

SUMÁRIO EXECUTIVO

Mulheres Grávidas & Agenda de Pesquisa sobre a Vacina do Vírus Zika: Orientação Ética Sobre Prioridades, Inclusão e Geração de Evidências

O Grupo de Trabalho
em Ética em Pesquisa
em ZIKV & Gravidez

Junho 2017

Introdução

A disseminação rápida do vírus Zika (ZIKV) galvanizou a comunidade de saúde pública global para o desenvolvimento de vacinas para o ZIKV. A consequência mais terrível da infecção por ZIKV, a síndrome congênita por ZIKV (SCZ), é o resultado da infecção durante a gravidez. Como consequência, as mulheres grávidas figuram de forma proeminente em preocupações globais sobre o ZIKV. Elas também devem figurar como proeminentes no desenvolvimento da vacina para o ZIKV, mas o caminho para fazê-lo não está ainda bem trilhado.

Historicamente, as necessidades das mulheres grávidas não foram adequadamente representadas no desenvolvimento de intervenções biomédicas, incluindo vacinas. Novos produtos raramente são projetados para as necessidades específicas das mulheres grávidas em mente, e para muitas intervenções, a evidência sobre segurança e eficácia na gravidez é limitada e atrasada. Os pesquisadores também tem sido reticentes em realizar pesquisas biomédicas de intervenção em mulheres grávidas. Há muitas causas para essa reticência, incluindo falsas crenças de que as regulações de pesquisa e normas internacionais proíbem tais pesquisas, bem como preocupações sobre responsabilidade legal. Além disso, a pesquisa biomédica com mulheres grávidas é eticamente complicada. Avaliações de risco e perspectiva de benefício devem levar em consideração os interesses da mulher grávida e do seu feto, que geralmente, mas nem sempre, estão alinhados.

No caso do ZIKV, os interesses das mulheres grávidas e da sua prole se alinham. As mulheres grávidas têm o interesse mais profundo na saúde de seus bebês e sofrerão junto com seu filho se a SCZ não for evitada. No entanto, permanecem questões significativas sobre o que é especificamente necessário para garantir que esses interesses sejam adequadamente protegidos e levados em consideração na pesquisa de vacinas para o ZIKV. Também é necessária a orientação das condições sob as quais seja aceitável eticamente, ou até exigida, a inclusão de mulheres grávidas em estudos sobre o ZIKV. Essas questões são particularmente urgentes à medida que o ritmo do desenvolvimento de vacinas se acelera e as ameaças de novos surtos para as mulheres grávidas e sua prole permanecem...

O Grupo de Trabalho em Ética em Pesquisa em ZIKV & Gravidez

Para atender a essas questões, recebemos financiamento do Wellcome Trust para formar o Grupo de Trabalho em Ética em Pesquisa em ZIKV & Gravidez. Nosso grupo de trabalho de 15 membros é composto por especialistas em bioética, saúde pública, filosofia, pediatras, obstetras, medicina materno-fetal, pesquisa sobre vacinas e imunização materna, e inclui 5 colegas da América Latina.

Para garantir que nossas recomendações fossem fundamentadas no estado mais avançado da resposta científica e da saúde pública para o ZIKV, realizamos consultas com mais de 60 especialistas líderes em ciência e imunologia de vacinas, flavivírus e virologia geral, desenho de estudos clínicos, saúde pública e experts em emergência, obstetrícia e medicina materno-fetal, pediatria, doenças infecciosas, ética em pesquisa e assuntos legislativos e regulatórios relativos a vacinas e produtos biológicos. Essas consultas foram complementadas com extensas revisões da literatura científica e pesquisa acadêmica sobre orientação e regulamentos sobre ética internacional em relação à pesquisa com mulheres grávidas e análises históricas explorando conceitos de percepção de risco.

Nossa orientação se aplica à situação atual de ameaça de surtos de ZIKV, com modalidades de prevenção efetivas limitadas, e nenhuma vacina existente aprovada para uso. Também se aplica a quaisquer cenários futuros em que importantes lacunas de conhecimento permaneçam sobre a segurança e eficácia das vacinas para o ZIKV durante a gravidez. Nos concentramos nos esforços de pesquisa e desenvolvimento das vacinas para o ZIKV destinadas a uso no contexto de surtos do ZIKV. Este foco é coerente com o do “Perfil de Produto Alvo – (do Inglês Target Product Profile – TPP)” da Organização Mundial de Saúde (OMS) para coordenar os esforços de pesquisa e estabelecer prioridades para o desenvolvimento da vacina para o ZIKV. Além disso, as vacinas para o ZIKV destinadas ao uso no contexto de um surto serão mais necessárias durante a gravidez, para prevenir os riscos iminentes de exposição congênita ao ZIKV.

As orientações descrevem três imperativos morais: (1) desenvolver uma vacina para o ZIKV que possa ser usada de forma responsável e efetiva durante a gravidez, (2) coletar dados específicos de segurança e imunogenicidade na gravidez para todas as vacinas para o ZIKV candidatas às quais as mulheres grávidas possam estar expostas e (3) garantir que as mulheres grávidas tenham acesso de maneira justa à participação em estudos de vacinas para o ZIKV que ofereçam uma relação razoavelmente favorável entre riscos relacionados à pesquisa e potenciais benefícios. A partir desses imperativos, as orientações especificam recomendações concretas sobre como uma série de atores relevantes podem garantir a inclusão de maneira ética dos interesses das mulheres grávidas em vários estágios da pesquisa e desenvolvimento de vacinas para o ZIKV e ao longo do ciclo de vida do produto.

RECOMENDAÇÕES

IMPERATIVO I

A comunidade global de pesquisa e saúde pública deve buscar e priorizar o desenvolvimento de vacinas para o ZIKV que serão aceitáveis para uso por mulheres grávidas no contexto de um surto.

Estão atualmente em curso esforços significativos para desenvolver vacinas para o ZIKV com o principal objetivo de prevenir a Síndrome Congênita do Zika (SCZ). Nem toda vacina para o ZIKV candidata em desenvolvimento precisa ser aceitável ou adequada para uso na gravidez. No entanto, a estratégia de desenvolver uma vacina dirigida a mulheres com potencial para engravidar (MPE) antes da gravidez propriamente dita, embora de importância crítica, não será suficiente para prevenir eficaz e equitativamente os danos causados pela SCZ. A experiência anterior com os programas de imunização evidencia que nem todas as mulheres serão imunizadas antes da gravidez, deixando estas e sua prole desprotegidas da SCZ. Além disso, evidências demonstrando que os riscos associados à infecção congênita por ZIKV persistem no segundo e terceiro trimestres da gravidez se antagonizam à preocupação de que uma vacina para o ZIKV só ofereceria benefício se administrada no início ou antes da gravidez.

Por **aceitável para uso na gravidez**, queremos dizer que os órgãos consultivos relevantes, os profissionais de saúde pública e os formuladores de políticas públicas poderiam apoiar o uso de tal vacina por mulheres grávidas em uma situação de surto com base nos benefícios esperados associados à vacina e seu perfil de segurança.

Recomendação 1. As mulheres grávidas devem ser confirmadas como uma população prioritária para as vacinas para o ZIKV destinadas a serem utilizadas em áreas com transmissão contínua e em surtos futuros.

- ▶ **DIRIGIDA A** relevantes organizações globais e nacionais de saúde, formuladores de políticas, financiadores e outras entidades que estão moldando a agenda de pesquisa sobre as vacinas para o ZIKV.

Recomendação 2. Os recursos financeiros e outros em espécie devem ser alocados para financiar e facilitar o desenvolvimento de vacinas para o ZIKV que serão aceitáveis para uso na gravidez.

- ▶ **DIRIGIDA A** relevantes organizações globais e nacionais de saúde, formuladores de políticas, patrocinadores, financiadores e instituições de pesquisa em condições de contribuir com recursos, financeiros ou de outra forma.

Recomendação 3. Os mecanismos de incentivo disponíveis e adequados devem ser identificados e alavancados para apoiar o desenvolvimento de vacinas para o ZIKV que serão aceitáveis para uso na gravidez. Devem ser seguidas estratégias para mitigar desencorajamentos que impeçam esse desenvolvimento.

- ▶ **DIRIGIDA A** formuladores de políticas relevantes, autoridades regulatórias, comitês consultivos de vacinas, patrocinadores e financiadores que supervisionam e/ou administram programas que criam incentivos ou mitigam desencorajamentos e que podem influenciar nas decisões e estratégias de desenvolvimento de produtos.

IMPERATIVO II

O desenvolvimento de todas as vacinas para o ZIKV voltadas para mulheres com potencial para engravidar, com expectativa de serem aceitáveis para uso na gravidez ou não, deve incluir coleta de dados em tempo hábil para avaliar corretamente a segurança e eficácia da administração durante a gravidez.

Dois conjuntos importantes de considerações estão por trás desse imperativo:

[1] *A falha em se coletar dados apropriados e em tempo hábil sobre o uso de vacinas na gravidez pode atrasar significativamente ou negar às mulheres grávidas e sua prole os benefícios potenciais de vacinas seguras e eficazes e*

[2] *Dados inadequados sobre vacinas às quais as mulheres grávidas podem ser inadvertidamente expostas podem levar a danos desnecessários em caso de administração não intencional. Sem dados adequados, os oficiais da saúde pública, os prestadores de serviços e as mulheres grávidas serão incapazes de tomar decisões esclarecidas sobre o uso responsável das vacinas para o ZIKV na gravidez e o gerenciamento responsável das exposições não intencionais às vacinas para o ZIKV durante a gravidez.*

Para vacinas para o ZIKV candidatas em desenvolvimento previstas como aceitáveis para uso na gravidez em programas de saúde pública e âmbito clínico

Recomendação 4. Os planos de desenvolvimento clínico devem incluir a coleta em tempo hábil de dados sobre indicadores-chave e os resultados de segurança e eficácia da administração na gravidez, incluindo dados coletados de um grupo de mulheres grávidas (e sua prole) e incluídas em estudos clínicos ao mesmo tempo que outros grupos da população em geral.

- ▶ **DIRIGIDA A** desenvolvedores de vacinas, patrocinadores, órgãos de supervisão e autoridades regulatórias.

Para todas as vacinas para o ZIKV registradas e consideradas aceitáveis para uso na gravidez:

Recomendação 5. Para desenvolver ainda mais a base de evidências sobre a segurança e eficácia da administração destas vacinas durante a gravidez, estudos prospectivos devem ser realizados com mulheres grávidas que receberem a vacina nos contextos de saúde pública e clínico para coletar dados de forma sistemática acerca das mesmas e de sua prole.

- ▶ **DIRIGIDA A** agências de saúde pública, fabricantes e pesquisadores. Quando aplicável, as autoridades regulatórias devem utilizar os mecanismos disponíveis e executáveis para exigir pesquisas pós-registro e planos de farmacovigilância para mulheres grávidas e sua prole.

Para as vacinas para o ZIKV candidatas em desenvolvimento não previstas como aceitáveis para uso na gravidez, mas direcionadas para mulheres com potencial para engravidar:

Recomendação 6. Os planos de desenvolvimento clínico devem incluir a coleta sistemática de indicadores relevantes e os resultados da segurança e eficácia da administração na gravidez de todos os casos em que as mulheres que participam de estudos sem saber que estão grávidas no momento da exposição ou que ficam grávidas dentro de um período de tempo relevante após a administração da vacina.

- ▶ **DIRIGIDA A** desenvolvedores de vacinas, patrocinadores, órgãos de supervisão e autoridades regulatórias.

Para as vacinas para o ZIKV registradas para uso em programas de saúde pública, respostas a surtos ou outros contextos fora da pesquisa e não consideradas aceitáveis para uso na gravidez no momento do registro:

Recomendação 7. A administração inadvertida de vacinas para mulheres grávidas em contextos de saúde pública e clínico deve ser prevista, e devem ser implementados mecanismos para a coleta e análise sistemática de dados destas e de sua prole de indicadores relevantes e de resultados de segurança e eficácia na gravidez.

- ▶ **DIRIGIDA A** agências de saúde pública, fabricantes e pesquisadores. Quando aplicável, as autoridades regulatórias devem utilizar os mecanismos executáveis disponíveis para exigir tais sistemas e estudos pós-registro.

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES 4-7

	Pré-Registro	Pós-Registro
	<p>Vacinas previstas como aceitáveis para uso na gravidez</p> <p>Recomendação 4. Os planos de desenvolvimento clínico devem incluir a coleta em tempo hábil de dados sobre indicadores-chave e os resultados de segurança e eficácia da administração na gravidez, incluindo dados coletados de um grupo de mulheres grávidas (e sua prole) e incluídas em estudos clínicos ao mesmo tempo que outros grupos da população em geral.</p>	<p>Vacinas consideradas aceitáveis para uso na gravidez</p> <p>Recomendação 5. Para desenvolver ainda mais a base de evidências sobre a segurança e eficácia da administração destas vacinas durante a gravidez, estudos prospectivos devem ser realizados com mulheres grávidas que receberem a vacina nos contextos de saúde pública e clínico para coletar dados de forma sistemática acerca das mesmas e de sua prole.</p>
	<p>Vacinas não previstas como aceitáveis para uso na gravidez, mas direcionadas para MPE</p> <p>Recomendação 6. Os planos de desenvolvimento clínico devem incluir a coleta sistemática de indicadores relevantes e os resultados da segurança e eficácia da administração na gravidez de todos os casos em que as mulheres que participam de estudos sem saber que estão grávidas no momento da exposição ou que ficam grávidas dentro de um período de tempo relevante após a administração da vacina.</p>	<p>Vacinas não consideradas aceitáveis para uso na gravidez no momento do registro</p> <p>Recomendação 7. A administração inadvertida de vacinas para mulheres grávidas em contextos de saúde pública e clínico deve ser prevista, e devem ser implementados mecanismos para a coleta e análise sistemática de dados destas e de sua prole de indicadores relevantes e de resultados de segurança e eficácia na gravidez.</p>

*MPE: MULHERES COM POTENCIAL PARA ENGRAVIDAR

Recomendação 8. Pelo menos um especialista em saúde materna e um especialista em pediatria devem estar envolvidos em atividades responsáveis pelo projeto, supervisão ética, geração, análise e avaliação de evidência sobre vacinas para o ZIKV, incluindo atividades envolvendo estudos de vacinas e estudos observacionais, revisão de ética em pesquisa, monitoramento de dados e segurança, revisão regulatória e registros de saúde pública e vigilância.

- ▶ **DIRIGIDA A** pesquisadores, comitês de ética em pesquisa, Comitê de Monitoramento e Segurança de Dados, analistas de dados, órgãos de supervisão, autoridades regulatórias e agências de saúde pública.

Recomendação 9. Sempre que possível, as perspectivas das mulheres grávidas devem ser levadas em consideração na concepção e implementação de estudos de vacinas para o ZIKV em que as mulheres grávidas são incluídas ou nos quais mulheres incluídas possam vir a engravidar, a fim de aumentar a probabilidade de que o estudo clínico sirva para o melhor interesse das mulheres grávidas.

- ▶ **DIRIGIDA AOS** comitês de ética em pesquisa e àqueles que desenvolvem e implementam protocolos de pesquisa em vacinas e estudos observacionais.

Recomendação 10. Dados basais sobre as taxas de resultados adversos ocorridos durante a gravidez e o parto devem ser regularmente coletados e analisados para as populações que receberão vacinas para o ZIKV. Esses dados são necessários para interpretar e comunicar adequadamente ao público e

especialmente para mulheres grávidas se os achados de resultados adversos após a administração da vacina para o ZIKV durante a gravidez são devidamente atribuíveis à vacina.

- ▶ **DIRIGIDA A** financiadores, agências de saúde pública (especialmente aquelas que supervisionam os sistemas de informação de saúde de rotina), pesquisadores e provedores de saúde materno–infantil.

Recomendação 11. Todas as descobertas sobre o uso de vacinas para o ZIKV durante a gravidez devem ser comunicadas com informações contextuais suficientes e tradução adequada de sua importância para políticas de saúde, prática clínica e processo de tomada de decisão pessoal, para assegurar que a evidência seja apropriadamente interpretada e comunicada.

- ▶ **DIRIGIDA AOS** responsáveis pela comunicação com formuladores de políticas, clínicos, pacientes, participantes de estudos e comunidades em que os estudos se inserem, e os meios de comunicação.

IMPERATIVO III

As mulheres grávidas com risco de infecção por ZIKV devem ter acesso equitativo a participar de estudos de vacinas para o ZIKV que tenham perspectivas de benefício direto.

Negar o acesso equitativo às mulheres grávidas de participar dos estudos de vacinas para o ZIKV realizados em áreas de transmissão local ativa excluirá injustamente essas mulheres e sua prole da perspectiva de benefício direto que elas possam alcançar ao receber uma vacina sob investigação.

Acesso **equitativo** exige que a elegibilidade para ser incluída ou permanecer em um estudo clínico dependa de avaliações razoáveis dos benefícios potenciais da participação futura em relação aos riscos relacionados à pesquisa para a mulher e sua futura prole. Acesso equitativo requer também que as mulheres grávidas possam aceitar ou recusar a participação por conta própria.

Recomendação 12. As mulheres grávidas devem ser elegíveis para inclusão em estudos prospectivos de vacinas para o ZIKV que ofereçam uma perspectiva de benefício direto, a menos que se possa razoavelmente julgar que os riscos de participação superam os potenciais benefícios.

- ▶ **DIRIGIDA AOS** que desenvolvem e implementam protocolos de estudos de vacinas, autoridades regulatórias, comitês de ética em pesquisa e outras entidades que supervisionam pesquisas com seres humanos.

Recomendação 13. As mulheres que participam de estudos de vacinas para o ZIKV que tomam consciência de uma gravidez durante o estudo devem ter a oportunidade, através de um processo de re-consentimento robusto, a permanecer no estudo e completar o cronograma de vacinação quando a perspectiva de benefício direto ao completar o cronograma pode razoavelmente superar os riscos incrementais de receber doses subsequentes.

- ▶ **DIRIGIDA AOS** que desenvolvem e implementam protocolos de estudos de vacinas, autoridades regulatórias, comitês de ética em pesquisa e outras entidades que supervisionam pesquisas com seres humanos.

Julgamentos razoáveis de um equilíbrio favorável de risco e benefícios

relacionados à pesquisa implicam numa interpretação fidedigna da evidência disponível de que a probabilidade e a magnitude do risco relacionado à pesquisa são superados pela probabilidade e magnitude do benefício potencial.

Recomendação 14. As mulheres que participam de estudos de vacinas para o ZIKV que tomam consciência de uma gravidez durante o estudo devem receber todos os benefícios complementares associados à participação no estudo, aos quais elas teriam direito mesmo se retirassem a sua participação ou se tornassem não elegíveis para continuar recebendo as doses restantes da vacina; quando apropriado deve-se oferecer a estas mulheres as doses pós-parto restantes.

- ▶ **DIRIGIDA AOS** que desenvolvem e implementam protocolos de estudos de vacinas, autoridades regulatórias, comitês de ética em pesquisa e outras entidades que supervisionam pesquisas com seres humanos.

Recomendação 15. Quando uma mulher grávida de idade legal para consentir é julgada elegível para participar ou continuar em um estudo de vacina para o ZIKV, seu consentimento por si só é suficiente para autorizar sua participação.

- ▶ **DIRIGIDA AOS** que desenvolvem e implementam protocolos de estudos de vacinas, autoridades regulatórias, comitês de ética em pesquisa e outras entidades que supervisionam pesquisas com seres humanos.

O caminho a seguir

As vacinas para o ZIKV devem ser uma arma crítica no arsenal contra os surtos de Zika a curto prazo e para os futuros surtos. Atender adequadamente aos interesses específicos das mulheres grávidas nos esforços de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da vacina para o ZIKV não é apenas essencial para mitigar os danos potenciais enfrentados pelas mulheres grávidas e sua prole, é também uma questão de justiça e respeito. Estas orientações fornecem recomendações concretas para garantir que as necessidades das mulheres grávidas e sua prole sejam adequadamente e eticamente tratadas na resposta da saúde pública ao Zika no que diz respeito à P&D de vacinas. Embora seja um desafio complexo, através de esforços combinados e pró-ativos para atender às necessidades das mulheres grávidas e sua prole no início e ao longo do caminho da P&D de vacinas para o ZIKV, podemos garantir que as mulheres grávidas sejam incluídas de forma responsável e equitativa nos esforços de pesquisa e desenvolvimento de vacinas para o ZIKV e, como consequência, as gestantes e sua prole se beneficiarão do investimento global em vacinas para o ZIKV.

Para mais informações sobre este projeto e para ACESSAR a orientação completa DO DOCUMENTO, VISITE-NOS EM: zikapregnancyethics.org