

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Preparação para o futuro

O estudo iPrEx oferece outra dose de boas notícias para o campo de prevenção do HIV, mas é provável que a implementação seja desafiadora *Por Regina McEnery e Kristen Jill Kresg*

A CAIXA DE FERRAMENTAS DE PREVENÇÃO do HIV deve ser vista como metade cheia ou metade vazia?

Em novembro passado, às vésperas do Dia Mundial de Luta Contra a Aids, pesquisadores anunciaram os resultados de um estudo de eficácia há muito esperado, conhecido como iPrEx. Foi demonstrado que a administração diária dos antiretrovirais (ARVs) emtricitabina (FTC) e tenofovir (TDF) teve um índice de eficácia de 44% na prevenção da infecção pelo HIV entre aproximadamente 2.500 homens e mulheres transgêneros que fazem sexo com homens, em 11 sítios clínicos no Brasil, Peru e Equador, EUA, África do Sul, e Tailândia. Estes foram os primeiros resultados de eficácia de profilaxia pré-exposição (PrEP)—a administração de ARVs antes da exposição ao HIV—e dão seguimento a uma série de boas notícias no campo de pesquisa de prevenção do HIV.

Em julho passado, pesquisadores de microbicidas reportaram que a aplicação vaginal de 1% de TDF em forma de gel foi 39% eficaz no bloqueio da infecção pelo HIV e, em setembro de 2009, pesquisadores comunicaram os resultados do estudo RV144 na Tailândia que mostraram que um regime de vacinação primária-mais-reforço proporcionou cerca de 31% de proteção contra a infecção pelo HIV.

Os resultados do iPrEx, publicados no *New England Journal of Medicine (NEJM)* em dezembro, aceleraram as discussões sobre a possível implementação da PrEP, dependendo dos resultados de outros testes de eficá-

cia cuja divulgação é esperada nos próximos meses. Diversos fatores, desde clínicos a financeiros, que podem servir de obstáculos para fazer da PrEP uma arma viável na batalha contra o HIV estão, agora, sendo considerados.

Um dos maiores obstáculos à implementação da PrEP como uma estratégia de prevenção do HIV será a adesão—para que a droga dê resultado, os indivíduos sob risco de infecção pelo HIV devem usá-la constantemente. No estudo iPrEx, a probabilidade de infecção pelo HIV foi 12,9 vezes menor entre os indivíduos no grupo FTC-TDF que tinham níveis detectáveis das drogas no sangue, correspondendo a uma redução de 92% no risco de infecção pelo HIV, comparado com os voluntários no grupo FTC-TDF que não apresentaram níveis detectáveis das drogas no sangue.

E como os resultados do iPrEX sugerem, o índice de adesão, quando comunicado pelos próprios participantes, nem sempre é exato. No estudo iPrEX, os voluntários foram aconselhados mensalmente a seguir o regime de dosagem diária e, nas consultas mensais, os investigadores coletavam informações sobre a adesão fornecidas pelos próprios participantes, bem como realizavam a contagem das pílulas. Os níveis das drogas também foram medidos usando um teste de sangue concebido para detectar TDF 14 dias ou mais depois da última dose. Os níveis das drogas indicaram que o índice de adesão comunicado pelos participantes não era uma medida precisa da frequência com que os voluntários realmente tomaram as pílulas.

Os investigadores do estudo iPrEX especu-

lam que os efeitos colaterais, incluindo náusea e perda involuntária de peso, associados com o início do uso das drogas do estudo podem ter contribuído para o baixo índice de adesão.

Monitorar os efeitos colaterais associados com a PrEP será outra consideração importante antes de esta estratégia ser implementada. No estudo iPrEX, os investigadores observaram uma tendência rumo a níveis sorológicos mais elevados de creatinina—um resíduo químico que pode prejudicar a função dos rins no grupo FTC-TDF comparado com os participantes que tomaram placebo. Embora este efeito colateral somente tenha ocorrido em um subconjunto pequeno de voluntários e, aparentemente, foi revertido quando as drogas do estudo deixaram de ser tomadas, Nelson Michael, diretor do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Arma-

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Pesquisa que desencadeou a campanha contra as vacinas é chamada de “fraude complexa”
- ▶ Campanha de vacinação maciça contra a meningite lançada na África

BÁSICAS

- ▶ Entendendo a evolução dos anticorpos amplamente neutralizantes

das dos Estados Unidos, autor de um editorial no NEJM sobre o estudo iPrEx, concluiu que “este resultado levanta preocupações tanto de segurança quanto de monitoramento em relação aos possíveis efeitos tóxicos cumulativos associados à exposição em grande escala à terapia diária de FTC-TDF durante um período prolongado.”

Outra preocupação com a PrEP é o potencial para desenvolvimento de resistência às drogas se a pessoa for infectada pelo HIV sem saber e continuar a usá-las. No estudo iPrEx, nenhum dos voluntários do grupo FTC-TDF nem do grupo que recebeu o placebo que foram infectados pelo HIV durante o estudo desenvolveu resistência às drogas, salvo dois voluntários que receberam FTC-TDF porque suas infecções de HIV não foram detectadas durante o recrutamento. Os pesquisadores especulam que a ausência de qualquer resistência às drogas pode ter sido causada, em parte, pela baixa adesão geral às drogas do estudo.

Outros desafios substanciais serão determinar como pagar pela PrEP e quem a rece-

berá. Segundo o mais recente relatório do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, mais 1,2 milhão de pessoas infectadas pelo HIV em países de baixa e média renda receberam ARVs em 2009, levando o total para 5,2 milhões, um aumento de 30% em relação a 2008. Apesar deste progresso, somente um terço das pessoas infectadas pelo HIV que precisam de ARVs as estão recebendo atualmente. Um dos maiores dilemas, caso a PrEP passe a fazer parte do pacote de prevenção padrão, é se os ARVs devem ser oferecidos às pessoas não infectadas quando tantas outras infectadas pelo HIV não estão recebendo tratamento.

Antes de se tratar de qualquer questão relacionada à implementação, Robert Grant, professor associado de medicina do Instituto GlaxoSmithKline de Virologia e Imunologia e principal investigador do estudo iPrEx, diz que os pesquisadores ainda precisam esclarecer diversas dúvidas clínicas, incluindo se a combinação FTC-TDF é eficaz na prevenção da infecção pelo HIV em outras populações de alto risco, como usuários de drogas injetáveis ou mulheres em áreas de alta prevalência de HIV.

Grant diz que também será importante determinar se a dosagem diária é necessária ou se a dosagem intermitente antes e depois das relações sexuais, que está sendo estudada em ensaios clínicos, será suficiente para proporcionar proteção contra a infecção pelo HIV. “Acho que o período de tempo pelo qual as pessoas podem usar isto também é uma questão em aberto”, acrescenta Grant. “A duração média do seguimento no estudo iPrEx foi 1,2 ano; o máximo foi 2,8 anos. No entanto, é concebível que as pessoas queiram usar [FTC-TDF] por mais tempo.”

Os resultados do estudo iPrEx gerou discussões entre os investigadores e ativistas de vacinas contra a Aids sobre como ou se a PrEP poderia afetar os ensaios clínicos das vacinas candidatas contra a Aids (ver barra lateral nesta página). Há também discussões sobre como os resultados do iPrEx podem afetar os testes de vacinas em andamento, como o estudo HVTN 505 que envolve 1.350 homens que fazem sexo com homens nos EUA. Em 28 de janeiro, os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA forneceram uma orientação interina para profissionais de saúde sobre o uso de PrEP (para ver as diretrizes, acesse <http://www.cdc.gov/mmwr>). No momento, o CDC recomenda que a PrEP somente seja considerada para HSH adultos sob alto risco de infecção pelo HIV por meio de sexo, observando, no entanto, que essas drogas não são licenciadas para uso na prevenção do HIV e que a segurança da PrEP a longo prazo ainda é desconhecida. Diretrizes formais dos EUA para uso de PrEP em HSH estão sendo desenvolvidas. ■

IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA SOBRE VACINAS



Os resultados do estudo iPrEx gerou discussões sobre como a implementação da profilaxia pré-exposição (PrEP) pode afetar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas candidatas contra o HIV. Para tratar desta questão, o VAX procurou Mitchell Warren,

diretor executivo da AVAC, uma organização líder no ativismo em pesquisa de prevenção do HIV, com sede na cidade de Nova York.

Que impacto a PrEP poderia ter sobre os ensaios de vacinas?

Se a eficácia da PrEP for comprovada e ela for introduzida, as coisas ficarão mais complexas. Já existem diversas conversas sobre o que fazer entre os homens que fazem sexo com homens que estão participando no ensaio de vacina HVTN 505 (ver *Em foco* nesta edição). Com isso, existe a questão realmente imediata se a PrEP deve ou não ser integrada no ensaio em andamento. Isso tem implicações em termos do escopo e do tamanho do ensaio.

Nos ensaios futuros, mesmo se a PrEP funcionar, não sabemos onde será introduzida. Se a PrEP passar a fazer parte do regime de prevenção padrão entre casais sorodiscordantes [nos quais um parceiro está infectado pelo HIV e o outro não], pode não ser mais possível conduzir ensaios de vacinas nesta coorte. Mas isso é ainda uma pergunta em aberto, e uma razão de o estudo PrEP com casais sorodiscordantes em andamento ser tão importante. Mesmo se a PrEP der bom resultado nesta coorte, muitas pessoas poderiam optar por não usá-la.

Existem também oportunidades para estudar a eficácia destes métodos [PrEP e vacinas] em combinação. Se examinarmos os resultados da RV144, a vacina foi modestamente eficaz em uma população de baixo risco. Isso levanta uma questão: a PrEP poderia reduzir o risco de transmissão nas populações de alto risco o suficiente para que uma vacina como a RV144 não precisasse “trabalhar sozinha”? Fico muito empolgado com esta possibilidade.

Existem estudos planejados para examinar isso?

Existem muitas discussões no momento, mas eu gostaria de ver o desenvolvimento de uma agenda científica específica.

A PrEP reduz a necessidade de uma vacina contra a Aids?

De modo algum. A maneira como a PrEP é administrada e a quem, e quem paga por tal administração, ainda está incerta. Serão necessários muito tempo, esforço e recursos para nos ajudar a entender isso. Os métodos controlados pelo usuário são a espinha dorsal da prevenção do HIV, mas nunca são suficientes. Vimos isso no caso do uso de camisinhas. Elas são mais eficazes que a PrEP ou a combinação de vacinas na RV144, mas a adesão faz diferença. No estudo PrEP, a adesão foi baixa, portanto quando examino os resultados de estudos de prevenção do ano passado, como o CAPRISA e o iPrEx, eles indicam o grau de importância de uma vacina.

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEneary

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 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.

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. 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



Pesquisa que desencadeou a campanha contra as vacinas é chamada de “fraude complexa”

UM ARTIGO PUBLICADO ESTE MÊS pelo *British Medical Journal* (*BMJ*) concluiu que um estudo controverso de 1998 que sugeriu um possível vínculo entre a doença gastrointestinal e o surgimento de distúrbios comportamentais, incluindo o autismo, em crianças depois de receberem a vacina tríplice (sarampo, rubéola, caxumba) foi uma “fraude complexa”. Brian Deer, um jornalista britânico especializado em investigações que redigiu o artigo publicado no *BMJ*, disse que os autores do estudo, originalmente publicado no *The Lancet*, descreveram enganosamente os históricos médicos da maioria das 12 crianças que participaram no estudo. Ele também disse que Andrew Wakefield, o médico inglês que liderou o estudo, lucrou com seus resultados.

O artigo do *BMJ* é somente a evidência mais recente que contesta o estudo que é amplamente reconhecido como um dos principais desencadeadores de um movimento antivacinação no Reino Unido e em outros países. “Estudo após estudo mostra que não existe conexão [entre a vacina tríplice e o autismo]”, diz Paul Offit, diretor do Centro de Educação sobre Vacinas do Hospital da Criança da Filadélfia.

No ano passado, *The Lancet* retratou-se em relação ao estudo de 1998 depois que um painel regulatório no Reino Unido concluiu que os autores haviam agido de maneira antiética (ver *Notícias mundiais* no VAX de março de 2010). Posteriormente, Wakefield teve sua licença médica caçada no Reino Unido. Em resposta ao artigo publicado no *BMJ*, Wakefield fez uma declaração dizendo que os problemas de saúde identificados nas crianças “não eram um embuste e que não existiu qualquer tipo de fraude”. Ele também afirmou que não visava lucrar com as conclusões.

Embora as organizações de saúde pública e os pediatras tenham tentado tranquilizar o público de que a vacina tríplice é segura para as crianças, os índices de imunização do Reino Unido despencaram depois que o estudo foi publicado no *The Lancet*. Em 1997, o ano antes de o estudo ser publicado no *The Lancet*, 91% das crianças do Reino Unido foram vacinadas. Em

2003, o índice caiu significativamente para 60% em algumas partes do país. “Em algumas áreas de Londres menos de 50% da população foi imunizada”, diz Offit.

O declínio nos índices de vacinação vai além do Reino Unido. No ano passado, os CDC (Centros para o Controle e Prevenção de Doenças) dos EUA comunicaram, durante uma conferência sobre pediatria em Vancouver, que a porcentagem de pais americanos que se recusaram a vacinar ou atrasaram a vacinação de seus filhos havia aumentado de 22% em 2003 para 39% em 2008. Segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância, o receio a respeito de eventos adversos causados por vacinas também levou a uma queda de 10% nos índices de vacinação na Ucrânia entre maio de 2008 e março de 2009.

E quando os índices de vacinação caem, as consequências podem ser calamitosas e até mesmo fatais. “Agora, estamos vendo surtos de doenças infecciosas em níveis que não víamos antes”, diz Offit, cujo novo livro, “*Deadly Choices: How the Anti-Vaccine Movement Threatens Us All*” (Escolhas mortais: como o movimento anti-vacinas ameaça a todos nós), descreve a história do movimento anti-vacinas moderno e suas consequências.

Offit observa, por exemplo, que em 2010 a Califórnia teve o pior surto de coqueluche desde 1947. As autoridades de saúde da Califórnia reportaram aproximadamente 9.000 casos confirmados, prováveis ou suspeitos desde 1o de janeiro de 2010, e 10 mortes.

“Quando você opta por não vacinar seus filhos, não é uma escolha que você está fazendo exclusivamente para si mesmo”, acrescenta Offit. “Você está fazendo a escolha por outras pessoas que estão próximas de você ou que podem ser jovens demais para serem vacinadas, ou que estão fazendo quimioterapia para tratar de câncer ou recebendo terapia imunossupressiva para transplantes que fizeram. Elas dependem das pessoas ao seu redor para serem vacinadas e, se não forem, serão as que mais provavelmente sofrerão, serão hospitalizadas e morrerão devido a doenças.” —*Regina McEnery*

Campanha de vacinação maciça contra a meningite lançada na África

UMA NOVA VACINA, CHAMADA MENÁFRIVAC, com potencial de eliminar a meningite meningocócica em 25 países africanos foi iniciada no fim do ano passado pelo Meningitis Vaccine Project (MVP), uma parceria entre a Organização Mundial da Saúde e a PATH, uma organização sem fins lucrativos sediada em Seattle que atua na área de saúde global.

Uma campanha de vacinação foi lançada nos países africanos ocidentais de Burkina Faso, Mali e Níger, que, segundo a Fundação Bill & Melinda Gates, uma apoiadora importante do MVP, se expandirá em breve aos países vizinhos.

A vacina foi desenvolvida para combater a meningite causada por meningococos do grupo A—o tipo mais comum de meningite na África—e quando plenamente implementada atingirá, segundo Marc LaForce, diretor do MVP baseado em Genebra,

um total estimado de 12,5 milhões de africanos. “A África é o único lugar na Terra que continua a ter estes surtos impressionantemente grandes de meningite do grupo A”, diz ele, acrescentando que a estimativa é que 450 milhões de africanos estejam sob risco de contrair a meningite do grupo A. No continente africano, epidemias ocorrem a cada intervalo de sete a 14 anos. Em 2009, um surto sazonal de meningite que atingiu partes da África subsaariana infectou 88.000 pessoas e causou mais de 5.000 mortes.

LaForce compara a logística necessária para realizar a campanha de vacinação maciça à invasão da Normandia. “Em duas semanas, mais de 11.000 vacinadores em três países diferentes aplicarão vacinas em mais de 12,5 milhões de pessoas”, diz ele.

continua na próxima página

Entendendo a evolução dos anticorpos amplamente neutralizantes

À medida que amadurecem, alguns anticorpos acumulam mutações que melhoram sua capacidade de ligação ao HIV e neutralização do vírus *Por Regina McEneary*

ANTICORPOS SÃO UMA das principais maneiras de o corpo se defender contra patógenos invasores. Essas proteínas que combatem infecções podem se ligar a vírus e neutralizá-los. Acredita-se também que os anticorpos sejam essenciais para a proteção proporcionada pela maioria, se não todas, das vacinas existentes.

Nos últimos meses, pesquisadores isolaram diversos anticorpos do sangue de indivíduos infectados pelo HIV que conseguem desativar ou neutralizar uma alta porcentagem de subtipos de HIV em testes de laboratório (ver o artigo *Entendendo os avanços na busca por anticorpos que combatem o HIV* na seção *Básicas* do VAX de março de 2010). Estes anticorpos são conhecidos como anticorpos amplamente neutralizantes. Alguns deles podem até mesmo neutralizar o HIV em concentrações muito baixas, sugerindo que são muito potentes.

Agora, a meta dos pesquisadores de vacinas contra a Aids é tentar conceber vacinas candidatas que possam fazer com que o sistema imune do corpo produza, de forma análoga, anticorpos amplamente neutralizantes potentes contra o HIV. Embora esta seja uma tarefa fenomenal, os pesquisadores estão alcançando progresso considerável em termos de entender como esses anticorpos amplamente neutralizantes evoluem nas pessoas infectadas pelo HIV.

Formação de anticorpos

No sistema imune, muitos componentes participam na defesa contra vírus. Os anticorpos são constituídos por um tipo de célula imune produzida na medula óssea, conhecida

como célula B. Existem milhões de versões diferentes de células B. As células B são ativadas quando entram em contato com patógenos estranhos, como o HIV. Isto faz com que a célula B transforme-se em uma célula plasmática capaz de produzir anticorpos específicos ao HIV. Embora muitos anticorpos específicos ao HIV sejam produzidos, nem todos eles conseguem se ligar ao vírus e neutralizá-lo (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2007).

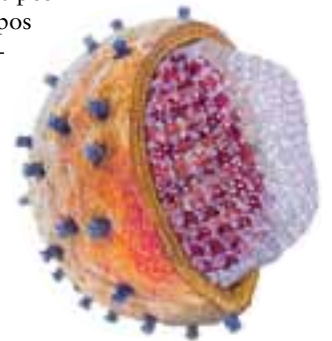
As células B começam a se multiplicar assim que se ligam ao HIV. À medida que se multiplicam, as células B começam a sofrer mutação ou a alterar seus genes. Algumas dessas mutações genéticas nas células B resultam na produção de anticorpos que conseguem se ligar melhor ao HIV. Essas células B superiores multiplicam-se continuamente, gerando outras mutações. Com cada ciclo de mutação e diferenciação, os anticorpos resultantes tornam-se mais maduros. Quanto mais maduros os anticorpos, melhores eles são. Este processo é chamado de maturação de afinidade.

Depois de os pesquisadores isolarem os anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV mais recentes, eles começaram a estudar suas características e descobriram que eles passaram pelo processo de maturação de afinidade muitas vezes, ou seja, acumularam muitas mutações. Estudos comprovaram que todos os anticorpos específicos ao HIV identificados até o momento apresentam alto grau de maturação de afinidade. Na verdade, estes anticorpos acumularam muito mais mutações do que qualquer outro anticorpo já estudado.

Os pesquisadores não sabem ainda se todas essas mutações são necessárias para os anticorpos neutralizarem os muitos subtipos diferentes de HIV tão bem. Mas em alguns casos, estudos revelaram que a reversão da maioria das mutações resultou em um anticorpo incapaz de neutralizar o HIV, o que sugere que pelo menos algumas das mutações são necessárias.

Quais são as implicações para as vacinas?

Para estudar melhor como os anticorpos amplamente neutralizantes evoluem nas pessoas infectadas pelo HIV, os pesquisadores estão retornando a um dos doadores originais, de quem alguns dos anticorpos amplamente neutralizantes recentes foram isolados, para isolar muitos outros anticorpos das amostras de sangue. Desta maneira, eles podem identificar e estudar os precursores dos anticorpos amplamente neutralizantes e determinar a trajetória da evolução dos anticorpos, um processo parecido com a construção de uma árvore genealógica. Provavelmente, estas informações serão úteis aos pesquisadores ao tentarem desenvolver vacinas candidatas que possam gerar anticorpos amplamente neutralizantes semelhantes.



NOTÍCIAS MUNDIAIS, continuação

A MenAfriVac, que autoridades de saúde apresentam como um padrão para o futuro do desenvolvimento internacional de vacinas, é baseada em uma vacina contra a meningite mais antiga que proporcionava proteção de curta duração combinada com uma proteína da vacina antitetânica que produz uma resposta imune mais potente. A vacina foi fabricada pelo Serum Institute da Índia por um

custo aproximado de USD 50 milhões, e está sendo distribuída por um custo abaixo de 50 centavos de dólar por dose.

A Aliança GAVI, uma organização sem fins lucrativos baseada em Genebra que estabelece parcerias com a indústria farmacêutica, agências de saúde e organizações filantrópicas para apoiar programas de vacinação nos países em desenvolvimento, contribuiu

com mais de USD 85 milhões para vacinar africanos contra a meningite em três países, mas diz que serão necessários mais USD 475 milhões para concluir a campanha. Até o momento, os financiadores que apoiam a iniciativa incluem a Fundação Michael & Susan Dell, Médicos sem Fronteiras e Fundo das Nações Unidas para a Infância. —*Regina McEneary*