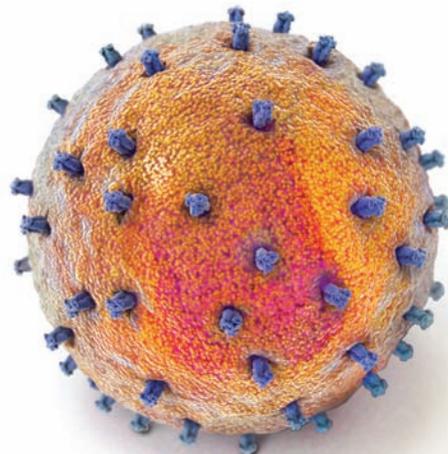


# vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

## Prevenir e conquistar

Atualizações sobre pesquisas que foram destaque na Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas deste ano *Por Kristen Jill Kresge*

O SUCESSO DAS DROGAS ANTIRETROVIRAIS (ARVs) para o tratamento de HIV/AIDS é uma vitória notável na batalha contra a pandemia que já completou 29 anos. Em seu discurso na XVII Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), realizada de 16 a 19 de fevereiro em San Francisco, Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), descreveu a terapia com ARV como “uma das melhores histórias de sucesso na pesquisa biomédica no que concerne a seus efeitos sobre os pacientes.”

Ao final de 2008, aproximadamente quatro milhões de pessoas infectadas pelo HIV em países de baixa e média rendas estavam recebendo ARVs. “Com o passar dos anos, estamos aperfeiçoando o processo de levar os medicamentos às pessoas que precisam deles”, disse Fauci. “Essa é a boa notícia.”

“A má notícia”, continuou Fauci, “é que isso não é sustentável.” Apesar deste progresso, ainda existe uma enorme defasagem entre o número de pessoas que precisam de tratamento e as que o recebem. Tal defasagem aumentou recentemente com a decisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) de revisar as diretrizes de tratamento em resposta à crescente evidência de que o início precoce do tratamento traz benefícios. Com base nas diretrizes atualizadas, somente 30% das pessoas infectadas pelo HIV no mundo, qualificadas para receber a terapia, a estão recebendo.

Diminuir esta defasagem é prioridade absoluta na batalha contra o HIV/AIDS. Para isso, é crucial reduzir o número de novas infecções.

Fauci destacou um triunvirato de estratégias de prevenção do HIV que ocupam lugar de destaque na agenda do NIAID, incluindo o desenvolvimento de uma vacina para a prevenção do HIV; a estratégia “testar e tratar”, que preconiza o teste universal de detecção do HIV e o tratamento imediato das pessoas infectadas; e a profilaxia pré-exposição, que envolve a administração de ARVs às pessoas infectadas por via oral ou gel microbicida. Várias atualizações sobre pesquisas nestas três áreas dominaram os debates na CROI deste ano.

### Indo além dos resultados do RV144

Uma das principais plataformas na agenda de pesquisa de vacinas contra o HIV é construir sobre os alicerces dos resultados do RV144, o primeiro ensaio de vacina contra a Aids que demonstrou evidência de proteção contra ao HIV induzida por vacina. Os resultados deste estudo de eficácia de grande porte realizado na Tailândia revelaram que uma combinação de duas vacinas candidatas proporcionou 31% de proteção contra a infecção pelo HIV.

No discurso na CROI, Fauci deixou claro que acredita que a meta deveria ser conseguir uma eficácia muito maior. “Acho que devemos ter resultados melhores que 60 a 70%”, disse ele. “Estamos estabelecendo um patamar muito elevado, mas a história da Aids indica que chegaremos a ele com uma combinação das melhores mentes, recursos e vontade política.”

Os resultados do RV144 também podem afetar a concepção de estudos futuros. “Precisamos realmente nos concentrar em estudos

futuros sobre a prevenção do estabelecimento da infecção”, disse Fauci. “Entender a resposta das células T [por meio de testes de vacinas candidatas exclusivamente concebidas para afetar a carga viral] é muito importante, mas quando realizamos um ensaio clínico de grande porte em seres humanos, creio que precisamos realmente examinar o processo de aquisição da infecção.”

Uma maneira óbvia de melhorar os resultados do RV144 é tentar determinar os correlatos de imunidade—os tipos específicos de respostas imunológicas induzidas pela vacina que tiveram efeito protetor. Nelson Michael, diretor do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas (MHRP) dos Estados Unidos, disse que o trabalho para determinar os correlatos de imunidade está apenas começando. Neste meio tempo, os pesquisadores continuam a analisar os dados do RV144. Na CROI, Michael apre-

### TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

#### NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Promessa de USD 10 bilhões para pesquisa, desenvolvimento e distribuição de vacinas
- ▶ Periódico retrai artigo controverso que gerou reação contra vacinas

#### BÁSICAS

- ▶ Entendendo os avanços na busca por anticorpos que combatem o HIV

sentou os resultados de uma análise do RV144 que revelaram que o nível de proteção contra o HIV induzido pela vacina foi significativamente menor nas pessoas que informaram ter comportamentos que as colocavam em risco de infecção pelo HIV a qualquer momento durante o estudo de três anos. No entanto, Michael aconselhou evitar extrapolar a interpretação dos resultados, uma vez que esta análise não fazia parte da concepção inicial do estudo. Michael também sugeriu que a associação entre os comportamentos de risco e a falta de proteção podem ter mais a ver com o aparente impacto transitório da vacinação—o efeito protetor das vacinas candidatas parece ter se concentrado quase que totalmente no primeiro ano—do que com o risco, pois os relatos de comportamentos de risco continuou durante todo o estudo.

# 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

## COLA BORAÇÃO 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 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 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.



## A abordagem “testar e tratar”

Quando pesquisadores da OMS publicaram os resultados de um modelo matemático que prevê que testes anuais universais e o tratamento imediato com ARVs de todas as pessoas infectadas pelo HIV poderiam diminuir muito o número de novas infecções pelo HIV, isso gerou muita discussão e debate. Apesar da atenção recebida pela estratégia “testar e tratar”, os dados que existem para apoiar a premissa são limitados. “Todos os modelos matemáticos usam índices de transmissão do HIV muito menores na presença de terapia com ARV, mas a evidência empírica neste sentido é pouca”, disse Deborah Donnell, diretora adjunta do centro estatístico da Rede de Ensaios de Prevenção do HIV (HPTN).

Isso está começando a mudar. Na CROI, Donnell apresentou dados que ajudam a fortalecer a conexão entre o tratamento com ARV e a prevenção. Em um subestudo observacional do Estudo “Parceiros na Prevenção”, Donnell e colegas analisaram os índices de transmissão do HIV entre 3.381 casais sorodiscordantes, nos quais uma pessoa estava infectada pelo HIV.

No início do estudo, os parceiros infectados pelo HIV ainda não estavam usando ARVs. Durante o estudo, 10% (349) dos parceiros infectados pelo HIV iniciaram tratamento com ARV. No fim do estudo de dois anos, os pesquisadores analisaram 103 novas infecções pelo HIV entre os parceiros inicialmente não infectados e determinaram que apenas uma delas ocorreu quando o parceiro infectado pelo HIV estava recebendo tratamento com ARV. Este resultado está correlacionado a uma redução estatisticamente significativa de 92% na transmissão do HIV, se o parceiro infectado estava usando ARVs. “A terapia com ARV gerou um benefício substancial em termos de prevenção”, disse Donnell. Os pesquisadores têm esperança de que um estudo clínico randomizado de Fase III de cinco anos, conhecido como HPTN 052, fornecerá uma resposta conclusiva sobre os efeitos protetores da terapia com ARV.

Outro método que os pesquisadores estão utilizando para medir a capacidade do tratamento com ARV de reduzir os índices de transmissão do HIV é estimar a carga viral comunitária—uma carga viral média de todas as pessoas infectadas pelo HIV em uma dada comunidade. Em alguns casos, diminuições na carga viral comunitária estão correlacionadas a diminuições no número de novos indivíduos diagnosticados com HIV.

Moupali Das-Douglas, diretora da unidade de pesquisas do Departamento de Saúde Pública de São Francisco, Califórnia, apresentou dados que indicam que uma diminuição

significativa de 40% na carga viral comunitária entre homens que fazem sexo com homens em São Francisco que ocorreu entre 2004 e 2008 correlacionou-se com uma redução de 45% no número de novas infecções pelo HIV durante este mesmo período de quatro anos. Acredita-se que as diminuições na carga viral comunitária e no número de novos diagnósticos de HIV ocorreram graças a um aumento nos índices de testes de HIV em São Francisco, bem como a um aumento no número de indivíduos infectados que estavam recebendo ARVs.

Julio Montaner, diretor do Centro de HIV/Aids da Colúmbia Britânica comunicou resultados semelhantes de um estudo prospectivo realizado na Colúmbia Britânica, Canadá, que avaliou a carga viral comunitária de todas as pessoas infectadas pelo HIV na província que recebem tratamento com ARV. Montaner disse que a implementação de terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) nesta população está “causando uma diminuição constante na carga viral” e que isso resultou na diminuição do número de novos diagnósticos de HIV, particularmente entre usuários de drogas injetáveis (UDIs).

No entanto, um terceiro estudo realizado em Washington D.C., cidade com o maior índice de prevalência de HIV nos EUA, onde 3% da população vive com HIV/Aids, revelou uma tendência diferente da observada em São Francisco e na Colúmbia Britânica. Pesquisadores da Escola de Saúde Pública e Serviços de Saúde da Universidade George Washington comunicaram um aumento de 17% no número de novos diagnósticos de HIV em Washington D.C. de 2004 a 2007, após uma expansão drástica dos serviços de testagem para o HIV de rotina e esforços para fornecer tratamento às pessoas infectadas.

## PrEP intermitente

Embora testes randomizados e estudos de viabilidade da estratégia “testar e tratar” tenham começado apenas recentemente, os resultados de vários estudos clínicos de PrEP estarão disponíveis em breve. Kenneth Mayer, um investigador envolvido em um estudo de PrEP nos EUA, disse que 2010 será um “ano importantíssimo para nosso entendimento da PrEP.” Os resultados de quatro estudos de PrEP serão divulgados este ano. Os resultados preliminares de um estudo de viabilidade piloto sobre o uso intermitente de PrEP, em vez da administração diária, também são esperados para este ano.

Neste meio tempo, dois novos estudos de PrEP intermitente (HPTN 066 e 067) estão programados para começar este ano. Estes estudos coletarão dados farmacocinéticos extensos que, espera-se, ajudarão a estabelecer

os regimes de dosagens ideais para PrEP intermitente. “Temos muitas coisas a aprender sobre a dosagem ideal [de PrEP]”, disse Mayer.

Além da dosagem oral, os pesquisadores também estão estudando o uso de ARVs em forma de gel que possam ser usadas como microbicidas. Vários estudos de eficácia e microbicidas não baseados em ARV apresentaram resultados decepcionantes. “O uso de microbicidas sem ARVs não é uma questão morta, mas certamente está na UTI”, disse

Fauci. “Chegou a hora de examinar um microbicida baseado em ARV.”

Existem dois ensaios clínicos em andamento para avaliar o uso de ARVs formulados como microbicidas tópicos, sendo que os primeiros resultados são esperados mais adiante este ano. Enquanto isso, os pesquisadores também estão fazendo experiências com outros ARVs que podem ser agentes de PrEP tópicos eficazes. Um deles é o maraviroc, o primeiro ARV licenciado que bloqueia a

entrada do HIV nas células. Na CROI, John Moore, professor de microbiologia e imunologia do Weill Cornell Medical College, comunicou que o maraviroc conseguiu proteger primatas não humanos contra o vírus da imunodeficiência símia (SIV), a versão símia do HIV, de maneira dependente da dose.

*Richard Jefferys, diretor de ciência básica do Treatment Action Group, contribuiu na redação deste artigo.*

## NOTÍCIAS MUNDIAIS por Regina McEneary

### Promessa de USD 10 bilhões para pesquisa, desenvolvimento e distribuição de vacinas

A FUNDAÇÃO BILL & MELINDA GATES anunciou um compromisso de USD 10 bilhões no período de 10 anos para financiar atividades de pesquisa, desenvolvimento e distribuição de vacinas para pessoas nos países mais pobres do mundo. “Precisamos fazer desta década a década das vacinas”, disse Bill Gates, depois de anunciar a doação substancial durante a reunião anual do Fórum Econômico Mundial em Davos, na Suíça, realizado de 26 a 31 de janeiro.

A promessa de USD 10 bilhões é em adição aos USD 4,5 bilhões já reservados pela Fundação Gates para o desenvolvimento de vacinas. A Fundação disse que o aumento dos fundos destinados a vacinas foi inspirado pelo progresso notável realizado nos últimos anos em termos de melhorar o acesso às vacinas existentes e pela introdução de novas vacinas contra rotavírus e doença pneumocócica. A Organização Mundial da Saúde estima que, combinadas, a pneumonia e a infecção por rotavírus são responsáveis por 1,3 milhão de mortes por ano entre crianças com menos de cinco anos de idade, na maior parte nos países em desenvolvimento.

A Fundação Gates também estima que outras 1,1 milhão de crianças poderiam ser salvas com a rápida introdução de uma vacina contra a malária a partir de 2014. Um estudo de eficácia de Fase III da vacina candidata RTS,S contra malária da GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals começou no ano passado. Segundo a GSK e a Malaria Vaccine Initiative, dependendo dos resultados deste estudo, a vacina candidata poderá ser submetida à Agência Europeia de Medicamentos para análise regulatória em 2011 e estar pronta para distribuição em 2012.

Julian Lob-Levyt, secretário executivo da Aliança GAVI, uma organização sem fins lucrativos sediada em Genebra que estabelece parcerias com companhias farmacêuticas, agências de saúde e entidades filantrópicas para fornecer apoio financeiro e programático para programas de vacinação em 73 dos países mais pobres do mundo, salientou que a promessa de USD 10 bilhões por parte da Fundação estabelece um novo precedente na saúde mundial. “As vacinas continuam sendo o mecanismo com melhor custo-benefício para salvar as vidas de crianças”, disse ele.

### Periódico retrai artigo controverso que gerou reação contra vacinas

UM CONTROVERSO ARTIGO DE PESQUISA DE 1998 PUBLICADO NO *The Lancet*, um proeminente periódico médico, que levou a um declínio abrupto nas imunizações infantis, foi recentemente retraído depois que um painel britânico determinou que os autores que realizaram o estudo agiram de maneira antiética.

O artigo de pesquisa de 1998 descreveu um padrão inesperado de lesões intestinais em 10 de 12 crianças com distúrbios de desenvolvimento. Os autores do estudo disseram que as lesões ocorreram, na maioria dos casos, depois de as crianças receberem a vacina tríplice (sarampo, rubéola, caxumba), que é administrada tipicamente aos 15 meses de idade. O artigo também citou estudos anteriores não relacionados que tentaram vincular padrões de lesões intestinais e outro distúrbio intestinal, hiperplasia ileo-linfóide-nodular, com mudanças repentinas de comportamento, incluindo transtornos do espectro do autismo em crianças jovens.

O estudo não provou que a vacina tríplice causou os distúrbios intestinais. Mesmo assim, Anthony Wakefield, pesquisador do Royal Free Hospital and School of Medicine de Londres que liderou o estudo, realizou uma coletiva de imprensa depois da publicação do estudo na qual pediu aos pais que evitassem a vacina tríplice e

providenciassem a vacinação de seus filhos com as três vacinas individualmente, com um intervalo de um ano entre cada dose.

Este estudo é identificado amplamente como o originador de um movimento antivacinação que resultou em declínio nas imunizações, particularmente no Reino Unido. Em 1997, no ano anterior à publicação do estudo, 91% das crianças do Reino Unido foram vacinadas. Em 2003, o índice caiu para 60% em algumas partes do país.

Dez dos treze autores do artigo—não incluindo Wakefield—apresentaram uma retração parcial em 2004 dizendo que a pesquisa sobre as lesões intestinais deveria continuar, mas salientaram que o artigo não estabeleceu um vínculo causal entre a vacina tríplice e o autismo.

Depois da retração em fevereiro, o Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) divulgou uma declaração reiterando aos pais que as vacinas são seguras, eficazes e que salvam vidas. “A retração do estudo do Dr. Wakefield no *The Lancet* é significativa”, observou o CDC. “Baseia-se no conjunto esmagador de pesquisas realizadas pelos principais cientistas do mundo que concluem que não existe vínculo entre a vacina tríplice e o autismo.”

# Entendendo os avanços na busca por anticorpos que combatem o HIV

Quais são alguns dos desenvolvimentos recentes que estão ajudando os pesquisadores a identificar novos alvos para a concepção de vacinas contra a Aids? *Por Regina McEnery*

VACINAS PROTEGEM CONTRA DOENÇAS ao preparar o sistema imunológico para que gere os tipos específicos de respostas imunes necessárias para parar um patógeno invasor antes que cause danos.

A maioria das vacinas induz tipos diferentes de respostas imunes, incluindo as células B. As células B produzem anticorpos—proteínas em forma de Y que conseguem se ligar aos vírus e desativá-los ou neutralizá-los—que são considerados cruciais para a proteção proporcionada por muitas, se não todas, as vacinas (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2007). Os anticorpos também podem ajudar a inibir a infecção por meio de outros mecanismos de ação que não envolvem a neutralização direta (ver o artigo *Entendendo as funções dos anticorpos: além da neutralização* na seção *Básicas* do VAX de janeiro de 2010).

Muitos cientistas acreditam que uma vacina contra a Aids precisará induzir anticorpos, além de outras respostas imunes, para ser altamente eficaz na proteção contra o HIV. As cepas do HIV em circulação são tão diversas que os anticorpos que podem neutralizar uma ampla gama de variantes do HIV, chamados de anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs), têm sido um alvo importante dos pesquisadores de vacinas contra o HIV.

Para conceber vacinas candidatas capazes de induzir estes bNAbs, os pesquisadores estão usando uma abordagem de engenharia reversa. Eles começam identificando o anticorpo, ou anticorpos, que a vacina deve induzir e depois tentam identificar precisamente onde se unem ao HIV. O local da ligação é, então, usado pelos cientistas para conceber imunógenos da vacina—os

fragmentos não infecciosos do HIV que são incluídos nas vacinas candidatas. Os imunógenos são, então, testados para verificar se conseguem gerar estes anticorpos nas pessoas.

Até recentemente, somente um punhado de bNAbs foram identificados, limitando o número de alvos que podem ser investigados para o desenvolvimento de vacinas. No entanto, no ano passado, os pesquisadores descobriram um conjunto novo e, em muitos casos, mais potente, de anticorpos. Cinco dos oito anticorpos descobertos foram isolados de indivíduos infectados com as cepas de HIV mais prevalentes na África, onde o ônus do HIV/Aids é maior e onde uma vacina é mais necessária.

## Identificação de novos alvos

A busca por novos bNAbs tipicamente envolve a triagem de amostras de sangue de indivíduos infectados pelo HIV para verificar se conseguem neutralizar um painel de vírus de laboratório. Os vírus são classificados de acordo com o grau de dificuldade com que podem ser neutralizados.

Se o soro, um componente do sangue, de uma pessoa infectada pelo HIV conseguir neutralizar vários vírus diferentes em um teste de laboratório, então os pesquisadores isolam os anticorpos presentes no soro. Embora anticorpos específicos ao HIV sejam comuns nas pessoas infectadas pelo HIV, bNAbs são muito mais raros.

Dois dos anticorpos —PG9 e PG16— foram descobertos por cientistas da IAVI em colaboração com pesquisadores do Instituto de Pesquisa Scripps, da Califórnia. Depois de fazer a triagem do sangue de 1.800 pessoas infectadas pelo HIV na África, América do Norte, Europa, Ásia e Austrália, os pesquisadores identificaram estes dois potentes bNAbs em uma única pessoa infectada pelo HIV (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força* na seção *Em foco* do VAX de outubro de 2009).

Três outros anticorpos—HJ16, HGN194 e HK20—foram descobertos depois da triagem de 400 indivíduos infectados pelo HIV por meio da Collaboration for HIV Vaccine Discovery (CAVD), em um esforço liderado por um pesquisador do Instituto de Pesquisa em Biomedicina da Suíça.

Os três anticorpos restantes, um deles conhecido como VRC01, foram identificados por cientistas do Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) do Instituto Nacional de Alergia e Doen-

ças Infecciosas dos Estados Unidos.

Técnicas de laboratório diferentes foram usadas para identificar estes anticorpos. Por exemplo, o PG9 e o PG16 foram identificados fazendo primeiro a triagem em termos de neutralização e depois em termos de capacidade dos anticorpos de se ligarem ao HIV. Isto foi importante, pois a ligação destes anticorpos ao HIV é tênue na forma estudada em laboratório e, se o teste de ligação tivesse sido feito primeiro, é possível que os pesquisadores não os tivessem descoberto. O anticorpo VRC01 foi descoberto mediante a combinação de células B de indivíduos infectados pelo HIV com partículas do vírus que haviam sido manipuladas de modo a permitir que os pesquisadores detectassem somente os anticorpos que se ligam a um local específico no vírus.

## Concepção de vacinas

Os pesquisadores estão agora concentrados em usar estes anticorpos para fazer a engenharia reversa de vacinas candidatas, começando com a caracterização de onde os anticorpos se ligam. A maioria deles se liga nas protrusões tipo espinho na superfície do HIV, chamada de proteína do envelope, pois envolve o material genético do vírus.

Alguns dos anticorpos descobertos recentemente têm como alvo partes diferentes da proteína do envelope do HIV, sugerindo aos pesquisadores que existem várias maneiras de neutralizar o HIV e, portanto, prevenir a infecção (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força* na seção *Em foco* do VAX de outubro de 2009). O PG9 e o PG16 têm como alvo uma seção do vírus mais acessível a bNAbs, tornando-a um alvo promissor para desenvolvedores de vacinas. O VRC01 e o HJ16, bem como um dos bNAbs mais antigos, conhecido como b12, ligam-se ao HIV no local onde o vírus se liga às células T CD4+, o alvo preferido do vírus.

Atualmente, há trabalho em andamento para caracterizar estes locais no vírus e conceber imunógenos baseados neles. Embora ainda existam muitos desafios neste processo, os pesquisadores esperam que vacinas candidatas aperfeiçoadas baseadas nestes bNAbs irão, no futuro, estar prontas para serem testadas em estudos clínicos. ■

