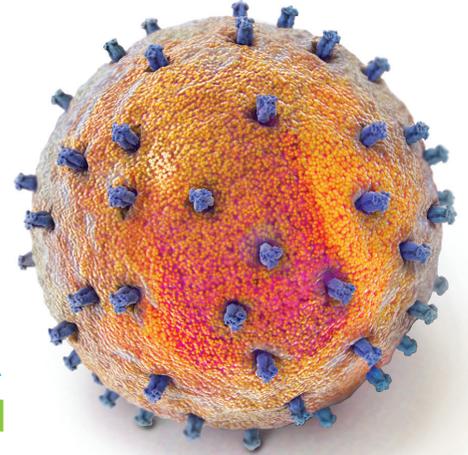


# vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

## Com a mira na malária

Os primeiros resultados de um ensaio de Fase III de uma vacina candidata contra malária revelam que ela pode reduzir pela metade os casos de malária graves em crianças pequenas. *Por Regina McEnery*

A malária, uma doença parasítica que afeta seres humanos e animais e que se alastra por meio de mosquitos Anopheles, é fatal em âmbito mundial, sendo particularmente devastadora para crianças pequenas. Estima-se que a malária cause 781.000 mortes todos os anos, a maioria delas entre crianças pequenas da África subsaariana, onde a doença é endêmica e os recursos existentes, como mosquiteiros para camas tratados com inseticida ou pulverização residual, são subutilizados ou não estão disponíveis. Os sistemas imunes imaturos de crianças pequenas e bebês são particularmente vulneráveis à malária grave, que é caracterizada por anemia extrema, febre alta, problemas respiratórios, falência dos sistemas renal e nervoso e, muitas vezes, morte.

Portanto, foi realmente uma excelente notícia quando, no mês passado, foram revelados os primeiros resultados de um ensaio de Fase III de uma vacina candidata contra a malária testada em mais de 15.460 bebês e crianças pequenas africanas que mostrou uma redução de 56% nos episódios clínicos de malária e uma redução de 47% nos casos de malária grave primariamente entre crianças de 5 a 17 meses de idade até um ano após a vacinação. As conclusões foram publicadas em 18 de outubro no *New England Journal of Medicine*. O ensaio continua, sendo que os resultados de um braço separado que envolve crianças de 6 a 12 semanas de idade não são esperados antes do quarto trimestre de 2012.

A vacina candidata, conhecida como RTS,S, avaliada neste estudo multicêntrico,

duplo cego, controlado por placebo, tem como alvo o *Plasmodium falciparum*, o parasita responsável pela maioria das complicações e morte causadas pela malária. Foi desenvolvida e fabricada pela GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals e contém uma proteína na superfície do esporozoítio *P. falciparum*, a forma do parasita transmitida de mosquitos às pessoas, combinada com uma proteína na superfície do vírus da hepatite B. As duas proteínas estimulam uma resposta imune contra o parasita da malária quando entra na corrente sanguínea do hospedeiro humano, ou mais tarde, quando invade as células do fígado. Para aumentar a resposta imune, a RTS,S também contém AS01, um adjuvante fabricado pela GSK.

Os investigadores ficaram claramente empolgados com a primeira rodada de resultados. “Este é um momento histórico”, diz Mary Hamel, epidemiologista médica dos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e principal investigadora de um dos centros de pesquisa clínica do estudo, em Kisumu, Quênia. “Os cientistas têm trabalhado para desenvolver uma vacina há mais de 30 anos e esta é a primeira vez que vimos eficácia em um ensaio de Fase III de grande porte. Isto pode vir a ser uma nova ferramenta incrível.” Embora os resultados sejam promissores, os investigadores estão particularmente curiosos sobre a eficácia da vacina no grupo mais jovem, pois uma vacina aprovada contra a malária seria, provavelmente, administrada durante a primeira infância.

O caminho não foi curto para chegar a estes resultados históricos. A candidata RTS,S,

vem sendo desenvolvida há quase 30 anos e, provavelmente, não teria chegado a este ponto se não fosse pela Malaria Vaccine Initiative (MVI) na PATH, uma organização sem fins lucrativos de Seattle formada há 30 anos para melhorar a saúde global por meio da ciência e da tecnologia. A PATH estabeleceu a MVI em 1999 com um financiamento inicial de US\$50 milhões da Fundação William H. Gates (cujo nome passou a ser Fundação Bill e Melinda Gates em 2000) para acelerar o desenvolvimento de uma vacina e assegurar sua disponibilidade e acessibilidade nos países em desenvolvimento. A MVI estabeleceu uma parceria de desenvolvimento de produto com a GSK em 2001 para desenvolver a RTS,S.

Ashley Birkett, diretora de pesquisa e desenvolvimento na PATH, diz que a MVI possibilitou avançar com uma vacina que, caso

### TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

#### NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Global HIV Vaccine Enterprise muda de rumo
- ▶ Com a estabilização do índice de incidência do HIV, vem a busca por uma sociedade livre da Aids

#### BÁSICAS

- ▶ Entendendo os efeitos da contracepção hormonal sobre a transmissão do HIV

contrário, poderia ter sido esquecida, em função dos graves desafios econômicos enfrentados pelos países onde uma vacina contra a malária é mais necessária. “Estamos lidando com uma doença exclusivamente associada à morbidade e à mortalidade nos países em desenvolvimento, e o interesse comercial que suscita é mínimo”, diz Birkett.

Os resultados do ensaio de Fase III da vacina candidata RTS,S também são considerados um importante marco científico, devido aos desafios incomuns que os pesquisadores tiveram de enfrentar ao conceber uma vacina contra o parasita da malária, que se alastra entre seres humanos por meio da picada de mosquitos Anopheles infectados. Os parasitas trafegam pela corrente sanguínea até o fígado, onde amadurecem e liberam outra forma parasítica, os merozoítos que, por sua vez, entram na corrente sanguínea e infectam as células vermelhas. Em grande parte, os parasitas vivem dentro das células, onde inibem as respostas imunes do corpo, por isso os seres humanos nunca conseguiram desenvolver imunidade esterilizante contra o patógeno. Isto significa que a reinfeção pelos parasitas é um problema contínuo nos países em desenvolvimento. “As crianças podem ter muitos episódios de malária e, mesmo assim, continuarem correndo risco de vida”, diz Hamel. “Não é como o sarampo, quando a infecção gera imunidade futura.”

Devido ao complicado ciclo de vida do parasita, os cientistas também tiveram grande dificuldade para determinar que alvo no parasita induziria a resposta imune mais forte e em conceber uma vacina capaz de induzir tais respostas imunes. “Não sabemos exatamente como esta vacina funciona, mas sabemos que funciona”, diz Hamel.

Os resultados iniciais do ensaio revelaram que eventos adversos foram relatados em cerca de 18% das crianças no grupo mais velho, comparado com 13% no grupo mais jovem. A proporção de crianças vacinadas que morreram comparada com as no braço de controle foi semelhante em cada faixa etária, e eventos adversos graves considerados relacionados à vacina ocorreram em 11 crianças no grupo de faixa etária de 5 a 17 meses, mas em somente uma criança no grupo de faixa etária de 6 a 12 semanas.

Por enquanto, os pesquisadores responsáveis pelo seu desenvolvimento não consideram a RTS,S a vacina final contra a malária, diz Birkett. “Mas devido ao fardo que a malária representa, acreditamos que esta vacina tem potencial para salvar vidas”, diz ele. “Portanto, o ensaio de Fase III foi concebido com o intuito de apoiar o lançamento de um produto.”

Birkett afirma que a expectativa é que os dados finais do ensaio RTS,S sejam apresentados à Organização Mundial da Saúde (OMS) e à Agência Europeia de Medicamento no fim de 2014, ocasião na qual a OMS deve emitir uma recomendação de política definindo se a vacina candidata deve ser usada. Isso não garante que os bebês receberão a vacina. “Caberá a cada país tomar sua própria decisão sobre se a RTS,S deve ser utilizada em suas campanhas de imunização”, diz Birkett.

Mas Christopher Whitty, professor de saúde internacional da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, diz que, embora os resultados iniciais representem uma realização científica, esperanças que surgiram em decorrência de um ensaio anterior menor possivelmente ainda mais eficaz não foram confirmadas. “Embora estes sejam somente dados iniciais, o estudo [de Fase III] é suficientemente grande e os sítios de realização do estudo são suficientemente variados para que exista confiança razoável de que o índice de eficácia de 50 a 60% no primeiro ano depois da vacinação será aproximadamente o número final”, escreveu Whitty em um editorial em 27 de outubro no *British Medical Journal*.

No entanto, Whitty ressaltou no editorial que não é realista pressupor que as vacinas contra a malária de primeira geração, como a RTS,S, bem como as contra a tuberculose e a Aids, em que é difícil adquirir imunidade completa contra a infecção natural, terão eficácia semelhante às vacinas contra a rubéola ou o sarampo, quando a doença natural induz a imunidade por toda a vida. “As vacinas parcialmente eficazes são, quando eficazes em termos de custo, muito melhores que nenhuma vacina e deveriam ser celebradas desta forma”, afirmou ele. ■

## O estudo de eficácia de Fase III da RTS,S

### A vacina candidata:

A candidata RTS,S foi desenvolvida originalmente em 1987 pela GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals como parte de uma colaboração contínua com o Instituto Walter Reed de Pesquisas do Exército dos EUA. Foi testada pela primeira vez em 1992 em um ensaio com adultos nos EUA. O primeiro ensaio foi realizado na África, em 1998, com adultos na Gâmbia.

### O estudo:

O estudo foi lançado em 2009 e realizado em 11 sítios em Burkina Faso, Gabão, Gana, Quênia, Malawi, Moçambique e Tanzânia.

8.923 crianças de 5 a 17 meses de idade e 6.537 crianças de 6 a 12 semanas de idade foram recrutadas para o estudo. Os primeiros resultados foram primariamente para o grupo mais velho. A expectativa é que os resultados do grupo mais jovem estejam disponíveis no quarto trimestre de 2012. As crianças do grupo mais jovem do estudo receberam as primeiras três doses da vacina candidata ao mesmo tempo que as vacinas já aprovadas para uso contra difteria, tétano, coqueluche e Haemophilus influenzae tipo B.

### Concepção do estudo:

Existem três braços do estudo em cada faixa etária: crianças que receberam todas as três doses da vacina RTS,S formulada com o adjuvante AS01 a 0, 1 e 2 meses mais uma dose de reforço 18 meses depois da terceira dose; crianças que receberam a vacina RTS,S e o adjuvante AS01 sem reforço; e um grupo de controle que recebeu uma vacina que não era contra a malária - vacina contra a raiva para as crianças mais velhas - e vacina contra a meningite C para as crianças mais jovens. Todas as vacinas tiveram aplicação intramuscular.

### Patrocinadores do estudo:

A GSK, patrocinadora clínica do estudo, e a Malaria Vaccine Initiative (MVI) da PATH, que fornece o financiamento e o apoio técnico, firmaram uma exclusiva parceria de desenvolvimento de produto em 2001 para desenvolver a vacina candidata por meio de um financiamento inicial da Fundação Bill e Melinda Gates.

### Financiamento:

O estudo de eficácia de Fase III é financiado pela MVI, Fundação Bill e Melinda Gates e GSK. —RM

#### GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

#### REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

#### REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

#### GERENTE DE PRODUÇÃO E WEBSITE

Nicole Sender

#### SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

Alexandre Menezes

#### COLABORAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL

Grupo de Incentivo à Vida

#### ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, para alterar as informações de sua assinatura ou receber cópias impressas do VAX para distribuir e/ou usar em seus programas, visite o site [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) e clique no link **Subscribe** (Assinar).

O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico. No Brasil, o VAX é publicado e distribuído em parceria com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV).

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção por HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 25 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse [www.iavi.org](http://www.iavi.org).

Impresso com tinta de soja em papel certificado pela FSC. Copyright 2011.

vax



## Global HIV Vaccine Enterprise muda de rumo

Depois de um exame detalhado feito por seu conselho diretor, a Global HIV Vaccine Enterprise e seu secretariado, baseado em Nova York, estão definindo mais precisamente o foco da organização.

Em uma carta distribuída em 26 de outubro, Jose Esparza, presidente interino do Conselho de Diretores da Enterprise, disse que a Enterprise atualizada continuaria como uma aliança de organizações independentes dedicadas a acelerar o desenvolvimento de vacinas candidatas contra a Aids e continuaria a se concentrar em facilitar a “articulação mútua, a colaboração, o compartilhamento de conhecimento e a otimização de recursos e esforços no campo de vacinas contra a Aids.”

Mas refletindo o que Esparza descreveu como uma “operação mais enxuta e mais eficiente”, a Enterprise restringirá em grande parte sua atenção a três funções principais para refletir estas prioridades. Como tem feito desde 2007, a secretaria da Enterprise continuará a organizar a Conferência de Vacinas Contra a Aids anual. A Enterprise também organizará um Fórum de Financiadores anual para otimizar os recursos financeiros atuais e, possivelmente, atrair novos financiamentos para o campo. Por fim, realizará reuniões sobre questões estratégicas, quando um esforço coletivo é considerado a opção mais eficaz.

“O conselho está trabalhando com bastante afinco para rejuvenescer a Enterprise com um modelo que é mais ágil, focado, mais eficiente e relevante ao campo”, diz Esparza, consultor sênior sobre vacinas para a Fundação Bill e Melinda Gates, que atuou como presidente interino do conselho da Enterprise desde o fim de 2010, quando Peter Piot, diretor da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, renunciou ao cargo.

A Global HIV Vaccine Enterprise foi criada há cerca de uma década, quando um punhado de líderes no campo de pesquisa de vacina contra a Aids começou a considerar a criação de uma organização que traria maior coordenação, colaboração e transparência ao campo. Mas sempre houve falta de consenso sobre como a Enter-

prise seria estruturada, qual seria seu papel e que tipo de líder atenderia melhor às necessidades da organização, bem como às do campo (ver o artigo *The Enterprise Changes Course*, IAVI Report, setembro-outubro de 2011). Estas questões ficaram ainda mais aparentes desde que Alan Bernstein, o primeiro diretor executivo da Enterprise, pediu demissão em junho depois de três anos no comando.

Vários membros do conselho da Enterprise ressaltam que, embora as credenciais de Bernstein incluam a formação em pesquisa — ele se especializou em oncologia e foi presidente fundador do Canadian Institutes of Health Research — pode ser que o conselho da Enterprise não selecione necessariamente outro cientista para ocupar o cargo mais elevado da organização.

Junto com um novo diretor executivo, a secretaria da Enterprise também expandirá seu conselho, agora composto por sete membros, para incluir representantes de financiadores de pesquisas, grupos ativistas, consórcios e instituições, organizações de saúde mundiais, governos e agências multilaterais, e parceiros do setor. O novo conselho incluirá aproximadamente 15 membros, diz Mitchell Warren, diretor executivo da AVAC, organização de ativismo global e membro do conselho da Enterprise.

O que provavelmente não mudará é a base de operações da secretaria. Warren diz que a Enterprise continuará na cidade de Nova York, onde Bernstein estabeleceu a secretaria.

Um programa não definido explicitamente na lista revisada de prioridades e atividades da Enterprise é seu comitê Investigadores Jovens e em Início de Carreira (YECI – Young and Early Career Investigators). A Enterprise criou o YECI em 2008 para tratar das questões que representavam desafios ao recrutamento de pesquisadores jovens para ingressar no campo de vacinas contra a Aids. Warren diz que as preocupações dos investigadores jovens e em início de carreira continuam a ser importantes, e o conselho considera o trabalho do YECI um dos maiores pontos fortes da Enterprise. “Ninguém espera que iremos nos afastar disso”, acrescenta ele.

## Com a estabilização do índice de incidência do HIV, vem a busca por uma sociedade livre da Aids

Em um discurso realizado em 8 de novembro na organização Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, Hillary Clinton, secretária de Estado americana, cujo departamento é responsável pelo Plano Presidencial de Emergência para Combater a Aids (PEPFAR), descreveu uma meta ambiciosa de chegar a uma geração livre da Aids. Clinton disse que a prevenção da transmissão materno-infantil, a expansão dos programas de circuncisão de homens adultos e o tratamento mais generalizado das pessoas infectadas pelo HIV para coibir a transmissão são todos fatores que ajudam a preparar o caminho para uma geração livre da Aids.

Segundo um relatório anual divulgado em 21 de novembro pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), estão sendo realizados progressos contínuos na batalha contra a Aids, mas chegar a uma geração livre da Aids continua a ser uma tarefa fenomenal. O UNAIDS estima que, nos últimos cinco anos, 2,7 milhões de pessoas por ano foram infectadas pelo HIV. O relatório observou que o número de novas infecções pelo HIV que ocorreram em 2010 em âmbito mundial teve uma

redução de mais de 21% desde 1997, quando a incidência chegou ao pico mundialmente. O UNAIDS atribui isso primariamente a mudanças comportamentais, incluindo reduções nos números de parceiros sexuais, maior uso de camisinhas e ao início mais tardio da vida sexual. Em alguns países, como Botsuana, diminuições na incidência também foram atribuídas à disponibilidade mais generalizada de tratamento antirretroviral (ARV). Mundialmente, o número de pessoas que recebem tratamento tem aumentado continuamente. Hoje, 6,6 milhões de pessoas, ou 46% das pessoas infectadas pelo HIV em países de renda baixa e média qualificadas para tratamento estão recebendo ARVs.

Na África subsaariana, houve uma queda de 26% nos novos casos desde 1997, estatística essa liderada por uma queda de 33% na África do Sul, que continua a ter o maior número de pessoas infectadas pelo HIV. No entanto, de 2008 a 2010, houve um aumento alarmante de 23% no número de novas infecções pelo HIV entre adultos e crianças na Europa Oriental e na Ásia Central, o que contribuiu para manter o número mundial de novas infecções estável.

# Entendendo os efeitos da contracepção hormonal sobre a transmissão do HIV

Quais são os riscos e benefícios de usar a contracepção hormonal nos estudos de prevenção do HIV? *Por Regina McEnergy*

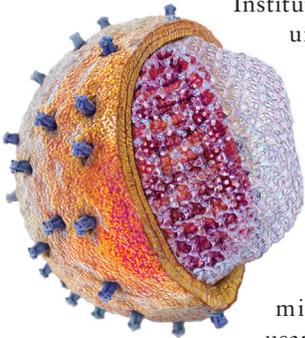
Devido aos dados limitados ou inexistentes sobre a segurança das vacinas candidatas contra o HIV durante a gravidez, tanto para a mãe quanto para o feto, geralmente os investigadores requerem que as mulheres em idade reprodutiva usem métodos contraceptivos quando decidem participar de estudos de vacinas contra a Aids. Mulheres grávidas ou que estejam amamentando são excluídas da participação em estudos de vacinas contra o HIV.

Se mulheres optarem por ser voluntárias em um estudo de vacina contra o HIV, os enfermeiros e a equipe nos centros de estudo clínico se esforçam ao máximo para fornecer aconselhamento sobre a prevenção da gravidez antes de o estudo começar, e para fornecer às mulheres diferentes opções de contracepção, como preservativos masculinos ou femininos, contraceptivos hormonais orais que devem ser tomados diariamente ou contraceptivos hormonais injetáveis, como o Depo-Provera, que dura três meses.

A contracepção hormonal injetável é a mais popular entre as mulheres nos países em desenvolvimento, onde a carga de HIV/Aids e a necessidade de uma vacina contra a

Aids são maiores. Segundo o

Instituto Alan Guttmacher, uma organização sem fins lucrativos de Nova York cuja meta é o avanço da pesquisa em saúde sexual e reprodutiva, na África subsaariana, por exemplo, cerca de 12 milhões de mulheres usam contraceptivos injetáveis, 8 milhões usam contraceptivos orais e outras 11 milhões usam preservativos. Mundialmente, cerca de 140 milhões de mulheres usam contraceptivos hormonais. Os contraceptivos injetáveis têm a clara vantagem de durar por três meses. Todos os demais métodos dependem do comportamento, o que faz da contracepção injetável o método preferencial.



No entanto, diversos estudos sugeriram que o uso de contracepção hormonal pode aumentar o risco da mulher de ser infectada pelo HIV. As conclusões mais recentes e mais bem fundamentadas foram publicadas na edição de 18 de outubro do periódico científico *Lancet Infectious Diseases*, no qual pesquisadores da Universidade de Washington reportaram a duplicação do risco de infecção pelo HIV entre as mulheres e, pela primeira vez, um aumento de 100% do risco de transmissão do HIV de mulheres para homens.

Embora o estudo não tenha diferenciado entre contraceptivos hormonais orais e injetáveis, os contraceptivos hormonais injetáveis de longa duração foram os mais comumente usados pelas mulheres no estudo, que envolveu 3.790 casais heterossexuais sorodiscordantes, ou seja, um dos parceiros infectado pelo HIV e o outro não. A coorte de casais sorodiscordantes foi recrutada em Botsuana, Quênia, Ruanda, África do Sul, Tanzânia, Uganda e Zâmbia, sendo o maior grupo no qual o efeito da contracepção hormonal sobre a transmissão do HIV foi estudado.

## O mecanismo

Apesar dos dados recentes, o mecanismo de como a contracepção hormonal aumenta o risco de infecção pelo HIV não está totalmente claro. Os contraceptivos hormonais funcionam primariamente ao suprimir a liberação de hormônios protéicos que regulam o desenvolvimento reprodutivo que, por sua vez, impede que o ovário libere óvulos, deixando os espermatozoides sem seus respectivos alvos.

Alguns contraceptivos hormonais, como as pílulas anticoncepcionais, contêm pequenas quantidades de hormônios reprodutivos sintéticos das famílias de estrogênio e progesterona. Outros, como o Depo-Provera, contêm somente progesterona.

Os contraceptivos hormonais que contêm somente progesterona também parecem fazer com que o muco cervical fique mais grosso, o que bloqueia e impede que os espermatozoides fertilizem o óvulo. Além disso, a contracepção hormonal com somente progesterona também

afina a camada de revestimento do útero, o que, em teoria, poderia impedir a gravidez, ao não permitir que um óvulo fertilizado se prenda ao útero.

## Um modelo animal

Os cientistas têm estudado os efeitos da contracepção hormonal em primatas não humanos. A mucosa vaginal é um portal de entrada comum para o HIV e para o vírus da imunodeficiência símia (SIV), o equivalente ao HIV em macacos, e mecanismos de identificação que aceleram ou bloqueiam a entrada do vírus nesta região são importantes no estudo da patogênese e na prevenção do HIV.

Ao identificar o HIV com uma proteína fluorescente que faz com que o patógeno acenda como um luminoso de neon, os cientistas conseguiram rastrear partículas virais na mucosa vaginal de macacas, algumas das quais haviam recebido o contraceptivo hormonal Depo-Provera. Os cientistas observaram mais células T, que são os principais alvos do HIV, próximas das superfícies mucosas das macacas tratadas com Depo-Provera. Isso pode explicar por que o uso de contraceptivo hormonal aumenta a transmissão do HIV.

Embora os pesquisadores continuem a estudar como os hormônios reprodutivos podem ou não influenciar a transmissão do HIV e a infecção causada pelo vírus, é provável que se continue a oferecer às mulheres diversas opções de contracepção, incluindo contraceptivos hormonais, se forem recrutadas para estudos de vacinas contra o HIV e outros estudos de prevenção.

No entanto, no futuro, alguma cautela pode ser necessária. A Organização Mundial da Saúde vai realizar uma reunião em janeiro para considerar se a evidência que sugere que a contracepção hormonal aumenta o risco de infecção pelo HIV e/ou transmissão do vírus é agora suficientemente forte para fazer com que a organização emita uma advertência. Ainda assim, a expectativa dos pesquisadores que realizaram o estudo mais recente é de que a contracepção hormonal continue a ser oferecida nos estudos de prevenção do HIV. ■