

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Um corte superior

Relatório sobre o progresso na promoção da circuncisão masculina como estratégia de prevenção do HIV *Por Jonathan Grund*

DOIS ANOS SE PASSARAM desde que a revista *TIME* identificou a circuncisão masculina para prevenção do HIV como a principal descoberta médica do ano. Isto ocorreu depois da divulgação dos resultados de três estudos clínicos realizados no Quênia, em Uganda e na África do Sul, que demonstraram que homens circuncidados apresentavam uma probabilidade 60% menor de serem infectados pelo HIV por meio de relações sexuais heterossexuais [ver o artigo *Cutting HIV Transmission (Diminuindo a transmissão do HIV)*, no *IAVI Report* de julho-agosto de 2005]. Desde então, este procedimento, aos poucos, passou a fazer parte integral dos esforços de prevenção do HIV em diversos países africanos gravemente afetados pelo HIV.

Na Suazilândia, um minúsculo reinado africano conhecido por ter o maior índice de prevalência do HIV do mundo na população adulta (26,2%), os serviços de circuncisão masculina estão sendo ampliados em um esforço para ajudar a conter a epidemia que assola o país. Atualmente, o índice de circuncisão do país é bem baixo: apenas 8% dos homens adultos já foram submetidos ao procedimento cirúrgico. A Population Services International (PSI), uma organização sem fins lucrativos com escritório na Suazilândia, inaugurou recentemente uma nova clínica masculina chamada Litsembe Letfu, que significa “nossa esperança” em siSwati, o idioma suazi local. A clínica masculina está localizada entre Mbabane e Manzini, o cen-

tro comercial do país, e foi criada para atender parte da demanda do país por serviços de circuncisão.

Vários estudos baseados em modelos estatísticos indicam que a implementação contínua da circuncisão masculina pode ter um impacto substancial sobre a epidemia do HIV nos países que, como a Suazilândia, têm alto índice de prevalência do HIV e baixa prevalência de circuncisão. A Organização Mundial da Saúde identificou 13 países prioritários onde a circuncisão masculina poderia ter impacto mais significativo na prevenção de novas infecções pelo HIV (ver Tabela 1 na página 2). Os modelos matemáticos mostraram que, se a Suazilândia circuncidasse 50% dos homens na faixa etária de 15 a 49 anos até o fim de 2020, uma infecção pelo HIV poderia ser evitada para cada quatro circuncisões feitas.

No entanto, os planos da Suazilândia são ainda mais ambiciosos. “A meta é circuncidar 80% dos homens e jovens adolescentes na Suazilândia em cinco anos”, ou um pouco mais de 100.000 pessoas do sexo masculino, diz Jessica Greene, diretora de serviços técnicos da PSI da Suazilândia, cujo trabalho é apoiado pelo Plano Presidencial de Emergência para Combater a Aids (PEPFAR) e pela Fundação Bill & Melinda Gates. Diversos estudos realizados com homens suazi adultos, indicam que o procedimento cirúrgico seria amplamente aceito. “Vários levantamentos foram feitos na Suazilândia que indicam que a intenção de fazer

a circuncisão é geralmente de 60 a 80%”, acrescenta Greene.

Uma campanha de circuncisão ainda mais ambiciosa que a da Suazilândia foi iniciada recentemente no Quênia. O governo queniano, com o apoio do PEPFAR e da Fundação Gates, já implementou programas que, até o momento, circuncidaram aproximadamente 50.000 indivíduos do sexo masculino. A partir de novembro de 2009, o país também embarcou em uma campanha ativa para circuncidar mais 30.000 homens em sete semanas na província de Nyanza. Quase metade dos 1,2 milhão de homens não circuncidados do país reside na província e seu índice de prevalência do HIV é mais que o dobro da média nacional. Com o apoio do primeiro-ministro, a campanha está utili-

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ◆ Novo lar, novas expectativas para o Programa Africano de Vacinas Contra a Aids
- ◆ Estudo de PrEP não atinge desfechos de eficácia

BÁSICAS

- ◆ Entendendo as funções dos anticorpos: além da neutralização

zando clínicas móveis para prestar serviços de circuncisão. No momento, cerca de 1.200 homens são circuncidados por dia.

Outros países, como Botsuana, também começaram recentemente a promover a circuncisão masculina como estratégia de prevenção do HIV. O país planeja fazer quase 500.000 circuncisões masculinas nos próximos cinco anos, o que elevaria a prevalência da circuncisão do nível atual de 11% para 80%. Campanhas de saúde pública que enfatizam os benefícios da circuncisão têm utilizado temas relacionados ao futebol para gerar entusiasmo em vista da Copa do Mundo de 2010, a primeira a ser realizada em solo africano.

À medida que os países começam a promover com mais dinamismo a circuncisão masculina, eles também precisam responder à escassez de profissionais de saúde capacitados para realizar o procedimento cirúrgico. Em Orange Farm, o distrito na África do Sul fora de Joanesburgo onde um dos estudos clínicos de circuncisão mascu-

lina em adultos para a prevenção do HIV foi realizado, provedores de assistência médica estão tentando expandir sua capacidade de realização de circuncisões de homens adultos por meio da articulação e da divisão de responsabilidades clínicas entre as equipes de profissionais médicos atuando no local. Segundo Catherine Hankins, consultora científica chefe do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), este modelo “aumenta a eficiência e, ao mesmo tempo, aproveita as principais aptidões de cada provedor para fazer circuncisões seguras”. Outras abordagens para aumentar a eficiência da circuncisão masculina também foram investigadas, incluindo o treinamento de enfermeiros e outros profissionais de saúde para realizar o procedimento.

Enquanto isso, a pesquisa sobre a circuncisão masculina em adultos continua. Atualmente, os pesquisadores estão estudando os possíveis benefícios em relação à prevenção do HIV que a circuncisão pode gerar para homens que fazem sexo com homens, bem como técnicas cirúrgicas inovadoras que podem aumentar a eficiência do procedimento e reduzir os índices de complicações e o tempo de recuperação após a operação. Hankins descreve o progresso global geral como “lento, mas contínuo”, embora diga que o progresso “nunca é tão rápido quanto se deseja.” ■

Jonathan Grund é redator contribuinte baseado em Atlanta, Geórgia.

TABELA 1

Prevalência do HIV e da circuncisão masculina nos países prioritários*

País	Prevalência do HIV	Prevalência da CM
Botsuana	17,6%	11,2%
Quênia	7% nacionalmente; 15,3% na província de Nyanza	84% nacionalmente; 40% na província de Nyanza**
Lesoto	23,2%	48%
Malawi	12%	21%
Moçambique	12,5%	60%
Namíbia	18%	21%
Ruanda	2,8%	15%
África do Sul	18,1%	35%
Suazilândia	26%	8%
Tanzânia	5,7%	70%
Uganda	6,4%	25%
Zâmbia	14,3%	13,1%
Zimbábue	15,6%	10%

*Dados de: Progress in Male Circumcision (MC) Scale-up Country Implementation Update, julho de 2009; www.malecircumcision.org/documents/Country_Update_July09.pdf

**Ministério da Saúde. Policy on Male Circumcision in Kenya; setembro de 2007.

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO

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 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.

No Brasil o VAX é impresso e distribuído em parceria com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV), uma ONG baseada em São Paulo. Para mais informações, acesse: www.giv.org.br

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.

Copyright 2010.



NOTÍCIAS MUNDIAIS

Novo lar, novas expectativas para o Programa Africano de Vacinas Contra a Aids

APROXIMADAMENTE 250 FORMADORES DE POLÍTICAS PÚBLICAS, cientistas e ativistas atuando na prevenção do HIV reuniram-se de 13 a 15 de dezembro de 2009 para o V Fórum do Programa Africano de Vacinas Contra a Aids (AAVP), realizado em Kampala, Uganda, a nova sede do secretariado do programa. No fórum, Marie-Paule Kieny, diretora da Iniciativa para a Pesquisa de Vacinas da Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou que o Uganda Virus Research Institute (UVRI) havia vencido uma licitação competitiva para sediar o secretariado da AAVP durante os próximos cinco anos. “Obrigado por reconhecer o papel importante que este país pode desempenhar no trabalho para descobrir uma vacina contra a Aids”, disse David Kihumuro Apuuli, co-presidente do V Fórum da AAVP e diretor geral da Comissão de Aids de Uganda.

A AAVP é uma rede de organizações envolvidas na pesquisa de vacinas contra a Aids formada em 2000 para apoiar o desenvolvimento e o acesso futuro a uma vacina contra a Aids adequada para uso na África. Desde que foi criada, a AAVP tem sido apoiada pela OMS e pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), e seu secretariado esteve localizado em Genebra, na Suíça. Kieny disse que a organização trabalharia com o UVRI a fim de finalizar um acordo para sediar a organização dentro de seis meses. O acordo converterá a AAVP em uma entidade legal com sua própria estrutura de governança e sistemas, permitindo que angarie fundos para suas atividades independentemente.

Houve consenso entre os participantes do fórum de que melhores estratégias de prevenção do HIV são urgentemente necessárias na região da África subsaariana e de que a pesquisa em torno de novas tecnologias de prevenção, incluindo uma vacina contra a Aids, devem continuar e ser fortalecidas na região, onde vivem 22 milhões das 33 milhões de pessoas infectadas pelo HIV/Aids do mundo. Os participantes do fórum foram atualizados sobre os resultados de estudos de prevenção do HIV concluídos recentemente. O maior deles sendo o estudo de eficácia de vacina contra a Aids realizado na Tailândia com 16.000 pessoas, que forneceu a primeira evidência de que uma vacina contra a Aids poderia prevenir a infecção de seres humanos pelo HIV.

“Os custos do tratamento de um número cada vez maior de pessoas não são sustentáveis”, declarou Stephen Mallinga, ministro da Saúde de Uganda na inauguração do fórum. Ele acrescentou que as diretrizes de tratamento revisadas emitidas pela OMS em dezembro, que sugerem que a terapia antiretroviral (ART) deve ser iniciada mais cedo, “trariam problemas para Uganda.” Com base nas diretrizes anteriores, a ART atinge menos da metade das pessoas que precisam dela na maioria dos países africanos, sendo que 1,4 milhão dos 2 milhões de mortes causadas pela Aids em 2008 ocorreram naquele continente.

A primeira-dama de Uganda, Janet Museveni, a principal con-

vidada na inauguração do fórum, expressou apoio irrestrito à missão e visão do AAVP, e disse que Uganda tem sido pioneira na pesquisa de vacinas contra a Aids—o primeiro teste de vacina contra a Aids realizado na África foi feito no UVRI em 1999. “Ao realizar pesquisa relacionada ao HIV, a África está ganhando capacidade para gerenciar qualquer outra catástrofe médica que esteja à espreita para nos afligir no futuro”, declarou ela. “Este pode ser o aspecto positivo da mazela que é a Aids.” Janet Museveni prevê um papel mais amplo para o AAVP, incorporando a tuberculose, a malária e outras doenças que afligem desproporcionalmente a África.

Representantes de agências e organizações de desenvolvimento envolvidas na realização de estudos clínicos expressaram esperança de que um AAVP revigorado, com um secretariado com equipe completa sediado na África, conseguiria apoiar melhor a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas contra o HIV no continente. Afirmaram estarem dispostos a trabalhar com o AAVP para assegurar compromissos políticos e financeiros por parte dos governos africanos, e aproveitar as colaborações regionais e internacionais necessárias para acelerar o progresso na busca por uma vacina contra a Aids. —*Daisy Ouya, gerente de programas, informações, educação e comunicação da IAVI de Nairóbi, no Quênia*

Estudo de PrEP não atinge desfechos de eficácia

UM ESTUDO DE FASE III ORIGINALMENTE CONCEBIDO para testar a segurança e a eficácia de Truvada—uma combinação das drogas antiretrovirais (ARV) tenofovir e emtricitabina—na redução do risco de infecção pelo HIV entre 1.200 homens e mulheres heterossexuais não infectados pelo HIV em Botsuana não conseguirá determinar a eficácia desta combinação de drogas porque o índice de incidência de HIV entre os voluntários era menor do que o antecipado. Para atingir o desfecho de eficácia pré-especificado para este estudo, os investigadores teriam de dobrar o recrutamento. No entanto, os centros de pesquisa clínica que participam no estudo também se depararam com problemas inesperados no recrutamento de voluntários, portanto os investigadores decidiram modificar o protocolo e coletar somente dados de segurança e comportamentais.

O estudo, conhecido como TDF2, é um entre diversos ensaios clínicos de grande escala que investigam se a administração de ARVs antes da exposição ao HIV, uma abordagem conhecida como profilaxia pré-exposição (PrEP), pode prevenir a transmissão do HIV entre indivíduos em risco de serem infectados pelo vírus. O estudo começou em 2005, testando somente a droga tenofovir, passando depois para o teste da Truvada, no início de 2007. O TDF2 está sendo realizado pela BOTUSA, uma parceria entre o Ministério da Saúde de Botsuana e a organização Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de Atlanta. Em janeiro, o protocolo modificado do ensaio será apresentado para aprovação aos conselhos científico e ético de Botsuana e dos EUA.

Lynn Paxton, líder da equipe de PrEP e Microbicidas da Divisão de Prevenção do HIV/Aids do CDC, diz que os dados de incidência para homens e mulheres na faixa etária de 18 a

29 anos em Botsuana foram estimados inicialmente em cerca de 10%. “Fomos conservadores e reduzimos o número pela metade. Subsequentemente, descobrimos ao longo da realização do estudo que o índice de incidência era muito menor que esse.” Paxton disse que os pesquisadores continuam analisando os dados coletados no estudo e não conseguem dizer qual era o índice de incidência de HIV observado durante o estudo de três anos.

Paxton atribui o índice de incidência de HIV menor que o antecipado a diversos fatores, incluindo programas de educação e prevenção patrocinados pelo governo dirigidos a jovens de ambos os sexos. Ela afirma que a disponibilidade de ARVs entre as pessoas infectadas pelo HIV em Botsuana também pode desempenhar um papel na redução dos índices de incidência de HIV no país.

Os baixos índices de retenção no TDF2 também foram causados por diversos fatores. Algumas pessoas recrutadas mudaram-se para outra região ou ficaram grávidas, o que as desqualificou para continuar no estudo, enquanto outras não puderam dispor do tempo necessário para participar. Paxton diz que a BOTUSA adotou medidas para superar estes desafios, incluindo a expansão dos horários de expediente das clínicas nos fins de semana, aumento dos reembolsos oferecidos aos participantes e fortalecimento dos procedimentos de instrução e retenção dos participantes. Embora estas melhorias tenham feito diferença, os organizadores do estudo continuaram incertos se um desfecho de eficácia válido poderia ser determinado.

Os planos propostos estão sendo debatidos e finalizados com o Ministério da Saúde de Botsuana, bem como com os conselhos consultivos comunitários do estudo. —*Regina McEnery*

Entendendo as funções dos anticorpos: além da neutralização

Que outras funções dos anticorpos estão sendo estudadas para explicar os resultados do RV144? Por *Andreas von Bubnoff e Kristen Jill Kresge*

TODOS OS VÍRUS, INCLUINDO O HIV, precisam infectar as células para sobreviver. Assim que um vírus infecta uma célula, usa-a para reproduzir mais vírus que são liberados e passam a infectar outras células, estabelecendo um ciclo vicioso de infecção e destruição.

Acredita-se que a maioria, se não todas, as vacinas que existem hoje têm efeito porque treinam o sistema imunológico a produzir proteínas em forma de Y, conhecidas como anticorpos. Depois da vacinação, algumas células que produzem estes anticorpos são armazenadas no corpo. Quando uma pessoa vacinada é exposta ao mesmo vírus no futuro, estas células são ativadas e começam a produzir rapidamente anticorpos. Um dos trabalhos dos anticorpos é se ligar aos vírus e impedi-los de infectar as células. Este processo é conhecido como neutralização (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2007). Ao neutralizar os vírus invasores, os anticorpos conseguem impedir que a infecção ocorra. Embora as vacinas provavelmente induzam outros tipos de respostas imunes que também participam no processo de proteção, além dos anticorpos, na maioria dos casos, os anticorpos são necessários para que a vacina seja eficaz.

Os pesquisadores estão trabalhando no desenvolvimento de vacinas candidatas contra o HIV capazes de induzir anticorpos neutralizantes que consigam desativar uma grande parte das variantes do HIV que estão em circulação. Nenhuma das vacinas candidatas contra a Aids que foram testadas até agora conseguiu induzir respostas de anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV. No entanto, os resultados de um estudo de eficácia realizado recentemente com 16.000 pessoas na Tailândia, conhecido como RV144, mostrou que duas vacinas candidatas administradas

seqüencialmente em um regime conhecido como primária-mais-reforço, reduziram o risco de infecção pelo HIV em cerca de 30% em comparação com um placebo inativo. Esta foi

a primeira evidência de eficácia de uma vacina candidata contra a Aids (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força na seção Em foco* do VAX de outubro de 2009).

A explicação para esta proteção ainda não foi encontrada, mas muitos pesquisadores especulam que provavelmente deve-se aos anticorpos. No entanto, em ensaios anteriores, esta combinação de vacinas candidatas não gerou uma resposta de anticorpos potente nem amplamente neutralizante, portanto os pesquisadores acham que esta é uma explicação improvável. Conforme os pesquisadores tentam entender quais respostas imunes podem ser responsáveis pelo efeito protetor modesto registrado no RV144, eles se concentram nas funções dos anticorpos diferentes da neutralização.

Um dos mecanismos sendo investigados é conhecido como citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Além de se ligarem diretamente ao vírus, os anticorpos também podem se ligar às células já infectadas pelo HIV. O princípio geral do processo ADCC é que os anticorpos que se ligam às células infectadas pelo HIV podem facilitar a eliminação destas células por outras células imunes. Alguns pesquisadores especulam que processos como o ADCC poderiam explicar como as vacinas candidatas testadas no RV144 conseguiram proteger alguns voluntários contra a infecção pelo HIV mesmo na ausência de anticorpos amplamente neutralizantes.

Para verificar se o processo ADCC é responsável pelos resultados do RV144, os pesquisadores estão planejando medir as respostas dos anticorpos envolvidos no processo ADCC em amostras de alguns participantes do RV144 (ver o artigo *Entendendo a busca por correlatos imunológicos de proteção* do estudo RV144 na seção *Básicas* do VAX de novembro de 2009). Existem diversos testes ou ensaios de laboratório diferentes que podem ser usados para medir a ADCC.

O mecanismo

Para que ocorra ADCC, um anticorpo age como a ponte entre uma célula infectada pelo HIV e outras células imunes que podem destruí-la. O mecanismo da ADCC requer que as extremidades de um anticorpo em forma de Y se liguem a uma célula infectada

pelo HIV. A outra extremidade do anticorpo deve, então, se ligar a proteínas na superfície de outras células imunes, que podem então matar as células infectadas pelo HIV e impedi-lo de produzir mais vírus.

Embora seja possível que o mecanismo ADCC contribua para a proteção proporcionada por algumas vacinas usadas hoje em dia, até agora não foi demonstrado que ele seja o único mecanismo de proteção de qualquer vacina. Na pesquisa de câncer, demonstrou-se que o ADCC desempenha um papel importante na atividade dos anticorpos terapêuticos administrados para tratar da doença.

Existe também evidência que sugere que o mecanismo ADCC pode desempenhar um papel no controle do HIV nas pessoas infectadas. Os pesquisadores descobriram que os níveis de atividade de ADCC são mais elevados nos controladores de elite—indivíduos infectados pelo HIV capazes de controlar o vírus sem recorrer à terapia antiretroviral. Agora, os cientistas estão estudando os anticorpos presentes nos controladores de elite para identificar possíveis diferenças em relação aos presentes em outras pessoas infectadas pelo HIV que não conseguem controlar o vírus. Por fim, estudos deste tipo podem resultar na identificação de marcadores específicos nos anticorpos que poderiam ajudar os pesquisadores a identificar os tipos de anticorpos que poderiam facilitar o mecanismo ADCC. Esta informação poderia, então, ser usada para desenvolver vacinas candidatas capazes de induzir tais anticorpos.

Além da neutralização

No caso do RV144, os pesquisadores acreditam que os anticorpos gerados pelas vacinas candidatas podem ter facilitado o processo ADCC sem conseguirem neutralizar diretamente o vírus. Isto, no entanto, não significa que os anticorpos neutralizantes também não consigam facilitar o ADCC. Pesquisa realizada em primatas não humanos sugere que bloquear a função ADCC dos anticorpos amplamente neutralizantes reduz seu efeito protetor. Isto sugere que uma vacina candidata que poderia induzir anticorpos amplamente neutralizantes pode conseguir atacar o vírus por meio dos dois mecanismos. ■

