

Em Foco

Sinais Promissores na Pesquisa de Vacinas contra a AIDS

Dados recentes resultantes de ensaios clínicos e experiências apresentadas sobre recrutamento e retenção de voluntários tiveram destaque na reunião anual sobre vacinas contra a AIDS.

Na sessão de encerramento da Conferência sobre Vacinas contra a AIDS de 2005, em Montreal, os pesquisadores apresentaram um resumo da situação da área e delinearão as possibilidades e os problemas que cientistas, eticistas e responsáveis por políticas públicas enfrentarão no próximo ano. Ainda há vários obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a AIDS, mas, durante esta reunião anual, os pesquisadores presentes ouviram um relato promissor sobre a área. Depois de quatro dias de apresentações que abordaram os avanços em ensaios clínicos, o desenvolvimento de novos vetores de vacinas e as estratégias de recrutamento e informação de voluntários nos ensaios, os palestrantes, ao fazerem um sumário da reunião, adotaram um tom otimista.

Um dos palestrantes, Lawrence Corey da Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV (HVTN, na sigla em inglês), fez uma previsão de que o ano que vem trará dados substanciais sobre vacinas que induzam à imunidade celular, o principal foco de muitas das atuais candidatas em ensaios clínicos. Enfatizou também a importância do fato de os pesquisadores trabalharem com as comunidades afetadas, e de ganharem o seu apoio, já que seu envolvimento continuará a ser crítico. A próxima reunião anual passará para terras europeias, em 2006 será realizada em Amsterdã, enquanto isso, a comunidade científica dá início a discussões

sobre alguns dos dilemas éticos restantes envolvendo a concepção de ensaios clínicos, inclusive a necessidade da avaliação de vacinas contra a AIDS em voluntários adolescentes.

Resultados clínicos

O Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC, na sigla em inglês) dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA testou uma série de vacinas de DNA desenvolvidas em parceria com a empresa de biotecnologia Vical em ensaios clínicos de fase I. Voluntários em um desses ensaios, o VRC 004, receberam uma vacina à base de DNA contendo cópias de quatro genes de HIV de múltiplos subtipos, incluindo os subtipos mais prevalentes na África e em partes da Ásia. Tais voluntários foram depois inscritos no ensaio VRC 009, onde receberam uma segunda inoculação, conhecida como reforço, com uma outra candidata que utiliza um adenovírus como vetor para transportar fragmentos de HIV ao sistema imunológico. A vacina de adenovírus foi desenvolvida em parceria com a empresa GenVec. A forma natural deste vetor de adenovírus pode causar infecções respiratórias, incluindo o resfriado comum; porém, nem a candidata à base de DNA nem a vacina de adenovírus podem causar a infecção pelo HIV.

Barney Graham, do VRC, divulgou os impressionantes resultados do VRC 009 em Montreal. Os pesquisadores observaram que, após receberem os dois componentes vacinais, os voluntários apresentaram uma resposta anticórpica 10 a 20 vezes mais intensa do que a resposta induzida apenas pela candidata de DNA. Graham informou também que as respostas imunocelulares (células T CD8+) após o reforço foram comparáveis àquelas observadas em pessoas infectadas pelo HIV mas que não avançam para o estágio da AIDS dentro do período médio, um grupo conhecido como não progressores de longo prazo.

Considerando-se que o ensaio VRC 009 envolveu voluntários de um ensaio anterior, houve um período mais longo que o normal entre a inoculação principal e a de reforço. Graham especulou que esta lacuna de dois anos poderia ser parcialmente responsável pelos resultados mais intensos. “O longo intervalo antes do reforço tem um papel na resposta imunológica aprimorada”, disse ele na reunião. Ele reconheceu ainda que isto representa um regime de vacinação impraticável, mas disse que esses resultados justificam mais testes desta abordagem, utilizando regimes de vacinação mais típicos.

Tais testes adicionais já estão em andamento e, recentemente, o VRC e a HVTN começaram a inscrever 480 voluntários para um ensaio de fase II desta vacina de combinação de DNA/Ad5 para avaliar tanto a sua segurança como a sua imunogenicidade (veja a seção “VRC começa ensaio de vacina de fase II”, nesta edição).

Houve também novidades promissoras de uma outra vacina à base de adenovírus desenvolvida pela Merck. Recentemente, a empresa decidiu aumentar o recrutamento em seu ensaio de ‘teste de conceito’ com a candidata MRKAd5 e a fundamentação para tal decisão foi apresentada na conferência por Robin Isaacs, da Merck (veja a seção “Merck e HVTN ampliam ensaio de fase IIb”, nesta edição). Ele informou também que, até o momento, cerca de 1.200 voluntários já receberam a candidata Ad5 considerando todos os ensaios clínicos e que os únicos efeitos colaterais observados foram reações no local da injeção e febre após a dosagem inicial.

Neste número

Em Foco

- Sinais Promissores na Pesquisa de Vacinas contra a AIDS

Notícias Mundiais

- Merck e HVTN ampliam ensaio de fase IIb
- VRC começa ensaio de vacina de fase II

Básicas

- Entendendo a testagem e aconselhamento voluntário para casais

Os resultados deste estudo de fase IIb são esperados até 2008. Enquanto isso, a Merck continua a analisar outras cepas ou serótipos de adenovírus, incluindo o Ad6, a fim de ampliar a imunogenicidade da vacina e de encontrar o que ele chama de vetor “superior” com base em adenovírus.

À medida que aumenta constantemente a promessa das vacinas à base de adenovírus, outros continuam a busca por novos vetores virais. Há vários anos, a empresa farmacêutica Wyeth tem trabalhado com o vírus da estomatite vesicular (VEV) como potencial vetor. Comprovou-se, em experimentos laboratoriais e com animais, que este é um potente sistema de transporte para outras doenças.

Na conferência, Stephen Udem, vice-presidente de pesquisas de vacinas virais da Wyeth, apresentou grande parte do trabalho da empresa na preparação destes vetores para ensaios clínicos de fase I. Este trabalho envolveu a melhoria da segurança do vetor, mantendo, porém, a sua imunogenicidade. Udem diz que tal abordagem é “vista com bons olhos” pelo US Food and Drug Administration e prevê que a vacina candidata à base de VEV contra a AIDS poderá estar em ensaios clínicos dentro de um ano. Atualmente, o órgão está em processo de análise da solicitação da empresa para iniciar ensaios de fase I. “Trata-se de um agente incrivelmente eficaz”, diz, e embora sempre se surpreenda com a habilidade do HIV para escapar do sistema imunológico, ele se sente igualmente impressionado pelo VEV como vetor.

Aprendendo com a experiência

Um outro enfoque importante da reunião sobre vacinas contra a AIDS foi a necessidade de continuar a otimização da concepção dos ensaios de vacinas, incluindo formas de incluir mais voluntárias do sexo feminino. Diversas apresentações em Montreal deram destaque às experiências de pesquisadores em sítios de pesquisa, destacando certos avanços e problemas no recrutamento de voluntários para ensaios contínuos ou estudos de coorte.

Stephen Mawa, da Universidade Makerere, e do Projeto Walter Reed, em Campala, Uganda, apresentaram a experiência de recrutamento para um ensaio de fase I, em 2004, com a candidata à base de DNA do VRC (VRC 009). A equipe do local do ensaio realizou mais de 20 seminários

informativos, tanto para os líderes comunitários como para o público em geral, a que compareceram até 100 pessoas, além de utilizarem publicidade em rádio e jornais para recrutarem potenciais voluntários. No total, o sítio interagiu diretamente com mais de 4.000 pessoas e, embora várias mulheres tenham participado da triagem, poucas delas foram inscritas.

Apesar destes amplos esforços de informação, a maioria dos voluntários diz ficar sabendo sobre o estudo pelos amigos. Mawa enfatizou a necessidade do engajamento na contínua promoção de políticas e na educação sobre vacinas contra a AIDS, já que é provável que a divulgação “boca a boca” será uma importante ferramenta de recrutamento no futuro.

Sanjay Mehendale, do Instituto Nacional de Pesquisa sobre a AIDS, em Pune, Índia, onde teve início o primeiro ensaio de vacina contra a AIDS no país, no princípio deste ano, apresentou novidades ainda mais encorajadoras sobre o recrutamento de mulheres para este ensaio de

Ainda há vários obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a AIDS, mas, durante esta reunião anual, os pesquisadores presentes ouviram um relato promissor sobre a área.

vacina de fase I. Os preparativos incluíram a sensibilização da equipe do ensaio acerca da necessidade de se recrutarem mulheres, a realização de reuniões com grupos femininos locais, além do treinamento da equipe em relação a questões relacionadas a gênero que possam afetar a participação. O estudo de fase I patrocinado pela IAVI inscreveu 11 voluntários e 9 voluntárias para que recebam doses de nível baixo ou médio da vacina à base de vírus adeno-associada chamada tgAAC09.

Mas conseguir tantas voluntárias não foi tarefa fácil. Para inscrever apenas

nove mulheres, a equipe do sítio teve que fazer a triagem de cinco vezes esse número, ilustrando que recursos significativos para triagem podem ser necessários caso se queira que os investigadores recrutem uma quantidade equilibrada de mulheres em ensaios clínicos maiores de fase II ou III neste país.

Em preparação para tais ensaios, o Projeto São Francisco (PSF), um grupo de pesquisa fundado em Ruanda, em 1986, por Susan Allen, da Universidade Emory, tem trabalhado extensamente com casais africanos, inclusive casais sero-discordantes, em que uma das pessoas está infectada pelo HIV e a outra não. Os sítios do PSF têm tido sucesso em atrair mulheres para os serviços de aconselhamento e testagem e uma possível participação em um ensaio de vacina (veja a seção “Básicas”, nesta edição). Esta experiência constitui a maior coorte de pesquisa no mundo com casais sero-discordantes.

Nos últimos três anos, mais de 20.000 casais já passaram pela triagem em um dos sítios do PSF em Kigali, Ruanda, dos quais 950 foram identificados como sero-discordantes, de acordo com uma apresentação feita por Erin Shutes, que trabalha nesse sítio. Os índices de retenção desses grupos de casais são de cerca de 90% durante um ano, oferecendo uma oportunidade única para que os investigadores atinjam potenciais voluntárias para os ensaios de vacinas. Os pesquisadores em Kigali já estão se preparando para um ensaio de vacina de fase I, que terá início ainda este ano, estando pendente uma aprovação regulatória final (veja a seção “VRC começa ensaio de vacina de fase II”, nesta edição).

Além das estratégias para o recrutamento de voluntárias mulheres, os pesquisadores na comunidade de vacinas contra a AIDS estão começando a considerar a avaliação de candidatas promissoras em voluntários adolescentes. A inclusão de adolescentes em ensaios de vacinas contra a AIDS suscita várias perguntas éticas, incluindo a questão do consentimento informado, e será importante matéria de debate e discussão nos próximos anos. A reunião de Montreal simplesmente ofereceu o pano de fundo para o que há de ser uma questão espinhosa na pesquisa de vacinas contra a AIDS; porém, como foi dito por Glenda

Gray, da Universidade Witswatersand, ao lembrar os pesquisadores: “A pre-

valência do HIV entre os adolescentes na África do Sul é terrível e exclui-los

dos testes de eficácia é um grande erro”.

Notícias Mundiais

Merck e HVTN ampliam ensaio de fase IIb

O recrutamento para o ensaio em andamento de vacina contra a AIDS de fase IIb, com a vacina candidata MRKAd5, foi ampliado, passando a incluir o dobro de voluntários em relação ao que os pesquisadores planejaram inicialmente em sítios na América do Norte, na América do Sul e no Caribe. O ensaio para “teste de conceito” (veja a seção “Básicas” de setembro: Entendendo os ensaios para teste de conceito) teve início em janeiro deste ano e representa uma colaboração entre a Merck, a Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV (HVTN) e o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas. Os resultados finais sobre a vacina candidata que utiliza um vetor viral para transportar três cópias de genes do HIV para o sistema imunológico só devem sair em 2008.

Em pesquisas prévias, a MRKAd5 gerou respostas imunológicas importantes em humanos. Porém, por utilizar o Ad5, uma cepa ou serótipo, de circulação natural, do vírus que causa o resfriado comum, os pesquisadores acharam que poderia não ser eficaz em pessoas que já houvessem desenvolvido imunidade contra o adenovírus (veja a seção “Básicas” de fevereiro: Entendendo a imunidade preexistente). Entretanto, os resultados de estudos já encerrados demonstram que a MRKAd5 é capaz de gerar respostas imunológicas mesmo em voluntários com altos níveis de imunidade preexistente ao Ad5, o que fez com que a empresa ampliasse o ensaio, que passará a incluir mais 1.500 voluntários que tenham altos níveis de anticorpos ao Ad5.

“Descobrimos que a vacina candidata produz, consistentemente, uma resposta imunológica detectável em 60 a 70% das pessoas”, diz Robin Isaacs, diretor executivo de pesquisa de vacinas da Merck. “Se continuarmos a descobrir que indivíduos com altos níveis de anticorpos para o Ad5 têm

uma boa resposta à vacina, isso pode tornar a vacina candidata útil para um número maior de pessoas.”

VRC começa ensaio de vacina de fase II

O Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) e a HVTN também começaram um ensaio clínico de fase II com uma vacina de duas partes, incluindo uma vacina candidata à base de DNA, seguida de um reforço com um vetor adenovírus de serótipo 5. Esta vacina candidata é diferente do ensaio de fase IIb da Merck, em andamento, (veja acima) porque utiliza uma outra versão da vacina candidata à base de Ad5 e também usa primeiro uma vacinação de DNA para preparar o sistema imunológico. O VRC observou uma melhor resposta quando a vacina candidata de DNA e a Ad5 são administradas seguindo o modelo de imunização primária seguida de reforço (veja a seção “Em foco”, nesta edição).

Este estudo, o HVTN 204, busca inscrever 480 voluntários em sítios na América do Norte, na América do Sul e no Caribe a fim de determinar a segurança e o nível de respostas imunológicas gerados pela candidata, em comparação com uma substância inativa conhecida como placebo. Voluntários selecionados aleatoriamente para receber a candidata DNA/Ad5 receberão três injeções de DNA e um único reforço de Ad5, em um período de seis meses. Metade dos participantes no ensaio será inscrita em sítios da HVTN nas Américas, e também no Haiti e na Jamaica, e a outra metade ficará em sítios na África do Sul e em Botsuana.

Esta é a primeira vacina desenvolvida no VRC a passar para o segundo estágio dos testes clínicos. A empresa Vical, com base nos EUA, está produzindo a porção de DNA da vacina e o vetor de adenovírus foi desenvolvido pelo VRC, em colaboração com a GenVec. A candidata DNA/Ad5 inclui genes do HIV dos subtipos A e C, que representam as formas mais prevalentes do vírus na África e em partes da Ásia. Não é possível a infecção dos voluntários pelo HIV a partir desta vacina candidata.

Esta mesma candidata será objeto de mais avaliações em uma série de

ensaios clínicos de fase I e fase II na África, em cooperação com a IAVI e com o Programa de Pesquisa sobre o HIV das Forças Armadas dos EUA, estando pendentes aprovações regulatórias nesses países.



Editor

Simon Noble, PhD

Redator Sênior de Ciência

Philip Cohen, PhD

Redatora de Ciência

Kristen Jill Kresge

Supervisão da Edição em Português

Alexandre Menezes

Colaboração e Distribuição no Brasil

Grupo de Incentivo à Vida

Todos os artigos foram escritos por Kristen Jill Kresge.

A gestão do projeto do VAX é de Kristen Jill Kresge.



O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre pesquisas de vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (“International AIDS Vaccine Initiative”). Está atualmente disponível em inglês, francês, alemão, espanhol e português em arquivo PDF cujo download pode ser feito no endereço www.iavi.org/iavireport ou como boletim que pode ser obtido por e-mail. Se desejar receber o VAX por e-mail, por favor envie uma solicitação, incluindo o idioma de preferência, para: vax@iavi.org.

Caso deseje receber cópias impressas do VAX em português, por favor entre em contato com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV) – www.giv.org.br

A IAVI (www.iavi.org) é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para agilizar a busca de uma vacina para a prevenção da infecção pelo HIV e da AIDS. Fundada em 1996 e atuando em 23 países, a IAVI e sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também atua na promoção de políticas públicas que posicionem a busca por uma vacina como prioridade global e trabalha a fim de assegurar que uma futura vacina seja disponibilizada para todos os que dela necessitem.

Por que a testagem e aconselhamento voluntário para casais é um processo importante para o recrutamento de mulheres nos ensaios de vacinas?

Testagem e aconselhamento voluntário (TAV) é o processo utilizado pelas clínicas comunitárias e pelos sítios de pesquisa para oferecer testagem, informação e aconselhamento sobre o HIV para indivíduos que queiram saber se estão infectados pelo HIV ou não. O processo de TAV envolve o aprendizado sobre como o HIV é transmitido e que comportamentos põem uma pessoa em risco de infecção, além do significado e das implicações dos resultados do teste do indivíduo.

Há vários tipos diferentes de TAV, dependendo de o serviço ter sido administrado em uma clínica comunitária, como uma triagem inicial para a participação em um ensaio de vacina contra a AIDS, ou preliminar à participação em um estudo de pesquisa (veja a seção "Básicas": Entendendo a testagem e aconselhamento voluntário para pesquisas). Há também diferentes tipos de TAV utilizados para focar populações específicas. Um deles envolve a testagem e aconselhamento de casais que sejam casados ou morem juntos, ao invés de indivíduos, e é, portanto, conhecido como TAV para casais (TAVC).

O que há de diferente em uma sessão de TAVC?

Durante uma sessão tradicional de TAV, uma pessoa recebe informações sobre o que pode colocá-la em risco de infecção pelo HIV. Na sessão para casais, o aconselhador trabalha com o casal a fim de descobrir como seus comportamentos funcionam juntos para influenciar seu risco. Isto envolve a abertura de um diálogo entre os parceiros sobre suas atividades sexuais e os incentiva a comunicarem seus riscos compartilhados, algo que pode ser complicado em países onde tais discussões sejam tabu. Enfermeiros aconselhadores incentivam cada pessoa a assumir responsabilidade por seus comportamentos e as informam sobre como podem reduzir o seu risco, como, por exemplo, através do uso de preservativos. A TAVC é um processo complexo porque os aconselhadores estão trabalhando com as necessidades e emoções de duas pessoas, cujos riscos de infecção pelo HIV podem envolver outras pessoas, fora da sua relação.

Um casal passa por todo o processo junto, incluindo o preenchimento de documentos de consentimento (veja a seção "Básicas" de junho: Entendendo o consentimento livre e esclarecido), o aconselhamento antes do teste, o teste de HIV e o aconselhamento após o teste. O consentimento para a participação na TAVC requer que os parceiros concordem em receber seus resultados dos testes de HIV juntos, mas tais resultados continuam confidenciais fora do casal.

Dependendo dos resultados de seus testes, o enfermeiro ou o aconselhador trabalhará com o casal durante o aconselhamento pós-teste para ajudá-lo a traçar planos para o futuro. Na testagem e aconselhamento dos casais há três cenários: ambos os parceiros estão infectados pelo HIV, nenhum dos dois está infectado, ou um dos dois está infectado e o outro não. Este último caso é o que os pesquisadores chamam de casal sero-discordante. Os aconselhadores podem trabalhar de perto com casais sero-discordantes para criar uma atmosfera em que o casal se apoie, tanto no decorrer deste processo como no futuro, sem deixar de limitar o risco de que o parceiro não infectado venha a contrair o HIV.

O trabalho com casais, ao invés de indivíduos, tem demonstrado vários efeitos positivos, incluindo um aumento do uso de preservativos e índices mais baixos de novas infecções pelo HIV entre os parceiros.

Por que a TAVC é uma ferramenta de recrutamento importante para os ensaios de vacinas contra a AIDS?

Para descobrir se uma vacina candidata contra a AIDS é eficaz no bloqueio da transmissão do HIV, os pesquisadores têm que administrar a vacina candidata a grupos de pessoas que estejam em alto risco de se infectarem com o HIV. Isto requer o teste da vacina em países ou comunidades em que haja uma alta prevalência da infecção. Na África, os casais têm o mais alto risco de infecção pelo HIV e pesquisadores calculam que entre 60 e 70% das transmissões do HIV ocorrem entre casais que são casados ou moram juntos.

Portanto, os casais africanos são um grupo importante para a avaliação da eficácia de vacinas candidatas contra a AIDS e o processo de TAVC é uma das maneiras de recrutar voluntários que estejam em alto risco de infecção pelo HIV por meio da transmissão heterossexual. Isto pode não ser verdadeiro

em outros continentes, como a Ásia, onde a transmissão do HIV ainda ocorre principalmente nos grupos tradicionalmente mais vulneráveis, como profissionais do sexo ou usuários de drogas injetáveis.

Como se pode utilizar a TAVC para o recrutamento de mulheres para os ensaios de vacinas?

O TAVC é uma maneira importante de que os pesquisadores dispõem para informar mais mulheres a respeito do acesso a serviços de aconselhamento e testagem, e também a respeito de possivelmente virem a fazer parte de um ensaio de vacina (veja a seção "Em foco", nesta edição). Nos últimos anos, o número de pessoas que utilizam serviços de TAV em algumas partes da África sub-saariana aumentou dramaticamente, em grande parte devido a novos programas de tratamento que oferecem às pessoas drogas eficazes, caso estejam infectadas pelo HIV. Apesar de serem mais vulneráveis à infecção, as mulheres continuam a ser sub-representadas em vários sítios de TAV.

Testando e Aconselhando parceiros juntos contribui para ampliar o acesso de mulheres aos serviços de TAV, além de evitar a discriminação ou a possível violência por parte de seus maridos ou comunidades. Em alguns locais, os aconselhadores convidam os casais que já receberam TAVC a participarem de grupos focais, para verificar qual o seu interesse em participar de um ensaio de pesquisa. Nestes grupos, os casais podem aprender a respeito da vacina candidata que está sendo testada e descobrir o que significa ser voluntário em um ensaio de vacina contra a AIDS.

Um dos primeiros centros de pesquisa a implementar o processo de TAVC foi a clínica de Kigali, Ruanda, operada pelo Projeto São Francisco e por Susan Allen, pesquisadora da Universidade Emory, que organizou um dos maiores centros de aconselhamento de casais na África. Esse sítio começou a fazer a triagem de casais porque as mulheres pediam que seus maridos também fossem testados. Das 1.500 primeiras mulheres que foram atendidas no centro de Kigali, 1.000 conseguiram convencer seus maridos ou parceiros a se juntarem a elas.

Os aconselhadores da equipe estão agora se preparando para iniciar o primeiro ensaio de vacinas contra a AIDS deste sítio.