

vax

Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a AIDS

[EM FOCO]

Sinergia mortal

Simpósio Keystone sobre tuberculose e HIV enfatiza a necessidade de combater as doenças em paralelo *Por Andreas von Bubnoff*

EMBORA A TUBERCULOSE (TB) seja considerada a principal causa de morte entre as pessoas com HIV/AIDS, os congressos científicos geralmente se concentram nestas duas doenças separadamente. Isso mudou recentemente, quando mais de 300 cientistas e clínicos se reuniram em Arusha, na Tanzânia, de 20 a 25 de outubro, no Simpósio Keystone “Superando a Crise de TB e AIDS”.

A tuberculose, uma doença causada por uma infecção bacteriana, é responsável por de um terço à metade das mortes relacionadas à Aids. Na sessão de abertura, Anne Goldfeld, da Escola de Medicina de Harvard, e coorganizadora da conferência, afirmou que aproximadamente dois milhões de pessoas morreram de TB no ano passado, e que, deste total, pelo menos um quarto também estavam infectadas pelo HIV. “Não podemos separar cada infecção de sua respectiva solução”, acrescentou. “Ao reunir cientistas e clínicos que trabalham na vanguarda do estudo de cada doença, esta conferência visa servir como elemento catalisador para gerar novas ideias e identificar novas maneiras de resolver este nosso desastre humanitário global.”

As apresentações do simpósio abrangem muitos tópicos, incluindo o mecanismo da sinergia entre o HIV e a TB e o tratamento e a prevenção das duas doenças.

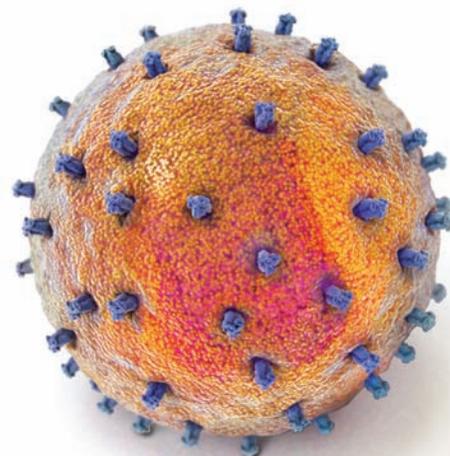
Uma dança fatal

Dado que o encontro reuniu especialistas em TB e em HIV, um tópico central foi como as duas infecções interagem com sinergia em pes-

soas infectadas por ambas. Uma infecção aumenta a capacidade da outra de causar doença: o HIV, ao minar o sistema imunológico e enfraquecer as defesas do organismo contra outros patógenos, como a bactéria que causa a TB, e a TB, ao aumentar a capacidade de replicação do HIV, ou de produção de mais vírus.

Goldfeld mostrou os resultados de estudos realizados em tubos de ensaio que abordam como a infecção de TB aumenta a quantidade de HIV em circulação no sangue, algo conhecido como carga viral, ao aumentar a capacidade de replicação do HIV. Seus dados sugerem que, em certos tipos de células brancas, a infecção de TB induz uma proteína—uma entre várias—que estimula a replicação do HIV.

Goldfeld também está envolvida no ensaio clínico CAMELIA, no Camboja, que estuda qual é o melhor momento para começar a terapia de HIV em pessoas coinfetadas que já iniciaram o tratamento para TB. O momento certo para iniciar a terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) em pessoas coinfetadas é um enigma para cientistas e clínicos. Iniciar a HAART em pessoas coinfetadas tarde demais resulta em mortalidade mais alta, pois seus sistemas imunológicos ficam debilitados demais pelo HIV e, portanto, elas não conseguem suportar infecções que as pessoas com sistemas imunológicos saudáveis normalmente conseguem controlar. Por outro lado, também existem preocupações de que iniciar a HAART precocemente possa resultar em reações e interações adversas entre as drogas. “[Existia] uma crença de que as pessoas



não poderiam tomar sete tipos diferentes de medicamentos ao mesmo tempo”, diz Goldfeld. “Portanto, a recomendação era esperar até que a fase intensiva da terapia de TB tivesse terminado para começar a HAART.”

Além disso, os sintomas de TB podem, às vezes, piorar quando a HAART é iniciada. Por motivos que os cientistas não entendem completamente, alguns indivíduos coinfetados desenvolvem síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI), uma doença inflamatória considerada associada ao aumento do número de células imunes que combatem infecções—conhecidas como células T CD4+—que, ironicamente, é um dos benefícios da HAART. Goldfeld diz que, tipicamente, a SIRI começa de seis a oito semanas depois do início da HAART.

Segundo Goldfeld, o objetivo do estudo CAMELIA, que acabou de recrutar 661 volun-

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Economia ameaça o progresso mundial em imunização
- ▶ Reunião da OMS para avaliar a estratégia “testar e tratar”

BÁSICAS

- ▶ Entendendo a busca por correlatos imunológicos de proteção do estudo RV144

tários coinfectados, é verificar se o início precoce da HAART aumenta o índice de sobrevivência das pessoas coinfectadas e com o sistema imunológico debilitado, apesar do possivelmente mais complexo controle clínico inicial de problemas como a SIRI. No estudo, alguns voluntários coinfectados iniciam a HAART duas semanas depois de iniciar a terapia de TB, enquanto outros adiam o início da HAART até dois meses depois de iniciar a terapia de TB. Os resultados do estudo, que avalia o índice de sobrevivência depois do início da terapia de TB, são esperados para meados de 2010.

Alguns voluntários recrutados para o CAMELIA também estão participando de outro estudo, o CAPRI-T, concebido para avaliar se certas características das células

T CD4⁺ têm participação na causa da SIRI. Os investigadores estão analisando amostras de sangue dos participantes coletadas em várias ocasiões depois de iniciarem a terapia de TB e o momento em que a SIRI ocorre, caso esta condição se desenvolva. A expectativa é que os resultados deste estudo também sejam divulgados em 2010.

Alan Sher, chefe do laboratório de doenças parasitárias do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA, apresentou dados de um estudo realizado em camundongos que sugere que a SIRI depende menos da quantidade de células T CD4⁺ do que de sua atividade.

Sher infectou primeiro camundongos deficientes em células T com *Mycobacterium avium*, que causa uma infecção parecida com TB nos animais. Quando receberam células T CD4⁺ de um camundongo normal, para imitar o aumento em células T CD4⁺ que ocorreria como resultado da HAART, os camundongos contraíram uma doença rápida parecida com a SIRI e morreram. No entanto, as células T injetadas não se expandiram mais nos camundongos infectados do que nos não infectados. Em vez disso, produziram moléculas que podem atrair outros tipos de células brancas para tecidos, incluindo os pulmões, onde podem causar danos. Ele acredita que intervir neste processo pode ser uma possível maneira de prevenir a SIRI em seres humanos.

Insights sobre a transmissão do HIV

O encontro também contou com apresentações que trataram do HIV e da TB separadamente, incluindo algumas que se concentraram na transmissão do HIV. Muito se aprendeu nos últimos anos sobre a transmissão do HIV. Isso inclui informações sobre os vírus específicos que são transmitidos de uma pessoa infectada a uma pessoa não infectada. Por exemplo, pesquisadores descobriram que cerca de 80% das infecções heterossexuais de HIV podem ser atribuídas a uma variante do vírus transmitido (ver o artigo *Entendendo o vírus transmitido* na seção *Básicas* do VAX de abril de 2009). Isso ocorre ainda que existam numerosas variantes de HIV em circulação no parceiro já infectado. Isto levou os pesquisadores a concluir que existe um tipo de gargalo que ocorre na transmissão do HIV que limita drasticamente o número de vírus que conseguem estabelecer uma infecção. No entanto, a estreiteza do gargalo depende da rota da transmissão do HIV. Pesquisadores observaram que em homens que fazem sexo com homens (HSH) e usuários de drogas injetáveis (UDIs), existem geralmente mais variantes do HIV que são transmitidas

e estabelecem uma nova infecção pelo HIV.

Segundo George Shaw, professor de medicina e microbiologia da Universidade do Alabama, e um dos cientistas pioneiros que documentaram estes eventos iniciais na transmissão do HIV, estudos recentes em UDIs indicam que pelo menos 17 vírus transmitidos diferentes foram determinados como responsáveis por estabelecer a infecção. “Existem tantos que é impossível contá-los [precisamente], afirma. Isto sugere que pode ser fundamentalmente mais difícil proporcionar proteção contra algumas rotas de transmissão”.

PrEP de Anticorpo

Uma estratégia muito debatida para prevenir a transmissão do HIV é a administração de terapia antiretroviral em indivíduos não infectados pelo HIV antes de serem expostos ao vírus, uma abordagem conhecida como profilaxia pré-exposição (PrEP; ver o artigo *Trabalho de PrEP* na seção *Em foco* do VAX de novembro de 2008). David Ho, professor da Universidade Rockefeller e diretor do Centro de Pesquisa da Aids Aaron Diamond, está desenvolvendo uma estratégia de PrEP nova que envolve administrar um anticorpo nos indivíduos, em vez de terapia antiretroviral. O anticorpo, chamado de Ibalizumab, liga-se à molécula na superfície das células T CD4⁺ que o HIV usa para entrar. Ao se ligar a esta molécula, o anticorpo impede que o HIV infecte as células T CD4⁺, o principal alvo do vírus.

Atualmente, o Ibalizumab está sendo estudado em testes clínicos de Fase IIb como terapia de HIV, mas Ho acredita que o anticorpo também deveria ser testado em pessoas não infectadas para verificar se tem alguma utilidade como estratégia de prevenção do HIV. Ele disse que esta estratégia de prevenção exigiria dosagens menos frequentes do que a terapia antiretroviral e, tipicamente, está associada a um menor número de eventos adversos.

No entanto, a administração do Ibalizumab não é necessariamente sem riscos. Uma preocupação em relação a anticorpos que se ligam a esta molécula na superfície de células T CD4⁺ é que podem inibir a função normal dessas células imunes importantes. No entanto, o Ibalizumab não parece interferir com a função imune normal, diz Ho.

Ho está agora testando o Ibalizumab em primatas não humanos para verificar se consegue prevenir a infecção pelo HIV, além de estar planejando lançar um estudo de Fase I em voluntários saudáveis. Ele também planeja aperfeiçoar mais o anticorpo para que só precise ser administrado em intervalos de alguns meses. ■

Regina McEnery contribuiu para este artigo.

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO

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 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, francês, 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 impresso e distribuído em parceria com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV), uma ONG baseada em São Paulo. Para mais informações, acesse: www.giv.org.br

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 24 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.

Copyright 2009.



Economia ameaça o progresso mundial em imunização

A TERCEIRA EDIÇÃO DO RELATÓRIO State of the World's Vaccines and Immunization (Situação Mundial das Vacinas e da Imunização) trouxe algumas boas notícias sobre os esforços rumo à imunização de crianças contra doenças que podem ser prevenidas por vacinas e o desenvolvimento de novas vacinas, mas também alguns avisos alarmantes sobre como a crise econômica mundial pode impedir que os programas de imunização progridam.

O relatório, publicado em outubro pelo Banco Mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), observou que, atualmente, existem 106 milhões de crianças que recebem as três doses requeridas da vacina tríplice bacteriana DPT (difteria-coqueluche-tétano) antes de completarem um ano de vida—um aumento de 74% na cobertura desde 2000. Apesar deste progresso, ainda existem 24 milhões de crianças por ano que não recebem nem ao menos uma única dose da vacina tríplice bacteriana.

“Este relatório é realmente uma convocação a todos para que entrem em ação. Precisamos segui-lo à risca,” disse Graeme Wheeler, diretor administrativo de operações do Banco Mundial, na ocasião da revelação do relatório, em 21 de outubro, em

Washington, D.C. Wheeler disse que a estimativa é que seja necessário 1 bilhão de dólares americanos para assegurar que vacinas novas e existentes sejam administradas a todas as crianças em 72 dos países mais pobres do mundo. A crise econômica mundial está causando preocupação de que a Meta de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas para reduzir em 66% a mortalidade entre crianças com menos de cinco anos de idade entre 1990 e 2015 não seja atingida se os países forem forçados a limitar suas campanhas de imunização.

O relatório observou que também serão necessários investimentos contínuos para acelerar o desenvolvimento de vacinas contra a tuberculose, Aids e malária, doenças responsáveis por mais de quatro milhões de mortes por ano, principalmente nos países em desenvolvimento. Existem atualmente cerca de 80 vacinas candidatas nos estágios finais de testes clínicos, sendo que 40 delas visam curar doenças para as quais ainda não existem vacinas. Entre elas, a vacina candidata contra a malária conhecida como RTS,S/AS01, que está sendo desenvolvida pela GlaxoSmithKline Biologicals e atualmente em teste em um ensaio de Fase III na África, foi citada como uma vacina de alto impacto em estágio mais avançado de testes clínicos.

Reunião da OMS para avaliar a estratégia “testar e tratar”

QUASE UM ANO DEPOIS de um quinteto de pesquisadores da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicar um artigo no *The Lancet* que descreve os resultados de um modelo matemático que previa que a combinação de testes anuais de detecção do HIV e tratamento imediato com drogas antiretrovirais (ARV) poderia potencialmente acabar com a epidemia da Aids dentro de 50 anos, cientistas, profissionais da saúde pública e ativistas comunitários se reuniram de 2 a 4 de novembro para debater exclusivamente a estratégia chamada “testar e tratar” (ver o artigo *Estratégia “testar e tratar” posta à prova* no VAX de julho de 2009).

A OMS realizou a reunião em Genebra, na Suíça, para estimular o debate sobre as implicações éticas, aceitabilidade e viabilidade da implementação da abordagem “testar e tratar” em diversos grupos. Embora a estratégia pareça promissora com base em modelos matemáticos, ainda não foi submetida aos rigores de um teste clínico controlado randomizado.

Entre os especialistas que se reuniram em Genebra estava Julio Montaner, presidente da Sociedade Internacional de Aids, um defensor acirrado do início precoce do tratamento com drogas antiretrovirais (ARVs) que tem estudado o impacto que a expansão das ARVs tem tido sobre a diminuição da carga viral comunitária e da incidência do HIV em Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá. A carga viral comunitária reflete a carga viral média de um grupo de indivíduos infectados pelo HIV. Montaner afirma que um estudo que examinou o efeito da expansão do tratamento com drogas antiretrovirais de 3.500 indivíduos infectados pelo HIV para 5.000 em uma comunidade em Vancouver parece ter tido impacto no índice de transmissão. “No momento, só posso dizer que os índices de infecção de HIV estão diminuindo”, diz Montaner.

Pesquisadores americanos esperam lançar um estudo piloto no

segundo trimestre do ano que vem para avaliar a viabilidade de implementar a estratégia “testar e tratar” em Washington, D.C., cidade com o mais elevado índice de prevalência de HIV dos EUA, e no Bronx, na cidade de Nova York, que apresenta o índice mais elevado de mortes causadas pela Aids dos cinco bairros da cidade porque muitos indivíduos infectados pelo HIV são diagnosticados tardiamente. O estudo de três anos será realizado em comunidades de alto risco onde a pobreza, a discriminação racial, o estigma da Aids, a falta de confiança nos médicos e outros fatores podem ser obstáculos ao acesso à assistência médica. Wafaa El-Sadr, diretora do Centro de Pesquisa Epidemiológica de Doenças Infecciosas da Escola de Saúde Pública da Universidade de Columbia, encabeçará o estudo piloto, que está sendo financiado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA e reflete um esforço colaborativo entre o NIAID, o Centros para o Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e departamentos de saúde locais nas duas cidades.

Segundo El-Sadr, o estudo visa determinar a melhor maneira de vincular programas de testagem e tratamento do HIV, reter indivíduos infectados pelo HIV nos programas de tratamento e assegurar que as pessoas sigam à risca seus regimes diários de ARV.

“O que obtive da reunião [da OMS] foi um compromisso coletivo quanto à importância de continuar a expandir o acesso ao tratamento”, disse El-Sadr. “Somente cerca de 40% das pessoas que precisam de tratamento hoje conseguem obtê-lo. Temos um longo caminho à nossa frente.”

Mark Harrington, ativista que lidera o Treatment Action Group da cidade de Nova York, disse que, no mínimo, a estratégia “testar e tratar” pode proporcionar um vínculo melhor entre a prevenção e o tratamento. “O cuidado, o tratamento e a prevenção precisam acontecer simultaneamente.”

Entendendo a busca por correlatos imunológicos de proteção do estudo RV144

Como o estudo de vacina contra a Aids realizado recentemente na Tailândia pode ajudar a informar os pesquisadores sobre os tipos de respostas imunes que podem proporcionar proteção contra o HIV? *Por Regina McEnerly*

UM ESTUDO DE EFICÁCIA concluído recentemente na Tailândia, conhecido como RV144, revelou que duas vacinas candidatas administradas em sequência em um regime conhecido como primária-mais-reforço poderiam reduzir o risco de infecção pelo HIV em 31,2% (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força* na seção *Em foco* do VAX de outubro de 2009). O estudo forneceu a primeira evidência de eficácia de qualquer vacina candidata contra a Aids.

As vacinas funcionam porque treinam o sistema imunológico a produzir vários tipos de células imunes e proteínas, conhecidas como respostas imunes, contra um vírus ou bactéria específico. Uma vacina pode induzir muitos tipos diferentes de respostas imunes, incluindo anticorpos (proteínas em forma de Y que se ligam aos vírus e impedem que infectem as células), respostas imunes celulares (células T CD4⁺ e CD8⁺ que organizam a eliminação das células infectadas pelo vírus), bem como respostas imunes naturais ou inatas. No caso do HIV, os pesquisadores ainda não sabem que tipos de respostas imunes são necessárias para proporcionar proteção. Embora as vacinas candidatas testadas no RV144 tenham proporcionado apenas uma eficácia modesta, este estudo proporciona aos cientistas a primeira oportunidade para tentar descobrir que respostas imunes induzidas por estas candidatas realmente protegeram os voluntários humanos contra a infecção pelo HIV. As respostas imunes específicas responsáveis pela proteção são conhecidas como correlatos imunológicos de proteção (ver o artigo *Entendendo os correlatos de proteção, Parte I e II* na seção *Básicas* do VAX de novembro de 2006 e dezembro de 2006).

Se for possível identificar os correlatos imunológicos de proteção no RV144, isso pode ser um incentivo significativo à pesquisa de vacinas contra a Aids. Assim, os cientistas poderiam criar vacinas candidatas contra a

Aids que induzam essas respostas específicas em níveis mais elevados e, portanto, melhorar a eficácia modesta observada no RV144. No entanto, não será uma tarefa fácil identificar os correlatos deste estudo. No total, um número relativamente pequeno de voluntários foram infectados pelo HIV durante o RV144, portanto os pesquisadores têm um grupo limitado de indivíduos no qual buscar correlatos imunológicos.

A busca

Os pesquisadores começaram a buscar por correlatos fazendo uma busca por tipos diferentes de respostas imunes em milhares de amostras de sangue e células coletadas de voluntários durante o RV144. Especificamente, os pesquisadores examinarão de perto as amostras obtidas dos 51 participantes que receberam as vacinas candidatas mas, mesmo assim, foram infectados pelo HIV por meio de exposição natural ao vírus. Amostras dos voluntários serão comparadas às dos 8.146 participantes que receberam as vacinas candidatas, mas não foram infectados.

Existem muito mais voluntários vacinados não infectados do que infectados, por isso os cientistas tentarão correlacionar cada pessoa vacinada infectada pelo HIV com quatro a cinco que não foram infectadas e têm perfil demográfico ou genético semelhante. Correlacionar as amostras o mais precisamente possível em termos de sexo, raça, idade, nível de risco ao HIV e histórico genético permitirá aos pesquisadores descartar o papel que estes outros fatores possam ter desempenhado nas respostas imunes às vacinas candidatas.

Os pesquisadores usarão vários testes de laboratório, ou ensaios, para tentar descobrir se uma resposta imune específica—incluindo anticorpos ou respostas imunes celulares—ocorreu com mais frequência ou a um nível mais alto nos voluntários vacinados que não foram infectados pelo HIV do que nos que foram. Embora o RV144 tenha revelado alguma eficácia na prevenção da aquisição do HIV, o regime primária-mais-reforço não pareceu ter qualquer impacto sobre a quantidade de vírus em circulação no sangue dos indivíduos que foram infectados pelo HIV,

apesar de vacinados. Este resultado levou muitos pesquisadores a supor que o nível modesto de proteção deveu-se, mais provavelmente, a respostas de anticorpos do que a respostas imunes celulares. Os anticorpos são a chave da proteção proporcionada por praticamente todas as vacinas existentes. Mesmo assim, os pesquisadores analisarão com atenção todas as categorias de respostas imunes na busca por correlatos do RV144.

Amostras limitadas

Os cientistas precisarão escolher com cuidado os ensaios que serão realizados porque a quantidade de amostras coletadas durante o RV144 foi limitada. Este estudo não foi concebido para determinar os correlatos de proteção. Nenhuma amostra foi coletada até depois do sexto mês do período de vacinação, e os pesquisadores não coletaram amostras de células ou tecidos de mucosa onde a transmissão sexual do HIV ocorre.

A busca por correlatos também é prejudicada pelo fato de os pesquisadores não saberem exatamente quando as pessoas foram expostas ao HIV e se os voluntários vacinados que não foram infectados pelo HIV chegaram a ser expostos ao vírus.

Estudos adicionais

Existem outros estudos que podem ajudar a identificar os correlatos de proteção. Um deles, já em andamento, é conhecido como RV152. Envolve 51 indivíduos que ficaram infectados no RV144 apesar da vacinação. As informações coletadas destes voluntários pode ajudar no entendimento das características do vírus que infectou estes indivíduos. Os investigadores também estão considerando se devem conduzir um estudo menor com o mesmo regime primária-mais-reforço concebido especificamente para tentar determinar os correlatos imunes.

Pode ser que os pesquisadores também consigam obter pistas valiosas de estudos em primatas não humanos. Se conseguirem replicar a proteção observada no RV144 em primatas não humanos, podem usar este modelo para tentar identificar as respostas imunes responsáveis pela proteção. ■

