ZIKV.

Parceiros: FDA e Anvisa

Situação atual: Até o momento, o FDA autorizou o uso de 20 testes de diagnósticos para o ZIKV no âmbito da Autorização de Uso de Emergência (EUA) do FDA - 15 testes para diagnosticar infecção ativa e 5 testes para avaliar se indivíduos que foram recentemente expostos ao zika foram realmente infectados. Um subconjunto desses testes de diagnóstico está sendo usado para caracterizar amostras coletadas como parte do estudo ZIP.

Segundo a Anvisa, desde janeiro de 2016, foram registrados junto à agência 38 produtos para diagnóstico *in vitro* do zika, distribuídos em diversas metodologias de teste. A maioria dos conjuntos de diagnósticos é utilizada para determinar infecções ativas. Todas as submissões encaminhadas no ano de 2016 foram tratadas como prioritárias pela área responsável pelas análises de registros. Adicionalmente, a Anvisa vem dando suporte a fabricantes e importadores interessados em disponibilizar novos produtos para o mercado brasileiro. Também foram padronizados métodos diagnósticos por sorologia, biologia molecular, patológico (histopatologia/imunohistoquímica), inclusive com triagem por Imunocromatografia (testes rápidos), com insumos registrados pela Anvisa, e implantado na rotina da Rede Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB).

2. Criação de materiais de referência de ZIKV e materiais de referência para testes sorológicos.

Parceiros: FDA, CDC-Atlanta e MS

Situação atual: A fim de ajudar os fabricantes de diagnóstico de zika a desenvolver dispositivos de testes de diagnósticos baseados em testes de ácidos nucleicos (NAT) e diagnóstico serológico *in vitro* (IVD), o FDA criou materiais de referência de ZIKV para dispositivos IVD baseados em NAT e materiais de referência para testes sorológicos, disponíveis mediante solicitação, para desenvolvedores de dispositivos de zika que possuam inscrição pré-EUA (Autorização de Uso de Emergência) com a agência e tenham estabelecido o

desempenho analítico de seu ensaio. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (MS), houve a efetivação do fluxo e parceria com o CDC-Atlanta e o Instituto Nacional de Saúde da Colômbia para efetuar Controle de Qualidade Externo e utilização dos anticorpos e controles positivos do CDC-Atlanta quando necessário.

3. Estudo do vírus zika, diagnósticos e vacinas.

Parceiros: Fiocruz / CPqAM / INI e Universidade de Pitsburg

Situação atual: Segundo o MS, os ensaios de ELISA para detecção específica de Anti-NS1 de dengue, Anti-NS1 de zika, Anti-NS1 de febre amarela e AntiNS1 do Oeste do Nilo foram desenvolvidos. Os testes de ELISA para detecção de infecção recente e antigas para dengue e zika já foram validados. Determinação da cinética das respostas de anti-dengue NS1 já completada. Está em andamento a determinação da cinética de respostas dos anticorpos anti-zika NS1.

4. Aprimoramento da capacidade do Brasil para implantar testes moleculares para zika e fortalecimento da capacidade local e ampliação da rede de diagnóstico por histopatologia e imunohistoquímica.

Parceiros: CDC, Fiocruz/RJ, LACEN, laboratórios de referência e laboratórios de instituto de pesquisa

Situação atual: Os parceiros envolvidos informam que houve a realização, no CDC Atlanta, de treinamento para especialistas brasileiros em PCR para o diagnóstico do ZIKV em tecidos fixados em formol e embebidos em parafina. Além disso, foram realizados três *workshops* para oferecer treinamento a uma rede de treze laboratórios de referência no país, bem como oficinas sobre diagnóstico anatomopatológico de arbovírus, especialmente o zika. Um treinamento de histopatologia foi realizado em Atlanta/EUA e incluiu cinco patologistas de laboratórios brasileiros.

ÁREA 3: FORTALECIMENTO DO ACOMPANHAMENTO E ATENÇÃO À SAÚDE

1. Oficina “Bridging Knowledge Gaps to Understand How Zika Virus Exposure and Infection Affect Child Development”.

Parceiros: NIH e IEC

Situação Atual: O NIH realizou a oficina sobre o impacto do ZIKV em fetos expostos ao vírus: “*Bridging Knowledge Gaps to Understand How Zika Virus Exposure and Infection Affect Child Development*”. O evento contou com participação de palestrantes brasileiros das seguintes instituições: Associação de Assistência à Criança Deficiente (Recife), Real Hospital Português de Beneficência (Recife), *Bascom Palmer Eye Institute* (BPEI) e Universidade Federal de SP (UNIFESP).

O IEC desenvolve estudo de seguimento de grávidas com síndrome exantemática suspeitas de infecção por vírus zika na região metropolitana de Belém, onde foi observado um perfil um pouco diferente da Região Nordeste quanto à casuística de microcefalia. O estudo foi ampliado com o acompanhamento do desenvolvimento dessas crianças em que as mães foram infectadas com o ZIKV na gestação, a partir do diagnóstico clínico e da

confirmação laboratorial. Atualmente, essa coorte está composta por 138 crianças.

2. Apoio ao estabelecimento e operações de uma rede de médicos de doenças infecciosas sentinelas sobre eventos neurológicos associados ao ZIKV em crianças e adultos.

Parceiros: CDC e FIOCRUZ/RJ

Situação atual: O CDC apoiou workshop de arboviroses neuroinvasivas para estabelecimento da vigilância sentinela de manifestações neurológicas em adultos e crianças. O MS informa que a vigilância sentinela de manifestações neurológicas foi implantada em todo o país em dezembro de 2015 e aprimorada em 2017.

ÁREA 4: PESQUISA

1. Programa para estimular a pesquisa sobre ZIKV.

Parceiros: NIH e IEC

Situação atual: O NIH tem uma chamada contínua para estimular a pesquisa sobre ZIKV, incluindo transmissão e persistência (<https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-17-085.html>).

O IEC está desenvolvendo estudos *in vitro* e *in vivo*, utilizando modelos animais para avaliação da infecção pelo ZIKV e da transmissão sexual: 1) Caracterização da replicação do vírus zika em linhagem de células neurais; 2) Transmissão sexual do vírus zika em hamsters dourados (*mesocricetus auratus*); 3) Infecção experimental sequencial com a vacina da febre amarela (17DD) e ZIKV em hamsters prenhas; 4) Análise da curva de anticorpos anti-vírus zika em *Chlorocebus aethiops*; 5) Avaliação da expressão do miRNA 15 e vias de apoptose durante infecção com o vírus zika, dentre outros.

2. Chamada de Financiamento Conjunto (*Joint Call for Applications*).

Parceiros: NIH, MS e MCTIC

Situação atual: O NIH está preparado para prosseguir com uma nova Chamada de Financiamento Conjunto (*Joint Call for Applications*). O MS e o MCTIC/CNPq demonstraram interesse em reavaliar as áreas prioritárias e retomar o diálogo em futura chamada de financiamento conjunto em 2019.

3. Apoio de estudos de ZIKV no Brasil.

Parceiros: NIH e IEC

Situação atual: O NIH está apoiando múltiplos estudos de ZIKV no Brasil e está disposto a considerar solicitações adicionais para o apoio do NIH ou por meio de uma iniciativa de financiamento conjunto. Alguns estudos que abordam esses problemas também estão planejados como estudos auxiliares associados ao estudo ZIP.

No IEC, diversos projetos relacionados ao estudo do ZIKV estão sendo desenvolvidos sob coordenação de pesquisadores do IEC vinculados ao programa de pós-graduação da instituição, que conta com um Programa de Pós-

Graduação em Virologia e outro em Epidemiologia e Vigilância em Saúde, além de outros programas das universidades UFPA e UEPA às quais os pesquisadores do IEC estão vinculados.

4. Estudo *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation* (REDS)-III.

Parceiros: NIH/National Heart Lung and Blood Institute, Fundação Pró-Sangue, Fundação Hemominas, Fundação Hemope, Fundação Hemorio

Situação atual: O NIH/National Heart Lung and Blood Institute apóia o estudo *Recipient Epidemiology and Donor Evaluation* (REDS)-III, uma colaboração de longa data entre os Estados Unidos e o Brasil (entre outros países). Em abril de 2016, o REDS-III começou a testar amostras de sangue doadas no Brasil para Zika, Chikungunya e RNA de dengue, calculando as taxas de incidência para os três vírus. O estudo está em andamento e os dados serão compartilhados assim que possível.

5. Estudo *Zika in Infants and Pregnancy* (ZIP)

Parceiros: NIH e FIOCRUZ

Situação atual: O estudo ZIP do NIH foi iniciado com sucesso e é gerenciado ativamente pela FIOCRUZ e NIH com vários parceiros em toda a região. Possui localidades cadastradas no Brasil e em outros lugares para abordar questões importantes de patogênese e história natural, incluindo o risco de infecções assintomáticas versus sintomáticas na gravidez e o intervalo de anomalias congênitas detectadas. O protocolo ZIP, financiado em conjunto com a FIOCRUZ, foi padronizado e tem sido amplamente divulgado para outras entidades que planejam estudos similares, incluindo a OMS, a União Européia e o CDC.

ÁREA 5: CONTROLE VETORIAL

1. Investigação do papel do *Culex quinquefasciatus* na transmissão do ZIKV.

Parceiros: CDC, Fiocruz/RJ, Fiocruz/PE e LSTMH

Situação atual: Investigação realizada em Recife/PE. O projeto está em fase de finalização dos testes, e o próximo passo será a elaboração do relatório final com os resultados obtidos.

2. Estudo do impacto dos mosquitos infectados com *Wolbachia pipientis* na transmissão de dengue, zika e chikungunya

Parceiros: CDC, Fiocruz/RJ e Fiocruz/MG

Situação atual: A liberação dos mosquitos *Aedes aegypti* com *Wolbachia* está em ampliação nas cidades de Niterói e Rio de Janeiro, cobrindo uma área com aproximadamente três milhões de pessoas. O projeto ainda está sendo executado, e os próximos passos serão a finalização dos experimentos, a análise dos resultados e a elaboração do relatório final.

3. Investigação do comportamento intradomiciliar do *Aedes aegypti*.

Parceiros: CDC, Fiocruz/RJ, LSTM e Fiocruz/PE

Situação atual: Segundo o MS, a investigação pode ajudar a focalizar e maximizar o impacto da pulverização residual intradomiciliar no controle de mosquitos *Aedes aegypti*. O objetivo dessa proposta foi mapear o comportamento *indoor* de *Aedes aegypti* em ambiente de semicampo com câmeras especializadas. Com este mapeamento, espera-se auxiliar o trabalho dos agentes de controle de endemias, orientar a população e direcionar possíveis atividades de controle químico intradomiciliar, até o momento não preconizadas no Brasil para controle do vetor. A área experimental de semicampo foi construída, as câmeras para realização das filmagens já chegaram à Fiocruz/PE, e os próximos passos são a realização das filmagens, a análises dos resultados e a elaboração do relatório final.

4. Armadilhas de mosquitos no controle de vetores e vigilância epidemiológica.

Parceiros: CDC, Fiocruz/RJ, Fiocruz/AM e SES/MG

Situação atual: O CDC está apoiando a avaliação de diferentes armadilhas de mosquitos que podem ser usadas para controle de vetores e vigilância entomológica em Brasília/DF, Manaus/AM, Rio de Janeiro/RJ e Minas Gerais. Segundo o MS, no Rio de Janeiro/RJ foi realizada uma etapa da proposta e Minas Gerais recebeu armadilhas (ovitrampas) para realizar o monitoramento entomológico, sem, contudo, participar de experimentos com outros tipos de armadilha. Ainda de acordo com o MS, o projeto ainda está sendo executado, e os próximos passos serão a finalização dos experimentos, a análise dos resultados e a elaboração do relatório final.

5. Simpósio internacional sobre resistência a inseticidas de mosquitos.

Parceiros: CDC e Fiocruz/RJ

Situação atual: O CDC apoiou simpósio internacional sobre resistência a inseticidas de mosquitos, com o objetivo de melhorar a estratégia nacional de vigilância sobre o tema.

6. Curso entomológico realizado em Jaboticabal/SP.

Parceiros: CDC, Fiocruz/RJ e UNESP

Situação atual: MS e CDC realizaram duas edições do Curso em Tecnologia de Aplicação de Inseticidas e Segurança no Trabalho para Agentes de Controle de Vetores em Jaboticabal/SP. O curso teórico e prático teve como objetivo proporcionar visão integrada das ações de controle vetorial, biologia e comportamento dos vetores e ainda noções de toxicologia e segurança no trabalho com inseticidas. Foram capacitados 83 técnicos de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde de diferentes regiões do Brasil envolvidos nas ações de controle de doenças transmitidas por vetores.

7. Banco de Dados de informações genômicas do *Aedes aegypti*.

Parceiros: CDC e Fiocruz/RJ

Situação atual: O CDC está apoiando projeto para construção de banco de dados de informações genômicas do *Aedes aegypti* que possa ser usado para entender a dinâmica de invasão e disseminação da população de mosquitos. Segundo o MS, o projeto ainda está sendo executado, e os próximos passos

serão a finalização dos experimentos, a análise dos resultados e a elaboração do relatório final.

8. Investigação de potenciais reservatórios silváticos e domésticos de zika.

Parceiros: CDC, Visnoya e Fiocruz/RJ

Situação atual: O CDC está apoiando investigação de potenciais reservatórios silváticos e domésticos de zika no estado do Mato Grosso e outros países fronteiriços. Segundo o MS, a coleta de dados foi concluída, e as amostras estão sendo processadas na Fiocruz/RJ. Os próximos passos são a análise dos dados e a emissão do relatório final.

ÁREA 6: MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO

1. Uso de aplicativo móvel em estudos mistos para avaliação da campanha de comunicação do Ministério da Saúde.

Parceiros: CDC, SEM/Cuiabá, SEM/João Pessoa e Georgia Tech

Situação atual: MS e CDC realizam avaliação de campanha de comunicação feita em nível nacional e estadual (em Cuiabá/MT e em João Pessoa/PB), utilizando um dispositivo móvel para capturar as respostas do entrevistado em vídeo. A coleta de dados foi concluída, e o projeto está em fase de análise de dados para emissão do relatório final.

ÁREA 7: VIGILÂNCIA E ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. Estudo de caso-controle sobre microcefalia e infecção por arbovírus.

Parceiros: CDC e SES/PB

Situação atual: O CDC apoiou estudo de caso-controle no estado da Paraíba para investigar a associação da infecção pelo vírus zika durante a gravidez e a presença de microcefalia no nascimento. Segundo o MS, o estudo foi concluído, seus resultados foram publicados, e foram feitas apresentações em ciclos de debate no Ministério da Saúde.

ÁREA 8: REGULAÇÃO

1. Acordo de confidencialidade entre as autoridades regulatórias

Parceiros: Anvisa e FDA

Situação atual: Não foi identificada a necessidade de utilizar o acordo de confidencialidade entre as duas agências para análise de dossiês de medicamentos e de dispositivos médicos relacionados com o zika.

2. Intercâmbio de informações no âmbito do Grupo de Trabalho de Gerenciamento de Crise da Coalização Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA).

Parceiros: Anvisa e FDA

Situação atual: FDA e Anvisa não têm utilizado até o momento o ICMRA para as atividades relacionadas ao zika.

GLOSSÁRIO

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BARDA - Biomedical Advanced Research and Development Authority

BPEI – Bascom Palmer Eye Institute

Butantan - Instituto Butantan

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CPqAM - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FDA - Food and Drug Administration

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

Georgia Tech - Georgia Institute of Technology

IEC - Instituto Evandro Chagas

INI - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

LACEN - Laboratórios Centrais de Saúde Pública

LSTMH - London School of Hygiene & Tropical Medicine

MCTIC - Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações

MS - Ministério da Saúde do Brasil

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NIH - National Institutes of Health

NS1 – Nonstructural protein 1

OMS - Organização Mundial da Saúde

REDS-III – Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study III

SEM - Secretaria Municipal de Saúde

SES/MG - Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais

SES/PB - Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba

UEPA - Universidade do Estado do Pará

UFPA - Universidade Federal do Pará

UNESP - Universidade Estadual Paulista

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

UTMB - University of Texas Medical Branch

VRC – Vaccine Research Center

ZIKV - vírus zika