

# vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

## Microbicidas Um gel finalmente garante lugar de destaque em Viena

A eficácia de um microbicida candidato foi o ponto alto na Conferência Internacional sobre Aids deste ano

Por Kristen Jill Kresge

2010 ERA PARA SER UM ANO MARCANTE na resposta mundial ao HIV/AIDS. Após o endosso dos estados membros da Organização das Nações Unidas (ONU) na Cúpula do Milênio da ONU de 2005, este era o ano em que a comunidade internacional deveria chegar ao acesso universal ao tratamento, prevenção e cuidado do HIV. No entanto, os mais de 19.000 delegados de 193 países que se reuniram em Viena, de 18 a 23 de julho para a XVIII Conferência Internacional sobre Aids não se surpreenderam com o fato de que esta meta está longe de ser realizada, apesar do progresso substancial no fornecimento de terapia antirretroviral (ART) aos que dela precisam.

"Não estamos nem próximos de cumprir a promessa de acesso universal", disse Julio Montaner, presidente em fim de mandato da Sociedade Internacional de Aids, anfitriã da conferência bianual.

A esperança de conseguir o acesso universal num futuro próximo foi enfraquecida pela desaceleração econômica persistente que afetou muitas das nações responsáveis pelos maiores volumes de financiamento de programas de tratamento e prevenção do HIV/Aids. As preocupações sobre financiamentos futuros dos programas de combate ao HIV/Aids dominaram a Conferência de Aids deste ano.

No entanto, em meio às nuvens de incerteza econômica, surgiu um ponto de destaque nos esforços para prevenção do HIV com os resultados do ensaio 004 do Centro para o Programa de

Pesquisa sobre a Aids da África do Sul (CAPRISA), que revelou que um microbicida candidato composto de um gel com 1% da droga antirretroviral tenofovir, usada no tratamento de infecção pelo HIV, conseguiu reduzir a incidência de HIV em 39% em um grupo de mulheres sul-africanas. Mesmo com este nível de eficácia, Salim Abdool Karim, um dos principais pesquisadores do ensaio, disse que modelos matemáticos indicam que "este gel poderia prevenir 1,3 milhões de novas infecções de HIV e mais de 800.000 mortes só na África do Sul". No entanto, Karim explicou que os resultados do CAPRISA 004 são, na verdade, apenas a "primeira etapa, e que estudos adicionais são necessários para confirmar as conclusões deste ensaio".

Felizmente, um desses estudos já está em andamento. O estudo Intervenções Vaginais e Oraais para Controlar a Epidemia (VOICE) está comparando a aplicação diária de um gel de tenofovir com a administração oral de tenofovir ou Truvada (uma pílula composta de uma combinação de tenofovir e outro antirretroviral, a entricitabina) em 5.000 mulheres no sul da África. A expectativa é que os resultados deste estudo sejam divulgados em 2013.

Depois de sediar com sucesso a Copa do Mundo deste ano, a África do Sul, ou pelo menos os pesquisadores que atuam na área de prevenção do HIV naquele país, tiveram outro motivo para comemorar. "Hoje comemoramos a prova de conceito dos microbicidas", disse Gita Ramjee, diretora da unidade

de pesquisa em prevenção do HIV do Conselho Sul-africano de Pesquisa Médica, que discursou na sessão na qual os resultados do CAPRISA 004 foram apresentados.

### Uma vitória sul-africana

Delegados e pesquisadores estavam claramente animados quanto aos resultados do estudo CAPRISA 004, o primeiro teste de eficácia de qualquer microbicida candidato a revelar uma redução estatisticamente significativa no risco de infecção pelo HIV. O público, na sessão lotada que ocorreu na véspera de as notícias dominarem as manchetes, aplaudiu em pé, por diversas vezes, os dados e os investigadores principais do estudo, o casal Quarraisha e Salim

## TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

### NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Primeira Estratégia Nacional contra Aids dos EUA visa reduzir o número de novas infecções
- ▶ Vacina candidata cujo alvo são células dendríticas entra na fase de ensaio clínico

### BÁSICAS

- ▶ Entendendo os custos e os benefícios dos testes de eficácia das vacinas contra a Aids

Abdool Karim. Os pesquisadores presentes também expressaram sua empolgação. "Estes resultados inéditos significam muito para mim pessoalmente", disse Ramjee.

O estudo de prova de conceito, duplo-cego controlado por placebo conhecido como CAPRISA 004 testou a segurança e a eficácia do microbicida vaginal à base de tenofovir em 889 mulheres com alto risco de infecção pelo HIV. As mulheres que participaram do estudo receberam aconselhamento regular sobre prevenção do HIV e foram instruídas a aplicar o gel até 12 horas antes e logo que possível depois de terem relações sexuais (no máximo 12 horas depois), um regime conhecido como BAT24.

O grau de adesão a esse regime de dosagem por parte das mulheres teve impacto óbvio sobre se foram ou não protegidas contra a infec-

ção pelo HIV. Os pesquisadores classificaram as mulheres que usaram o gel mais de 80% das vezes como um grupo com "alto índice de adesão". Entre este grupo, a eficácia do gel tenofovir foi um resultado estatisticamente significativo de 54%, se comparado com o placebo, acima da eficácia geral de 39%. A eficácia foi notavelmente menor, apenas 28%, entre o grupo de "baixo índice de adesão", que usou o gel menos de 50% do tempo. Agora, os pesquisadores estão estudando os níveis de presença da droga no sangue e no fluido cervicovaginal das voluntárias do CAPRISA 004 para encontrar possíveis explicações para o fato de algumas mulheres, mesmo usando o gel, terem se infectado.

Ao longo do estudo, os pesquisadores descobriram que o uso do gel diminuiu. Isto pode ser motivo de preocupação, pois o grau de adesão ao regime de aplicação do gel obviamente influenciará a eficácia de qualquer intervenção que dependa do comportamento dos usuários no mundo real. "Acredito que veremos um regime de uso muito diferente fora de um ambiente de teste", diz Salim Abdool Karim. Ele acredita que o uso do gel pode, na realidade, ser mais elevado em um contexto do mundo real porque as mulheres receberiam mensagens mais positivas. Em um ensaio clínico, Salim Abdool Karim disse que as mulheres são constantemente informadas de que podem estar obtendo o placebo ou que o gel pode não ter nenhum efeito.

A CONRAD, a Family Health International e o CAPRISA colaboraram para realizar o estudo CAPRISA 004, com 90% do financiamento fornecido pela Agência Norte-Americana para o Desenvolvimento Internacional e o restante com apoio do Departamento Sul-Africano de Ciência e Tecnologia.

### Atualização sobre PrEP e circuncisão

Além dos microbicidas à base de antirretrovirais, os pesquisadores aguardam ansiosamente os resultados de outros testes concebidos para determinar se as drogas antirretrovirais administradas oralmente a indivíduos não infectados pelo HIV podem protegê-los contra a infecção pelo HIV, uma estratégia conhecida como profilaxia pré-exposição (PrEP). Os primeiros resultados de eficácia de testes de dosagem diária de PrEP são esperados mais adiante este ano ou no início do próximo ano. No entanto, em Viena, os pesquisadores relataram alguns resultados preliminares de estudos de segurança menores com esta abordagem. Os dados de um ensaio de Fase II controlado por placebo nos EUA indicam que não ocorreram problemas de segurança significativos associados à administração de tenofovir uma vez por dia em homens que fazem sexo com homens (HSH) não infectados pelo HIV. O número geral de eventos adversos que ocorreram em homens que receberam tenofovir foi seme-

lhante ao do grupo placebo. O estudo, realizado pelos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, recrutou 400 HSH em Atlanta, San Francisco e Boston.

Os pesquisadores também apresentaram dados sobre a segurança da dosagem intermitente de Truvada em cinco mulheres profissionais do sexo e 67 HSH no Quênia, bem como em 36 casais sorodiscordantes (nos quais um parceiro está infectado pelo HIV e o outro não) em Uganda. Neste estudo, os pesquisadores compararam a dosagem diária de Truvada ou do placebo com um programa de dosagem intermitente, composto de uma dose fixa às segundas e sextas-feiras e de uma dose após cada ato sexual, sem ultrapassar o limite de uma pílula por dia. Quando o estudo de quatro meses foi encerrado, os pesquisadores constataram que os perfis de segurança das dosagens diárias e intermitentes de Truvada eram semelhantes. No entanto, de certo modo, o grau de adesão ao regime foi diferente.

O grau de adesão ao regime foi primeiramente avaliado usando o sistema de monitoramento de evento medicamentoso (MEMS), uma tampa eletrônica de frasco de pílulas que registra a data e a hora em que o frasco é aberto. Os investigadores também coletaram dados comportamentais comunicados pelos participantes por meio de questionários e com um serviço de mensagens curtas (SMS), interativo por celular. O grau de adesão geral ao regime de dosagem diária foi alto—83% entre os HSH e as profissionais do sexo em duas localidades no Quênia e 96% entre os casais sorodiscordantes em Uganda. O grau de adesão ao regime no grupo com dosagem intermitente foi menor, com um índice de adesão geral de 68% no Quênia e de 80% em Uganda. Nos dois grupos, os índices de adesão entre os casais sorodiscordantes foram significativamente maiores do que entre os HSH e as profissionais do sexo.

Este estudo, realizado pela IAVI em cooperação com a Iniciativa de Vacinas Contra a Aids do Quênia, o Instituto de Pesquisa Médica do Quênia, o Conselho de Pesquisa Médica de Uganda e o Instituto de Pesquisa de Vírus de Uganda, foi o primeiro a comparar a segurança e a adesão a um regime de PrEP intermitente com uso diário.

Embora diversos estudos de microbicidas e PrEP estejam em andamento, Bill Gates, copresidente da Fundação Bill & Melinda Gates, reiterou aos delegados em Viena que diversas estratégias comprovadas de prevenção do HIV, incluindo a circuncisão de adultos do sexo masculino, a prevenção da transmissão de mãe para filho e a troca de seringas, ainda precisam ser mais amplamente implementadas. Ele disse que estas estratégias são "tão baratas e eficazes que fica mais caro não implementá-las" e enfa-

# vax

## 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, francês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido como 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 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).

Copyright 2010.



tizou a necessidade de expandi-las assim que seu resultado for comprovado. "A circuncisão masculina é um avanço impressionante na prevenção", disse Gates.

Os esforços para expandir a circuncisão de adultos do sexo masculino, que revelou ser cerca de 60% eficaz na redução do risco de infecção pelo HIV entre homens heterossexuais em três estudos de grande porte, estão em andamento em diversos países africanos. Mas, talvez, em nenhum outro país houve mais progresso do que no Quênia, onde entre novembro e dezembro de 2009, o país realizou uma campanha em 11 distritos da província de Nyanza e realizou circuncisões voluntárias de 36.077 homens em 30 dias.

## Previsão de financiamentos

Preocupações com a situação econômica pairaram sobre praticamente todos os debates na IAC este ano. Segundo um relatório recente publicado pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS),

em 2008, o investimento mundial em HIV/Aids alcançou o recorde de US\$15,6 bilhões, um aumento de 39% no volume de financiamento do ano anterior.

No entanto, depois da crise econômica recente, muitos países congelaram seus investimentos em saúde global. "A ideia de que deveríamos reduzir os investimentos é ridícula", afirma Michel Sidibé, diretor executivo do UNAIDS. Uma análise do UNAIDS e da Fundação Família Kaiser, divulgada em Viena, revelou que as contribuições do Grupo das Oito Nações (G8), da Comissão Europeia e de outros governos proporcionou US\$7,6 bilhões para o combate à Aids nos países em desenvolvimento em 2009, praticamente o mesmo valor que suas contribuições de US\$7,7 bilhões em 2008. Este foi o primeiro ano em que não houve aumento do financiamento, após um crescimento substancial no apoio dos doadores ao combate à Aids desde 2002, quando a contribuição total foi de somente US\$1,2 bilhão.

O valor do financiamento destinado a pesquisas de vacinas contra o HIV também não mudou em 2009. Segundo o Grupo de Trabalho de Monitoramento de Recursos para Vacinas e Microbicidas Contra o HIV, o investimento global total em pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra o HIV manteve-se o mesmo no ano passado, US\$868 milhões. Isto deveu-se, principalmente, ao financiamento do estímulo econômico fornecido pelo governo americano, parte do qual foi destinada a projetos de pesquisa de vacinas preventivas do HIV financiados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA.

"Não temos visto os aumentos que vimos no passado", disse Gates. "Hoje, os céticos dizem que não podemos vencer a Aids por causa dessas limitações financeiras", acrescentou. Mas, embora reconhecendo que estamos passando por um período de dificuldade econômica, Gates afirmou que continua otimista e enfatizou a necessidade de "buscar a eficiência tanto no tratamento quanto na prevenção". ■

## NOTÍCIAS MUNDIAIS *Por Regina McEnergy*

### A Primeira Estratégia Nacional contra Aids dos EUA visa reduzir o número de novas infecções

O GOVERNO DO PRESIDENTE AMERICANO BARACK OBAMA divulgou a primeira Estratégia Nacional contra Aids do país, em julho, que promete reduzir o número de novas infecções pelo HIV em 25% dentro de cinco anos. O relatório de 60 páginas, preparado pelo Gabinete de Política Nacional da Aids da Casa Branca, também visa aumentar o acesso aos cuidados, otimizar o impacto na saúde das pessoas que vivem com HIV/Aids e reduzir as disparidades de saúde relacionadas ao HIV, reduzindo o estigma e a discriminação. A estratégia também menciona a necessidade de desenvolver, avaliar e implementar uma combinação de estratégias eficazes de prevenção do HIV, incluindo vacinas e microbicidas contra a Aids, bem como o uso estratégico da troca de seringas e maior uso de testes de detecção do HIV para reduzir os índices de transmissão do vírus.

Aproximadamente 55.000 americanos são infectados pelo HIV por ano, uma estimativa que epidemiologistas dizem ter permanecido inalterada nos últimos 15 anos, apesar dos esforços contínuos para tentar reduzir os índices de incidência do HIV. Os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA estima que existam agora

mais de um milhão de pessoas que vivem com HIV/Aids nos EUA e que cerca de 20% delas não sabem que estão infectadas pelo HIV.

Mark Harrington, diretor executivo do Treatment Action Group, uma organização que atua na área de pesquisa e políticas públicas em Aids baseada em Nova York, diz que considera o objetivo dos EUA de reduzir o índice de novas infecções em 25% não é suficientemente ambicioso. "Se realmente realizássemos um bom trabalho, poderíamos reduzir as infecções em 50% e causar um verdadeiro impacto", diz Harrington. "Esta não é uma estratégia para terminar com a Aids, é uma estratégia para controlar a doença."

Judy Auerbach, vice-presidente de Ciência e Política Pública da Fundação de Aids de San Francisco, foi uma das fundadoras da Coalizão para uma Estratégia Nacional contra a Aids que assegurou um compromisso, por parte de Obama, de desenvolver tal plano quando estava concorrendo à presidência. "Era surpreendente, não apenas para os americanos, mas para o resto do mundo, que não tínhamos um plano especial", diz Auerbach. "Portanto, do meu ponto de vista, é realmente encorajador que tenha acontecido tão rapidamente."

### Vacina candidata, cujo alvo são as células dendríticas, entra na fase de ensaio clínico

CIENTISTAS DA UNIVERSIDADE ROCKEFELLER, na cidade de Nova York, começaram a testar, em julho, uma nova vacina candidata contra a Aids cujo alvo específico são as células dendríticas, células especializadas do sistema imune que podem recolher proteínas do HIV incluídas na vacina candidata e apresentá-las a outras células imunes, como as células T CD4+ e células B, ajudando assim a gerar uma resposta imune contra o HIV.

A vacina candidata contém um anticorpo, criado para reconhecer uma proteína encontrada na superfície das células dendríticas, fundido a uma proteína do HIV. O ensaio de Fase I de três anos, randomizado e controlado por placebo, conhecido como DCVax-001, recrutará

45 voluntários saudáveis não infectados pelos HIV na cidade de Nova York. Os pesquisadores avaliarão a segurança da candidata e sua capacidade de induzir respostas imunes contra o HIV em três doses diferentes. Esta é a primeira vez que uma abordagem focada nas células dendríticas é testada como uma vacina candidata de prevenção do HIV.

A vacina candidata também está sendo administrada junto com uma dose fixa de um adjuvante experimental chamado Poly ICLC (Hiltonol), que foi concebido para aumentar as respostas imunes induzidas pela candidata. Os voluntários receberão três injeções da vacina candidata ou do placebo durante 12 semanas e serão monitorados por 12 meses.



# Entendendo os custos e os benefícios dos testes de eficácia das vacinas contra a Aids

Por que os testes em estágios avançados são tão caros e por quê é importante investir neles? *Por Regina McEnerg*

DURANTE OS ESTÁGIOS INICIAIS de desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, os pesquisadores usam modelos animais para avaliar a segurança e a eficácia de várias vacinas candidatas. As vacinas candidatas contra a Aids mais promissoras são então avaliadas em testes clínicos de estágio inicial especificamente concebidos para determinar se as candidatas são seguras e se conseguem gerar respostas imunes contra o HIV, algo conhecido como imunogenicidade. Estes testes clínicos de estágio inicial são classificados como ensaios de Fase I ou II e são geralmente pequenos, envolvendo aproximadamente 300 voluntários por estudo.

São os ensaios maiores para teste de conceito de Fase IIb ou Fase III que são especificamente concebidos para avaliar se uma vacina candidata contra a Aids é eficaz na prevenção da transmissão do HIV. Ou, no caso de alguns estudos, se a vacina candidata consegue desacelerar o avanço da doença do HIV nas pessoas que ficam infectadas pelo HIV apesar de terem sido vacinadas (ver o artigo *Entendendo estudos de pesquisa clínica* na seção *Básicas* do VAX de março de 2005). Estes ensaios de eficácia determinam se uma vacina pode ser aprovada e licenciada para uso pelo público. Os ensaios de Fase IIb e III são muito maiores, envolvem muitos milhares de voluntários e são geralmente realizados em diversos centros de pesquisas clínicas. Devido ao seu tamanho e complexidade, os ensaios de eficácia de vacinas são caros e difíceis de executar. No entanto, já que esses ensaios podem gerar resultados surpreendentes que podem servir de informação para a concepção de vacinas candidatas aperfeiçoadas, também são amplamente considerados pelos pesquisadores como uma maneira importante de avançar a pesquisa de vacinas contra a Aids.

## Fatores que influenciam o custo dos ensaios

Um fator importante que influencia o custo dos testes de eficácia é o índice de incidência do HIV, ou seja, o número de novos casos de HIV em uma determinada população durante um período específico. Quanto menor o índice de incidência do HIV em uma população, tanto maior o número de voluntários que precisam passar por triagem e ser

recrutados para um ensaio clínico para que os pesquisadores possam determinar se a vacina é eficaz para prevenir ou controlar o HIV. No caso do estudo RV144, na Tailândia, que produziu a primeira evidência de eficácia de uma vacina candidata contra a Aids, os pesquisadores precisaram recrutar 16.000 voluntários porque a incidência do HIV era muito baixa na população na qual o ensaio foi realizado.

Os critérios usados para determinar se um indivíduo está qualificado para participar de um ensaio também podem aumentar o número de voluntários que precisam passar por triagem e, portanto, aumentar os custos. Por exemplo, os pesquisadores envolvidos no estudo HVTN 505 querem recrutar homens não infectados pelo HIV, que fazem sexo com homens, que são circuncidados e que não foram previamente expostos a um vírus da gripe comum conhecido como adenovírus subtipo 5 (Ad5), usado na vacina candidata sendo testada no estudo para fornecer fragmentos não infecciosos de HIV ao sistema imune, para tentar induzir respostas imunes contra o HIV. Os critérios adicionais (ser circuncidado e não ter imunidade preexistente ao Ad5) foram acrescentados ao estudo HVTN 505 depois da divulgação dos resultados do estudo STEP. Esse estudo, que testou uma vacina candidata semelhante baseada no Ad5, demonstrou que os voluntários do sexo masculino que receberam a vacina apresentavam risco maior de infecção pelo HIV se não fossem circuncidados e tivessem sido expostos ao vírus Ad5 (ver o artigo *Entendendo os critérios de inclusão/exclusão* na seção *Básicas* do VAX de julho de 2009).

A coleta e o armazenamento das amostras de laboratório também podem contribuir para aumentar o custo da realização de testes de eficácia. Amostras de sangue, células e tecidos devem ser coletadas periodicamente durante um ensaio clínico para que os pesquisadores possam comparar os tipos e os níveis de respostas imunes entre os voluntários que recebem a vacina candidata e os que recebem um placebo inativo e, possivelmente, extrair informações que sejam úteis para determinar o que é preciso para conseguir proteção induzida por vacina contra o HIV. O volume e os tipos de amostras coletadas podem aumentar substancialmente o custo de um ensaio, pois

algumas amostras, incluindo as de tecidos, são difíceis e demoradas de obter e de analisar. Depois de coletadas, os pesquisadores também precisam armazenar e preservar as amostras corretamente em freezers, às vezes, por diversos anos, para análise futura, o que é muito caro.

Além disso, o processo de fabricação de vacinas candidatas também pode contribuir para os custos de realização de um teste clínico.

## Pesquisa clínica

Nos quase 30 anos desde que a pandemia da Aids começou, os cientistas avaliaram apenas três vacinas candidatas contra a Aids em testes de eficácia. Dois testes clínicos realizados recentemente, o estudo STEP e o RV144, produziram resultados surpreendentes. Embora muitos cientistas concordem que a pesquisa básica seja necessária para avançar o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, mais recentemente, muitos pesquisadores estão destacando com entusiasmo o poder singular dos testes clínicos de produzir indicações que podem servir de base para a concepção de futuras vacinas candidatas.

Um teste de eficácia de vacina contra a Aids bem concebido e executado, mesmo quando as vacinas candidatas falham na prevenção da transmissão ou na redução da progressão da doença, pode fornecer indicações sobre o que gera a proteção induzida por vacina contra o HIV. Os pesquisadores continuam a analisar os dados coletados no estudo STEP para obter informações que serão úteis para o desenvolvimento de melhores vacinas candidatas. Enquanto isso, equipes de pesquisadores estão analisando com atenção amostras do RV144 para tentar entender o que causou a moderada eficácia das vacinas candidatas testadas naquele estudo. Tais informações seriam úteis para avançar rumo à descoberta de uma vacina contra a Aids. ■

