

vax



O Boletim de Pesquisa de Vacinas contra a AIDS

[EM FOCO]

AIDS 2012: Prevenção combinada

A previsão para a prevenção do HIV parece mais promissora do que nunca. O clima em termos de financiamento? Não muito favorável *Por Regina McEnergy*

A última vez que a Conferência Internacional sobre Aids foi realizada em Washington, DC, o número de medicamentos antivirais licenciados para tratar a Aids era zero. Isso foi em 1987, e a aprovação regulamentar dos EUA para a zidovudina (AZT) aconteceria somente um ano depois. Mas já estava claro que a pandemia estava aumentando em um ritmo assustador, e o Serviço de Saúde Pública dos EUA impôs restrições em termos de viagens nacionais e imigração às pessoas com HIV. Ativistas do país, entretanto, mobilizaram-se para formar a AIDS Coalition to Unleash Power, ou ACT UP, para estimular os pesquisadores a encontrar tratamentos eficazes para os seus entes queridos que estavam morrendo. A meio mundo de distância, os ugandenses fundaram a primeira clínica de Aids na África e, em 1987, a Organização de Apoio ao Portador do Vírus da Aids (TASO) começou a oferecer atendimento de qualidade para pessoas infectadas pelo HIV.

Um quarto de século depois, a conferência bianual será mais uma vez à porta do Capitólio, em Washington, e o panorama e o ambiente da 19ª Conferência Internacional sobre Aids, ou AIDS 2012, terá um perfil e disposição profundamente diferentes, mesmo se a mensagem final de ambas as reuniões continua a mesma. Por um lado, os 25.000 participantes esperados pelo evento, que será realizado de 22 a 27 julho e incluirá palestras de abertura de Elton John, Bill Clinton e Bill Gates, formam um grupo muito maior do que as seis mil pessoas que participaram da reunião de 1987, embora seja possível dizer que a conferência de 1987 recebeu maior atenção da mídia. Um

número espantoso de 900 jornalistas cobriu a conferência.

O local da conferência também é considerado simbólico, e não por que a presidência dos EUA está em jogo. A última vez que a conferência foi realizada nos EUA foi em 1990. A Sociedade Internacional da Aids—patrocinadora do evento—decidiu realizar a conferência em Washington, D.C. depois que o governo Obama anunciou, em dezembro de 2009, a suspensão da polêmica proibição de viagem para pessoas infectadas pelo HIV. O ex-presidente da Sociedade Internacional de Aids (IAS), Julio Montaner, já comentara anteriormente que a proibição não tinha mérito científico nem de saúde pública (ver o artigo *Um ano de progresso* na seção *Em foco* do VAX de dezembro de 2009).

O presidente da IAS, Elly Katabira, que ajudou a dar início à TASO, preside a AIDS 2012. O evento está sendo considerado como a maior conferência dedicada a um único assunto, e o tema deste ano é “Turning the Tide Together” (Mudando a maré juntos).

Houve um grande progresso no tratamento do HIV desde que a última conferência foi realizada em Washington. Hoje em dia, um arsenal de cerca de 30 medicamentos antirretrovirais estão disponíveis para o tratamento das pessoas infectadas pelo HIV. Os medicamentos têm sido altamente eficazes em suprimir o HIV naqueles com sorte de ter acesso a eles. Alguns têm eficácia comprovada e em alguns casos mostraram-se altamente eficazes na redução da transmissão do HIV. Espera-se que a Administração de Alimentos e

Medicamentos dos EUA divulgue em setembro sua decisão se o ARV, conhecido como Truvada, uma combinação de tenofovir e emtricitabina, pode ser utilizado para a prevenção do HIV em certas populações de alto risco (ver *Básicas*, nesta edição). Além disso, um recente estudo internacional constatou que o tratamento precoce com ARV em indivíduos infectados pelo HIV reduz a transmissão do HIV aos seus parceiros não infectados pelo HIV em 96%.

Os ARVs não são o único ponto de destaque. A circuncisão masculina adulta, outra estratégia eficaz para cercear a transmissão do HIV, está se expandindo na África subsaariana.

A árdua busca por uma vacina eficaz recebeu uma injeção de ânimo nos últimos anos, gerada por uma série de avanços clínicos e pré-clínicos. E os cientistas estão até mesmo lançando programas de pesquisa para realizar o que foi até há relativamente pouco tempo considerado praticamente impossível: a cura da infecção pelo HIV.

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

P&R COM BARTON HAYNES

▶ Diretor do Centro de Imunologia de Vacinas contra HIV/AIDS

BÁSICAS

▶ Entendendo o impacto da PrEP em ensaios de vacinas contra a AIDS

O Dr. Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA e palestrante na reunião de 1987, recordou como a atmosfera era sombria naquela época. “O AZT não era amplamente utilizado e era simplesmente um único medicamento. Seu efeito teve curta duração”, diz ele. “Tínhamos uma epidemia descontrolada, com um índice de infecção explodindo na nossa frente. E nem tínhamos idéia do que estava ocorrendo nas regiões do mundo em desenvolvimento.”

Fauci fará a palestra de abertura plenária da AIDS 2012, em 23 de julho e, desta vez, terá muito mais ferramentas científicas para destacar embora a crise econômica mundial ameace o financiamento para o seu desenvolvimento. “Nosso desafio é trabalhar em conjunto para implementar essas intervenções de eficácia comprovada, a fim de tornar realmente possível uma geração sem Aids”, escreveu Fauci e seu chefe de equipe, Gregory Folkers, em uma postagem recente em blogue, antes da conferência. “Isso vai exigir maiores recursos financeiros, inovação, vontade política, um fortalecimento global dos sistemas de saúde, combater o estigma, e uma maior responsabilidade por parte de todos os países quanto aos esforços contra o HIV/AIDS dentro de suas fronteiras.”

Um discurso em plenário em 25 de julho irá se concentrar exclusivamente nas vacinas contra a Aids (ver *P&R com Barton Haynes nesta edição do VAX*), e cerca de duas dúzias de palestras se concentrarão na ciência do desenvolvimento de vacinas. Mas as vacinas não serão uma grande presença neste encontro apresentando 3.500 resumos orais e dezenas de sessões satélite e especiais.

Bill Snow, o novo diretor da Global HIV Vaccine Enterprise, diz que o número limitado de palestras relacionadas a vacinas não surpreende. “Acredito que as vacinas sempre ficaram nos bastidores, principalmente devido em grande parte à IAS e por causa de quem participa destes encontros”, afirma Snow. “Há sempre uma característica de urgência nestas conferências, sempre existe algo que as pessoas precisam mudar imediatamente. A agenda social e política tem ditado tudo, o que acho fabuloso e realmente importante.”

Snow diz que os recursos destinados à pesquisa da Aids estão claramente

estagnados, o que está ofuscando as discussões científicas, provocando apelos para uma maior colaboração entre pesquisadores e financiadores, e forçando os financiadores a fazer escolhas difíceis sobre quais projetos continuar financiando e quais pôr de lado. Ao mesmo tempo, diz ele, o campo está cada vez mais concentrado no estudo de estratégias de prevenção diferentes combinadas, como a profilaxia pré-exposição (PrEP) com uma vacina candidata, porque tais abordagens podem reduzir drasticamente a incidência do HIV em algumas populações de alto risco.

“Há realmente muito trabalho e ponderação quanto a como os ensaios se encaixarão, o papel do pacote de prevenção com relação à intervenção testada, e como isso é executado”, diz ele. “A crise de financiamento está realmente levando as pessoas a focar e priorizar, o que não é ruim.”

Alguns ativistas e pesquisadores estão agora promovendo o acesso universal a exames e tratamento como uma forma de acabar com a pandemia. Mas Mark Dybul, co-diretor do programa de direito da saúde global do Instituto O’Neil da Universidade de Georgetown, que liderou a implantação do Programa de Emergência do Presidente para o Alívio da Aids (PEPFAR), no governo do presidente dos EUA, George W. Bush, diz que não há uma solução infalível para erradicar o HIV. “O que muitos de nós discutimos é a prevenção combinada e a concentração em áreas geográficas e populações com altos índices de transmissão, porque em diferentes países e em diferentes partes de diferentes países, existem fatores diferentes que impulsionam a epidemia”, diz ele.

“Já houve uma redução superior a 25% na incidência de HIV em 33 países, 22 deles na África subsaariana”, disse Dybul. “Em alguns países, as quedas são tão elevadas quanto de 40% a 60%.” Ele diz que os países precisam ser inteligentes e concentrarem-se em onde as epidemias estão ocorrendo, pois não existirão recursos para cobrir todos os países com cada intervenção.

Mitchell Warren, diretor executivo da AVAC, com sede em Nova York, diz que a conferência AIDS 2012 vai ser predominantemente sobre como tomar as decisões corretas sobre a alocação de recursos

para o futuro. “Por exemplo, como podemos otimizar os ARVs para tratamento e prevenção? Como podemos aumentar a circuncisão masculina adulta agora? Como podemos dobrar a curva da epidemia hoje?”

Warren diz que o impulso global para enfrentar a epidemia de AIDS usando métodos cientificamente comprovados, como a prevenção baseada em ARV oral e tópica e a circuncisão masculina adulta, sem dúvida, salvaria vidas, preveniria novas infecções, e reduziria o custo da resposta global à Aids, ao longo do tempo. Mas diz que ainda é necessária uma vacina se o mundo quiser acabar com a epidemia de uma vez por todas. “Haverá pessoas [na AIDS 2012] em D.C. que dirão que se testarmos e tratarmos todos os que estão infectados pelo HIV, isto será suficiente para acabar com a epidemia. Outros dirão que não é suficiente, que a PrEP tem uma função. E a circuncisão masculina é importante. A verdade é que todos eles estão certos, mas como podemos ir além da tecnologia que está sendo especificamente promovida para chegar a um modo de tomada de decisão que junta todas as peças?”, especula Warren.

Ao mesmo tempo, ele comenta, a manutenção de um financiamento contínuo é necessária para que os cientistas que trabalham no campo de vacinas contra a Aids continuem a produzir avanços, como a descoberta de novos e mais potentes anticorpos amplamente neutralizantes que ajudaram a insuflar nova vida na pesquisa baseada em anticorpos. Ele também diz que o campo de vacinas contra a Aids precisa definir e comunicar metas para medir o progresso, a fim de manter a cadeia global de vacinas candidatas robusta e flexível.

Warren diz que, idealmente, uma vacina deveria ser barata, fácil de administrar e oferecer proteção ao longo da vida após uma única imunização, ao contrário do mais complexo regime de seis injeções que foi testado no ensaio RV144 que, em 2009, demonstrou a primeira evidência de eficácia induzida por vacina (ver o artigo *Primeira evidência de eficácia em estudo de grande escala de vacinas contra a Aids na seção Em foco do VAX de setembro de 2009*). “Algum dia, uma vacina contra a Aids pode se encaixar nessa descrição”, diz ele. ■

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO SÊNIOR

Nicole Sender

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, para alterar as informações de sua assinatura ou receber cópias impressas do VAX para distribuir e/ou usar em seus programas, visite o site www.iavireport.org e clique no link **Subscribe** (Assinar).

O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI) é uma organização mundial sem fins lucrativos cuja missão é assegurar o desenvolvimento de vacinas preventivas para o HIV seguras, eficazes e acessíveis para uso em todo o mundo. Fundada em 1996, a IAVI trabalha com parceiros em 25 países para pesquisar, conceber e desenvolver vacinas candidatas contra a AIDS. Além disso, a IAVI faz análises de políticas e atua em prol do campo de pesquisa de vacinas contra a AIDS. Para obter mais informações, acesse www.iavi.org.

Impresso com tinta à base de soja em papel certificado pelo FSC. Copyright 2012.

vax

iavi

ENTREVISTA COM BARTON HAYNES



Embora o uso de terapias antirretrovirais para prevenir a infecção pelo HIV provavelmente dominará a agenda científica na 19ª Conferência Internacional sobre Aids (AIDS 2012), em Washington, DC, de 22 a 27 julho, os pesquisadores também estão atentos às vacinas contra a Aids. A redatora de ciência sênior do VAX, Regina McEnery, entrevistou recentemente Barton Haynes, um professor da Universidade Duke que lidera o consórcio virtual conhecido como Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI), para saber mais sobre as novas descobertas do estudo RV144 na Tailândia

e a busca de anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV mais potentes, o que será o tema de sua palestra plenária, em 25 de julho, na AIDS 2012.

Mesmo as pessoas mais otimistas acham que ainda vai demorar muitos anos para o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids com eficácia suficiente. Será que vamos chegar lá?

Espero que sim e estou otimista de que iremos.

Quais serão os principais destaques de sua palestra?

Estas descobertas irão incluir a identificação dos correlatos imunes de risco de infecção no estudo RV144, a elucidação de muitos vírus transmissíveis/fundadores (os vírus que causam infecção em transmissões entre seres humanos), a descoberta de anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) e gerar conhecimento sobre qual o motivo que faz com que os bNAbs sejam tão difíceis de induzir. Todo mundo acredita que estas novas descobertas podem fornecer pistas importantes para acelerar o desenvolvimento de uma vacina preventiva. Sete a oito anos atrás, os pesquisadores em campo estavam frustrados com o fato de não sabermos o que fazer, e nós certamente não sabíamos o que fazer. O que é diferente agora é que temos pistas. Sabemos que algumas pessoas podem produzir [potentes] anticorpos por longos períodos de tempo que queremos gerar durante um curto período de tempo em uma vacina.

A vacina é um problema solucionável?

A maioria dos bNAbs é incomum em alguns aspectos. Estas características incomuns são, em geral, indicações de que são os produtos de vias de desenvolvimento bastante complicadas ou desfavorecidas. Há uma série de tecnologias que foram desenvolvidas onde estas vias podem ser determinadas e estudadas com o objetivo de tentar recriar os caminhos com uma série de imunógenos [ingredientes ativos nas vacinas] de vacinas

que podem ignorar estes caminhos tortuosos e seguir caminhos mais produtivos.

Caminhos tortuosos?

Na medida em que os clones de anticorpos se expandem, eles passam por mudanças. Um anticorpo que percorre um caminho curto de desenvolvimento tem poucas mudanças, enquanto que aqueles que viajam por caminhos mais longos têm mais mudanças. Muitos destes bNAbs estão entre os anticorpos com [maior] mutação e alteração. A maioria das vacinas [candidatas] que temos agora induz anticorpos que têm apenas algumas mudanças em seus blocos de construção, ao passo que leva-se vários anos de estimulação contínua do sistema imunológico pelo vírus infeccioso para induzir essas mutações ou alterações nos bNAbs. Queremos fazer com que os anticorpos tenham mais mutações, mas usar um caminho mais curto e agora estamos explorando maneiras de fazer isso.

Isso parece complicado.

O HIV é diferente de outros vírus para os quais vacinas bem sucedidas foram desenvolvidas porque, entre estes, o HIV é o único vírus que tem a característica de se integrar no genoma do hospedeiro. Ao contrário de qualquer outra vacina, teremos de ter imunidade esterilizante no momento da transmissão do HIV para que uma vacina seja bem sucedida.

Quando é que vamos poder testar uma candidata derivada destas estratégias?

Estamos conduzindo estudos pré-clínicos em primatas não-humanos agora. O momento para a realização de estudos em seres humanos dependerá dos resultados destes estudos pré-clínicos.

19ª CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE AIDS

Caso vá participar da **AIDS 2012**, estas sessões relacionadas a vacinas poderão lhe interessar. Para aqueles que não puderem comparecer, algumas palestras serão transmitidas no site aids2012.org, e a sessão de abertura será transmitida ao vivo pela Internet, em 22 de julho, às 19h00 (hora do Pacífico).

Domingo, 22 de julho Código da sessão

11h15-13h15 SUS A22
New Frontiers in NIH AIDS Research

11h15-13h15 SUS A25
From Revolution to Reality: How Will New Science Impact the U.S. National HIV/AIDS Strategy?

11h15-13h15 SUS A27
Bridging the Worlds of Science, Community and Policy: Communicating HIV-Prevention Research with Strategies and Tools to Convey Your Message, Manage Controversy and Disseminate Results

Segunda-feira, 23 de julho

7h00-8h30 MOSA10
Research for New HIV/AIDS Prevention Technologies: Community Perspectives

8h32-10h30 MOPL01
Ending the Epidemic: Turning the Tide Together

11h00-12h30 MOSY01
Improving Effectiveness and Efficiency in the HIV Response

13h00-14h00 MOSS03
The Science of HIV: What Lies Ahead?

14h30-16h00 MOSY06
Immunopathogenesis and its Treatment

14h30-18h00 MOWS12
Correlates of Immunity in Vaccine Research

18h30-20h30 MOSA13
Getting Real About Getting to the End of AIDS

Terça-feira, 24 de julho

08h35-10h30 TUPL01
Challenges and Solutions

13h00-14h00 TUPDB02
Primary HIV Infection: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment

18h30-20h30 TUSA23
The Role of Vaccines in Ending the Pandemic

Quarta-feira, 25 de julho

08h40-10h30 WEPL01
Turning the Tide on Transmission

Entendendo o impacto da PrEP em ensaios de vacinas contra a Aids

Como é que os dados recentes sobre o medicamento antirretroviral Truvada e sua eventual aprovação como medicamento de prevenção do HIV afetaram a concepção de testes de vacinas contra a Aids? *Por Regina McEnergy*

Diversas novas estratégias desenvolvidas em anos recentes são promissoras na prevenção da infecção pelo HIV (ver o artigo *Uma renascença antirretroviral* na seção *Em foco do VAX* de julho de 2011). Entre elas está a profilaxia pré-exposição, ou PrEP, a administração de antirretrovirais (ARVs), por via oral ou tópica a indivíduos não infectados pelo HIV.

Um desses estudos, conhecido como iPrEx, revelou que o Truvada, uma combinação dos ARVs tenofovir e emtricitabina, foi 44% eficaz na prevenção da infecção pelo HIV entre os cerca de 2.500 homens e mulheres transexuais que fazem sexo com homens. O estudo, que foi realizado em seis países, incluindo os EUA, levou o fabricante do Truvada, a Gilead Sciences, a solicitar a aprovação regulatória da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA para expandir o uso de ARV como uma terapia para prevenir a infecção pelo HIV, tornando-o o primeiro medicamento antirretroviral a ser considerado para tal uso.

Em junho, um painel consultivo da FDA votou a favor do uso de Truvada como uma medida preventiva para homens não infectados pelo HIV, parceiros não infectados de pessoas com HIV, e outros indivíduos em risco. A expectativa é que a FDA se pronuncie sobre a solicitação da Gilead em setembro.

O Truvada poderia, sem dúvida alguma, ajudar algumas comunidades de alto risco a frear a transmissão do HIV. No entanto, sua aprovação poderia também apresentar desafios significativos para os estudos atuais e futuros que avaliem outras novas ferramentas de prevenção do HIV, incluindo as vacinas contra a Aids. Mesmo antes de a FDA receber a solicitação da Gilead, os pesquisadores de vacinas contra a Aids estavam discutindo a melhor forma de lidar com os dilemas éticos e científicos trazidos à tona pelos sucessos da PrEP.

Na verdade, esses sucessos tiveram implicações imediatas para o estudo da vacina contra a Aids conhecido como HVTN505. Esse estudo está atualmente recrutando 2.200 homens que fazem sexo com homens (HSH) nos EUA que sejam circuncidados e que não tenham sido previamente expostos a um vírus do resfriado comum conhecido como

adenovírus sorotipo 5 (Ad5), uma versão modificada do qual está sendo usada como o vetor que fornece os ingredientes ativos da vacina em fase de avaliação (ver a seção *Notícias mundiais* no *VAX* de setembro de 2011). O ensaio de Fase II já recrutou cerca de 1.800 HSH e deve cumprir a sua meta de recrutamento em breve. Ele é projetado para determinar se uma vacina candidata à base de DNA seguida por uma vacina candidata baseada no vetor Ad5 em um regime primária-mais-reforço é eficaz em termos de bloquear a infecção pelo HIV ou reduzir a carga viral entre indivíduos que se tornam infectados pelo HIV através de exposição natural, apesar da vacinação (ver a seção *Notícias mundiais* no *VAX* de setembro de 2011).

Quando os resultados do estudo iPrEx foram revelados em novembro de 2010, a HIV Vaccine Trials Network (HVTN) de Seattle, que está conduzindo o estudo, consultou cerca de 800 participantes do estudo, cientistas, líderes comunitários e outras partes interessadas para determinar se a PrEP deve ser oferecida a alguns ou todos os recrutados e, se o medicamento for oferecido, como os participantes devem ser monitorizados durante e após o ensaio.

Embora estudar o efeito da vacina candidata continue a ser o foco principal do estudo, seus organizadores, após consultas junto às partes interessadas, estão fornecendo aos voluntários informações sobre PrEP em sessões periódicas de aconselhamento sobre redução de risco que são procedimento padrão nos ensaios de prevenção do HIV. Também estão monitorando o uso da PrEP entre os participantes do estudo de duas maneiras diferentes. Os participantes do estudo que voluntariamente optaram por usar a PrEP agora são solicitados a relatar o seu uso de PrEP regularmente. Para completar esta ferramenta de autorrelato, os locais do ensaio também analisarão os níveis de plasma sanguíneo de voluntários, a fim de obter dados adicionais sobre o uso de PrEP entre os participantes.

Caso a FDA aprove o Truvada para a prevenção do HIV e o medicamento do PrEP se tornar um padrão de cuidados em algumas populações de alto risco, isso poderia afetar

ainda mais a concepção de testes de vacinas contra a Aids.

Vacina versus PrEP

Nem todas as questões relativas ao impacto da PrEP tem a ver com ética. Por exemplo, se o estudo HVTN505 mostra que o regime de vacinação que está sendo avaliado é eficaz na redução da transmissão do HIV, poderão surgir questões sobre qual parte da proteção observada foi devida exclusivamente à vacina. Isso, por sua vez, pode complicar os esforços para determinar a eficácia real da vacina. Mas os pesquisadores não acreditam que o uso de PrEP vai ofuscar os seus resultados, uma vez que considera-se que apenas uma pequena porcentagem de participantes do ensaio estão usando Truvada e estão divididos aleatoriamente entre os braços de vacinados e de placebo do estudo. Seria possível supor, portanto, que qualquer efeito protetor observado no estudo pode ser atribuído à vacina.

Por exemplo, caso um ensaio procure avaliar a eficácia de uma vacina candidata parcialmente eficaz combinada com PrEP oral, seriam necessários braços múltiplos para determinar se a eficácia global desta estratégia combinada é maior do que a de PrEP sozinha, a vacina candidata sozinha, ou um placebo (ver o artigo *Entendendo os argumentos lógicos para estudos de prevenção combinados*, na seção *Básicas do VAX* de agosto de 2011). Com a escassez atual de fundos para as pesquisas de prevenção do HIV, este pode muito bem ser o efeito mais disruptivo dos sucessos recentes da PrEP. ■



NOVO WEBSITE DO VAX LANÇAMENTO ESTE MÊS

O VAX, o boletim sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids, está se mudando para sua própria casa este mês. O novo site, www.vaxreport.org, incluirá artigos, podcasts, vídeos e um banco de dados de estudos que pode ser pesquisado. Fique de olho nos recursos adicionais do site que estarão disponíveis nos próximos meses e diga-nos o que você acha da nossa nova casa.