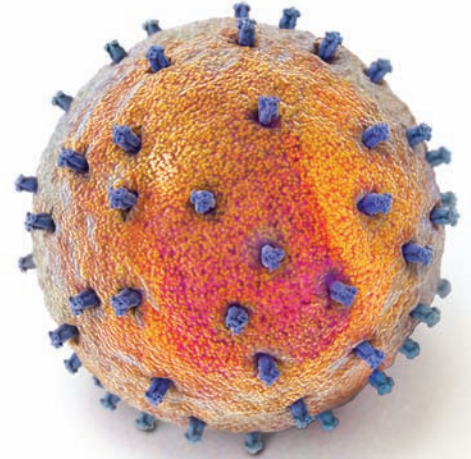


vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Preparativos para a PrEP

Se eficaz, a PrEP apresentará muitas oportunidades e também vários desafios *Por Regina McEnergy*

HÁ MAIS DE UMA DÉCADA, a terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), uma combinação de vários medicamentos anti-retrovirais (ARVs) para tratar infecções pelo HIV, começou a resgatar indivíduos infectados pelo vírus que tinham poucas esperanças de tratamento. Mesmo assim, esta é apenas uma parte do papel crucial que os ARVs, quer seja isoladamente ou em combinação com outros tratamentos, têm desempenhado na luta contra o HIV.

A administração de rotina e no momento indicado de terapia com ARVs a mulheres grávidas infectadas pelo HIV e a seus bebês é altamente eficaz para evitar que os bebês contraiam o HIV. Existe também a possibilidade de que os ARVs bloqueiem a infecção em adultos quando tomados logo após uma exposição ao HIV, um conceito conhecido como profilaxia pós-exposição (PEP).

Considerando estes exemplos, não é de surpreender que os pesquisadores estejam investigando se a administração de ARVs antes da exposição ao HIV, um conceito conhecido como profilaxia pré-exposição (PrEP), também pode vir a ser uma ferramenta de prevenção eficaz. Um volume cada vez maior de dados pré-clínicos revela que a administração de certos ARVs consegue bloquear com eficácia a infecção em modelos animais. Estes dados causaram bastante empolgação quanto ao potencial da PrEP e existem agora vários estudos clínicos de grande porte em andamento ou em planejamento cuja finalidade é testar se esta estratégia também pode funcionar em seres humanos.

Caso estes testes produzam resultados promissores, a PrEP poderá ser adicionada ao arse-

nal de estratégias de prevenção do HIV que, apesar de anos de pesquisa, ainda giram, em grande parte, ao redor do uso de camisinhas, abstinência sexual e programas de troca de seringas. A circuncisão masculina, a mais recente intervenção biomédica contra o HIV, revelou reduzir o índice de infecção pelo HIV em até 65% em homens heterossexuais, mas devido a fatores logísticos, culturais e religiosos, apenas um punhado de países, até agora, adotou políticas que recomendam este procedimento cirúrgico para a prevenção do HIV.

Para assegurar que a PrEP, se determinada eficaz, não tenha um destino semelhante, atividades em prevenção do HIV estão começando a considerar os desafios significativos, tanto médicos como logísticos, que precisarão ser superados para implementar com êxito a PrEP. Os governos e os órgãos de saúde pública, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), que geralmente fazem recomendações adotadas por muitos países em desenvolvimento, precisarão tratar de um grande número de questões, incluindo a identificação das populações prioritárias para receber PrEP e dos melhores sistemas para distribuir ARVs a indivíduos saudáveis com práticas de alto risco. Também será necessário estabelecer sistemas para testar continuamente os usuários de PrEP quanto à infecção pelo HIV e monitorá-los quanto a qualquer efeito colateral de longo prazo causado pelas drogas. Campanhas amplas de conscientização pública também serão necessárias para explicar a PrEP e combater qualquer mudança de comportamento que possa ocorrer como consequência de seu uso. Tudo isso pode aumentar consideravelmente os

custos já altos das atividades de prevenção, tratamento e cuidado contra o HIV/Aids.

Mesmo assim, caso funcione, a PrEP também trará oportunidades sem precedentes. Apesar das conquistas no tratamento do HIV/Aids, só no ano passado, foram registradas 2,7 milhões de novas infecções pelo HIV.

À espera de dados em seres humanos

A primeira evidência pré-clínica a indicar que a PrEP pode ser eficaz resultou de estudos com primatas não-humanos realizados em 1995. Estudos subseqüentes em primatas não-humanos produziram dados adicionais que revelam que ARVs administradas antes da exposição ao vírus da imunodeficiência símia (SIV), o equivalente ao HIV em macacos, conseguem prevenir a infecção. No entanto, o sucesso da intervenção parece variar de acordo com o modelo animal e os ARVs usados.

Existem atualmente sete testes clínicos de PrEP planejados ou em andamento para avaliar

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ IAVI inaugura laboratório de vacinas contra a Aids na cidade de Nova York

BÁSICAS

- ▶ Entendendo as abordagens para induzir anticorpos neutralizantes

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEneary

GERENTE DE PRODUÇÃO

Nicole Sender

EDITOR GERAL

Simon Noble, PhD

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, ou para alterar as informações de sua assinatura, visite o site www.iavireport.org e clique no link apropriado na caixa amarela no canto esquerdo superior. Se quiser receber várias cópias impressas do VAX para distribuição e/ou uso em seus programas, envie seu pedido usando os mesmos links de assinatura. Para obter mais informações, acesse www.iavireport.org ou www.giv.org.br.

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.

Impresso em tinta de soja em papel certificado pela FSC. Copyright © 2008



a eficácia da droga anti-retroviral tenofovir (Viread), ou de uma pílula que combina dois ARVs—tenofovir e emtricitabina—conhecida como Truvada, que recrutarão mais de 18 000 indivíduos. Estes estudos estão recrutando homens que fazem sexo com homens (HSM) e usuários de drogas injetáveis (UDIs) na Ásia, Estados Unidos, América Latina e África, bem como homens e mulheres heterossexuais na África. A divulgação do primeiro grupo de dados—um estudo de segurança sendo realizado em 400 HSH não infectados pelo HIV nos EUA—está prevista para o próximo ano, e os resultados do primeiro estudo de eficácia envolvendo 2400 UDIs na Tailândia serão divulgados logo depois.

Os pesquisadores envolvidos no estudo de PrEP, bem como os ativistas em prevenção do HIV, concordam que é produtivo iniciar discussões a respeito da implementação de PrEP enquanto os estu-

dos clínicos ainda estão sendo realizados para que os governos e os órgãos de saúde pública, como a OMS, estejam prontos para agir assim que possível. No entanto, alguns também sugerem que as discussões a respeito desta estratégia não comprovada devem prosseguir com cautela até que alguns dados clínicos sejam coletados.

“Os países mais afetados pela epidemia têm muitos outros problemas que os afetam”, diz Lynn Paxton, coordenadora de estudos de PrEP dos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA. “Eles não têm muito dinheiro e é difícil pedir que iniciem um processo de preparação intensiva para algo que ainda não foi comprovado como eficaz.”

Apesar de sua missão central ter sido historicamente concentrada em vacinas contra a Aids, a Coalizão de Ativistas por uma Vacina Contra a Aids (AVAC) liderou muitas das discussões sobre PrEP até agora. Mitchell Warren, diretor executivo da AVAC, diz que o grupo diversificou sua mensagem por dois motivos. “Primeiro, estamos a muitos anos de alcançarmos uma vacina eficaz”, diz ele. “Começaremos a obter respostas sobre a PrEP nos próximos dois anos e pouquíssimo tem sido dito sobre o que faremos se funcionar.” Warren afirma que é importante desenvolver planos o quanto antes para responder a estes resultados. É importante que estes planos contem com financiamento adequado e identifiquem corretamente os indivíduos HIV negativos que tenham mais probabilidade de se beneficiar com esta intervenção.

Enfrentando os desafios

O acesso, a adesão e a educação são algumas das principais preocupações quanto à implementação da PrEP. Um dos desafios será identificar os indivíduos que devem receber PrEP. É provável que programas de PrEP irão, pelo menos inicialmente, se concentrar em indivíduos com práticas de alto risco em comunidades nas quais os índices de infecção pelo HIV são os mais elevados, mas vários especialistas afirmam que é muito cedo para se chegar a essa conclusão. “Se um estudo revelar que é altamente eficaz, serão feitas recomendações sobre como melhor usar este recurso e em que populações usá-lo”, diz James Rooney, vice-presidente de assuntos médicos da Gilead, a empresa que desenvolveu e licenciou as drogas tenofovir e Truvada. “Paralelamente, serão realizadas discussões para determinar se a infra-estrutura atual permitiria a administração de PrEP ou se é necessário realizar mais discussões sobre como as drogas poderiam ser disponibilizadas”, diz Rooney.

Outro obstáculo importante será a aderência ao regime prescrito—todos os estudos em andamento estão testando uma dose diária de tenofovir ou Truvada. No caso do uso de ARVs para o tratamento, existam motivos médicos bem claros para as pessoas infectadas pelo HIV manterem o tratamento continuamente — deixar de fazê-lo aceleraria a progressão para a Aids — mas, pode ser difícil motivar indivíduos de alto risco não infectados a tomar uma dose diária de ARVs, uma situação semelhante a convencer homens e mulheres a usarem camisinha sempre que tiverem relações sexuais ou dependentes de substâncias a usarem agulhas limpas sempre que forem injetar drogas. Existem muitos desafios associados a assegurar uma mudança comportamental constante e alguns promotores desta abordagem consideram a aderência como possivelmente o maior obstáculo à eficácia da PrEP.

Para evitar problemas com a aderência diária, alguns pesquisadores estão considerando a possibilidade de testar o uso intermitente de PrEP, como, por exemplo, antes e depois de uma atividade de alto risco. “Será importante entender se o uso intermitente de PrEP é viável e eficaz”, diz Timothy Mastro, diretor sênior de pesquisa da Family Health International. “Tomar a droga intermitentemente perto do momento em que há possibilidade de ser exposto ao vírus é provavelmente mais viável para muitas pessoas ao redor do mundo.” A IAVI está considerando utilizar sua infra-estrutura ociosa para testes clínicos para avaliar a viabilidade do uso intermitente de PrEP. Tais estudos também podem proporcionar insight quanto a questões imunológicas potencialmente importantes para a pesquisa de vacinas contra a Aids.

Outra preocupação entre os pesquisadores e ativistas é que, mesmo sabendo que a PrEP provavelmente não será 100% eficaz em proporcionar proteção contra o HIV, os usuários podem se sentir protegidos e, portanto, intensificar seus comportamentos de risco, um fenômeno descrito pelos cientistas sociais como desinibição comportamental. “Se o público achar que tomar uma pílula permite uma maior atividade sexual, o efeito da PrEP diminuirá muito”, diz John Mellors, professor de medicina da Universidade de Pittsburgh, que realizou estudos de modelagem por computador para determinar a influência que a desinibição comportamental pode ter sobre a eficácia da PrEP. Será necessário implementar programas de educação contínuos para compensar os efeitos de tal desinibição.

Começaremos a obter respostas sobre a PrEP nos próximos dois anos e pouquíssimo foi dito sobre o que faremos se funcionar. — Mitchell Warren

Resistência, segurança e custo

Outra grande preocupação são as pessoas que, apesar de tomarem PrEP, acabem se infectando com o HIV devido à eficácia parcial da PrEP ou por causa de baixa adesão. Caso estas pessoas, sem saber que se infectaram, continuem utilizando a PrEP isso pode levar ao desenvolvimento de resistência às drogas da PrEP por parte do HIV, o que pode, por sua vez, comprometer as opções de tratamento destes indivíduos a longo prazo. Por esse motivo, é crucial testar regularmente os usuários de PrEP para a infecção pelo HIV. “Nenhum programa [de PrEP] deve cometer o erro de oferecer PrEP às pessoas que já estão infectadas”, diz Mellors. Monitorar milhares de pessoas em um estudo clínico de três anos é um exercício possível, mas seria muito mais difícil fazê-lo na população em geral.

Além de evitar a resistência do HIV às drogas, os programas de PrEP também precisarão monitorar os indivíduos quanto aos efeitos adversos causados pelas drogas. Embora os estudos tenham revelado que as drogas são bem toleradas, o tenofovir foi associado à toxicidade renal, diz Rooney.

Outra questão quanto à implementação de PrEP que ainda não respondida diz respeito ao preço. Atualmente, a Gilead Sciences cobra dos países em desenvolvimento cerca de USD 17 e USD 26 por mês pelo tenofovir e o Truvada, respectivamente, quando usados para o tratamento de HIV/Aids, e planejam cobrar o mesmo valor para PrEP, diz Rooney.

A PrEP, se segura e eficaz, também pode influenciar a concepção de futuros testes de vacinas contra a Aids. Se mais de um teste clínico controlado randomizado revelar que a PrEP é eficaz, e políticas governamentais relacionadas

a esta estratégia forem implementadas, as organizações que realizam testes de vacinas contra a Aids provavelmente serão solicitadas a administrar PrEP ou encaminhar os voluntários dos estudos a uma clínica na comunidade, onde as drogas estarão disponíveis. Seria necessário incluir um número muito maior de voluntários em um estudo para determinar o benefício proporcionado por uma vacina com uso concomitante de PrEP e acesso à circuncisão masculina, o que aumentaria significativamente a completude e o custo de realização dos estudos. ■

Saiba mais – Para obter mais informações sobre PrEP, consulte “Anticipating the Results of PrEP Trials” (Antecipando os resultados de estudos com PrEP) no site www.avac.org.

NOTÍCIAS MUNDIAIS *por Kristen Jill Kresge*

IAVI inaugura laboratório de vacinas contra a Aids na cidade de Nova York

NO DIA 12 DE NOVEMBRO, A IAVI COMEMOROU a inauguração de seu Laboratório de Concepção e Desenvolvimento de Vacinas Contra a Aids, a primeira instalação de pesquisa do mundo dedicada exclusivamente à pesquisa e ao desenvolvimento de uma vacina contra a Aids. O novo laboratório está localizado em um edifício histórico na cidade de Nova York, conhecido como Brooklyn Army Terminal (BAT), no qual os governos municipal e estadual, em parceria com entidades privadas, estão desenvolvendo um centro de biociência de última geração. Michael Bloomberg, prefeito da cidade de Nova York, disse em seu discurso na inauguração do laboratório que investir em biociência é uma maneira de diversificar a economia da cidade em uma época de instabilidade econômica. A IAVI, o primeiro grupo de pesquisa a ocupar o centro, recebeu USD 12 milhões da Corporação de Desenvolvimento Econômico da Cidade de Nova York para reformar o espaço ocupado pelo laboratório. “O potencial para mudar o mundo se encontra neste prédio”, disse Bloomberg. “A cidade de Nova York está muito satisfeita em estabelecer uma parceria com a IAVI para fazer com que o desenvolvimento de uma vacina aconteça o quanto antes.”

Os cientistas do novo laboratório, trabalhando em conjunto com uma rede abrangente de pesquisadores afiliados com os consórcios de pesquisa da IAVI e parceiros na área acadêmica e na indústria, estão unicamente posicionados para testar e desenvolver novas vacinas candidatas. Existem muitos desafios científicos à frente dos pesquisadores de vacinas contra a Aids e a função do Laboratório de Concepção e Desenvolvimento é “se concentrar nesses desafios e resolvê-los o mais rápido possível”, disse Seth Berkley, fundador e presidente da IAVI.

Um desafio importante é descobrir como fazer com que o sistema imunológico gere proteínas protetoras, conhecidas como anticorpos, contra o HIV. Todas as vacinas usadas atualmente induzem anticorpos, disse Dennis Burton, professor de imunologia e biologia molecular no Instituto de Pesquisa Scripps do Centro de Anticorpos Neutra-

lizantes do HIV, que discursou na cerimônia de inauguração, bem como em um simpósio de ciência realizado mais cedo no mesmo dia. Embora anticorpos contra o HIV estejam presentes em indivíduos infectados pelo HIV, “o problema é saber como induzi-los”, disse Burton. “Precisamos fazer com que as pessoas sintetizem estes anticorpos por si mesmas. Esta é a meta da vacinação.” Apesar de isso continuar sendo muito mais difícil de conseguir para o HIV do que para outros tipos de vírus, “estamos confiantes de que, no final, derrotaremos este vírus”, disse Burton.



Foto de Olga Shmaidenko

▲ **CERIMÔNIA DE INAUGURAÇÃO DO LABORATÓRIO DE CONCEPÇÃO E DESENVOLVIMENTO** Michael Bloomberg, prefeito da cidade de Nova York, discursou sobre o compromisso da cidade com a prevenção, educação e tratamento do HIV e disse que, em última instância, “é preciso ter uma vacina.”

Entendendo as abordagens para induzir anticorpos neutralizantes

Quais são as novas abordagens que os pesquisadores estão explorando para induzir anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV?
Por Regina McEnery

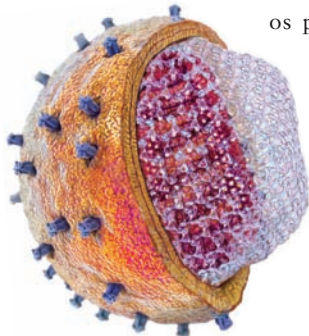
QUANDO VÍRUS E BACTÉRIAS invadem o corpo, o sistema imunológico humano reage de duas maneiras (ver o artigo *Entendendo o sistema imunológico e as estratégias das vacinas contra a Aids* na edição especial do VAX de julho de 2008). Inicialmente, as respostas imunológicas inatas são ativadas. Os mecanismos que geram essas respostas estão sempre em prontidão e conseguem agir rapidamente contra qualquer patógeno para erradicar ou ajudar a eliminar a infecção. As respostas imunológicas adaptativas, que incluem as respostas imunes de anticorpos e celulares, são a segunda linha de defesa.

Os anticorpos são proteínas em forma de Y que agem primariamente ao se “encaixar” em um vírus, como o HIV, e impedir que infectem as células-alvo (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* da seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2007). Os anticorpos que conseguem neutralizar muitas formas diferentes de HIV são chamados de anticorpos neutralizantes de atuação ampla. As respostas imunes celulares agem contra as células depois de terem sido infectadas pelo HIV (ver o artigo *Entendendo respostas imunes celulares* da seção *Básicas* do VAX de abril de 2008).

Infelizmente, embora várias vacinas candidatas contra a Aids consigam induzir respostas imunes celulares contra o HIV, nenhuma das candidatas testadas até agora conseguiu induzir respostas de anticorpos neutralizantes. Este é um dos maiores obstáculos científicos ao desenvolvimento de uma vacina preventiva contra a Aids (ver *Notícias mundiais*, nesta edição).

Identificação de anticorpos neutralizantes

Para identificar anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV, os pesquisadores estudam atentamente as respostas imunes em indivíduos infectados pelo HIV.



Pesquisadores estão usando um vírus incapacitado como vetor para injetar os genes do anticorpo em células humanas.

Embora a maioria das pessoas infectadas pelo HIV desenvolva respostas imunes contra o vírus, um número bem pequeno delas consegue neutralizar ou desativar o vírus. Até agora, apenas cinco anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV foram identificados. Apesar de estes anticorpos terem sido bem estudados e caracterizados, os pesquisadores ainda não sabem como induzi-los por meio da vacinação. Resolver este problema requer descobrir que fragmento não-infeccioso do HIV, conhecido como imunógeno, estimulará o sistema imunológico de maneira que produza um desses anticorpos amplamente neutralizantes. No entanto, isso tem sido difícil. A concepção de imunógenos que consigam induzir anticorpos neutralizantes contra o HIV é uma área importante de enfoque na pesquisa de vacinas contra a Aids.

Uma abordagem inovadora

Enquanto isso, um subconjunto de investigadores está adotando uma abordagem diferente. Estudos comprovaram que a injeção de grandes quantidades de um dos anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV já identificados diretamente em primatas não-humanos consegue protegê-los contra a infecção por um vírus que é um cruzamento entre o HIV e o vírus da imunodeficiência símia (SIV)—o equivalente do HIV em macacos—conhecido como SHIV. Se existir uma quantidade suficiente de anticorpos presente quando o animal é exposto ao SHIV, eles conseguem bloquear a infecção. Os cientistas também observaram que a infusão de anticorpos em pessoas infectadas pelo HIV suprime temporariamente suas cargas virais—a quantidade de HIV no sangue—quando a terapia anti-retroviral é interrompida. Isso sugere que, se os anticorpos amplamente neutralizantes fossem induzidos em seres humanos em níveis suficientes, seria possível que impedissem a infecção.

No entanto, administrar regularmente quantidades suficientes do anticorpo ampla-

mente neutralizante em seres humanos para protegê-los contra o HIV não seria prático a longo prazo, tanto logística quanto economicamente. Portanto, em vez de introduzir o próprio anticorpo, alguns pesquisadores estão tentando administrar o gene que poderia instruir o organismo a sintetizar o anticorpo amplamente neutralizante. Em uma célula, os genes são responsáveis por supervisionar a produção de proteínas, incluindo os anticorpos. Portanto, ao introduzir o gene de um anticorpo amplamente neutralizante em uma célula, os pesquisadores esperam que as próprias células do corpo realizem a tarefa de produzir um suprimento contínuo de anticorpos.

Assim como outras estratégias vacinais que usam vírus não infecciosos para injetar fragmentos de HIV no sistema imunológico, os pesquisadores estão usando um vírus incapacitado como vetor para injetar os genes do anticorpo em células humanas (ver o artigo *Entendendo vetores virais* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2004).

Até agora, esta estratégia tem produzido resultados pré-clínicos promissores. Em estudos com primatas não-humanos, a vacinação resultou na produção de anticorpos neutralizantes que os pesquisadores conseguiram detectar um ano depois. Um aspecto mais encorajador ainda, foi que o anticorpo parecia eficaz em termos de bloquear a infecção pelo SIV em alguns dos macacos vacinados. Agora, os pesquisadores estão realizando estudos pré-clínicos adicionais para tentar determinar a quantidade de anticorpos que precisa ser produzida para proporcionar proteção e se os anticorpos estarão presentes nos tecidos mucosos, que são o ponto principal de entrada do HIV durante a transmissão sexual.

Depois de os pesquisadores lidarem com quaisquer questões relativas à segurança desta abordagem, a meta é realizar um estudo clínico para verificar se este tipo de estratégia conseguiria estimular a produção de anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV em seres humanos. Caso positivo, isso poderia potencialmente abrir as portas para novas estratégias na pesquisa de vacinas contra a Aids, tanto preventivas quanto terapêuticas. ■