



BOLETIM SOBRE VACINAS CONTRA A AIDS • WWW.IAVIREPORT.ORG

Em Foco

Vacinas contra o câncer cervical

A introdução de vacinas contra o HPV pode oferecer lições em relação a uma futura vacina contra a AIDS.

Duas vacinas candidatas elaboradas para oferecer proteção contra um patógeno comum conhecido como vírus do papiloma humano (HPV) tiveram a sua eficácia comprovada em ensaios clínicos e devem ser aprovadas e registradas para uso nos EUA e na Europa ainda neste ano. Isto é considerado um importante avanço médico, já que o HPV é uma infecção sexualmente transmitida que cientistas atualmente entendem como um elemento necessário, mas não determinante, para o desenvolvimento do câncer cervical. Este tipo de câncer é a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer entre as mulheres de países em desenvolvimento, além de ser responsável por mais de 290.000 fatalidades em todo o mundo anualmente.

Apesar destas vacinas promissoras estarem praticamente aprovadas, pesquisadores ainda enfrentam um grande desafio: disponibilizá-las nos locais onde são mais necessárias. A questão sobre "quem" terá acesso a essas vacinas é de suma importância nos países em desenvolvimento, onde o ônus trazido pela doença é mais intenso. O preço da vacina e as potenciais dificuldades na administração de um programa de imunização para adolescentes são complicações que podem afetar a utilização global de vacinas contra o HPV. "É muito animador que tenhamos esta vacina que funciona tão bem, mas ainda há muito trabalho pela frente", diz Mark Feinberg, da Merck, uma empresa com base nos EUA que está desenvolvendo uma das mais promissoras vacinas candidatas.

Muitas das mesmas questões podem surgir quando uma vacina eficaz contra a AIDS for desenvolvida, e justamente por isso existe tanta atenção ao modo como se dará o lançamento da vacina de HPV. "Isto é como um estudo de caso para as vacinas contra a AIDS e haverá muitas lições sobre aceitabilidade e disponibilização", diz Jessica Kahn, pediatra que trabalha no Hospital Infantil de Cincinnati, em Ohio.

Por trás do vírus

O HPV é uma das mais comuns doenças sexualmente transmitidas (DST) no mundo e a maior parte dos estudos sugere que pelo menos 25% dos adultos sexualmente ativos estejam infectados, sendo que um estudo informa uma prevalência de aproximadamente 80% em uma coorte de mulheres adolescentes nos EUA. É difícil especificar a prevalência exata em muitas partes do mundo devido à variação na sensibilidade dos testes utilizados para a detecção do vírus.

Há cerca de 120 tipos deste vírus que infectam seres humanos e um terço deles causa primariamente a infecção genital. Tais tipos de HPV classificam-se ainda em alto e baixo risco, com base em sua capacidade de causar câncer. Os tipos 6 e 11 de HPV são responsáveis por 90% dos casos de verrugas genitais. Dois dos tipos de HPV de alto risco, o 16 e o 18, são responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo, de acordo com Kahn; porém, os tipos predominantes de HPV podem variar geograficamente e estes tipos não são tão comuns na África Subsaariana ou na Ásia como são na América do Norte e na Europa.

Existem pesquisas limitadas sobre a epidemiologia da infecção pelo HPV nos países em desenvolvimento, mas um estudo publicado no *New England Journal of Medicine* em 2003 agrupou dados de 11 estudos de caso controlados em 2506 mulheres com câncer

cervical no Marrocos, em Mali, na Colômbia, no Brasil, no Paraguai, no Peru, na Tailândia, nas Filipinas e na Espanha. O tipo 16 do HPV foi o mais comum, com uma prevalência geral de 59%, chegando a 70% em alguns países. O segundo tipo mais comum do HPV foi o 18, com uma prevalência geral de 15%, seguido pelos tipos 45, 31 e 35. Os autores sugerem que o tipo predominante de HPV deve ser levado em consideração no caso de se criarem vacinas para uma região geográfica específica. Philippe Monteyne, vice-presidente de operações mundiais do programa de vacina contra o câncer cervical da GlaxoSmithKline, reconhece que há diferenças regionais limitadas nos tipos de HPV, mas diz que a vacina de sua empresa "realmente é útil mundialmente".

As candidatas

Nem toda mulher infectada pelo HPV terá câncer cervical. Muitas das infecções com tipos de alto risco ou de baixo risco de HPV podem ser temporárias e eliminadas com facilidade pelo sistema imunológico. Todavia, o HPV torna-se perigoso quando a infecção por um tipo de alto risco não é eliminada. Uma infecção ativa e persistente pelo HPV pode causar lesões pré-cancerígenas no cérvix (ou colo do útero), conhecidas como neoplasia cervical intra-epitelial (NCD), que podem resultar em um câncer não invasivo e, em seguida, avançado do cérvix, um problema potencialmente fatal. A infecção pelo HPV não resolvida está também associada tanto ao câncer anal como ao bucal em homens e mulheres.

Não se entende plenamente como o câncer cervical se desenvolve.

Neste número

Em Foco

- Vacinas contra o câncer cervical

Notícias Mundiais

- Pharmexa-Epimmune dá início à fase I de um ensaio de vacina contra a AIDS
- Iniciado teste de vacina contra a AIDS na Índia

Básicas

- Entendendo os benefícios e os riscos da participação em pesquisas clínicas

Protocolos de triagem de rotina, como exames papa nicolau, podem ser usados para a detecção dos estágios iniciais de anormalidades em células do cérvix, que podem ser os primeiros sinais de lesões cervicais. O diagnóstico do câncer cervical em seus primeiros estágios tem reduzido substancialmente a taxa de mortalidade como resultado desta doença nos EUA. Porém, cuidados ginecológicos regulares nem sempre estão disponíveis para mulheres nos países em desenvolvimento. “A vacina é a solução para países em que é difícil implementar bons programas de detecção”, diz Monteyne.

Vacinas preventivas contra o HPV que já estão sendo desenvolvidas - as da Merck e da GSK devem ser aprovadas para uso em breve - e podem, no futuro, ajudar a reduzir a dependência em métodos de triagem. Ambas as candidatas consistem em uma única proteína do HPV que pode ser automontada em uma partícula semelhante ao vírus (VLP), uma “casca” não replicante que se parece o suficiente com uma partícula de vírus real para enganar o sistema imunológico de forma que ache que está encontrando uma infecção pelo HPV natural.

A vacina candidata da Merck, conhecida como Gardasil, já está em testes de fase III em mais de 25.000 homens e mulheres, e uma solicitação de aprovação e licenciamento foi apresentada recentemente à US Food and Drug Administration (FDA). O Gardasil contém proteínas do HPV de quatro tipos virais, HPV 6, 11, 16 e 18. Em um de seus ensaios de fase III envolvendo 12.167 mulheres, com idades entre 16 e 26 anos, 3 doses da vacina conseguiram evitar todos os casos de NCI de alto grau ou de câncer cervical não invasivo associados aos tipos de vírus incluídos na vacina. “É muito difícil ter um resultado melhor que este”, diz Feinberg.

A vacina conseguiu também evitar 97% dos casos de infecção persistente pelo HPV que causavam NCI de alto grau e câncer não invasivo associados com as cepas 16 e 18 em mulheres que receberam ao menos uma injeção, um exemplo mais real da eficácia da vacina, já que muitas pessoas podem não voltar para todas as 3 inoculações.

As estimativas são de que a vacina contra o HPV que está sendo desenvolvida pela GSK em Rixensart, Bélgica, em colaboração com a MedImmune, chegue à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ainda este ano

para aprovação e licenciamento. A vacina, conhecido como Cervarix, consiste também em uma vacina baseada em uma partícula semelhante ao Vírus, mas inclui apenas proteínas de HPV dos tipos 16 e 18.

A GSK tem atualmente 5 ensaios de eficácia da fase III em andamento com o Cervarix em 28.000 voluntárias. No ano passado, a empresa anunciou em um relatório que 3 doses da vacina foram 100% eficazes na prevenção da infecção pelo HPV com os dois tipos do vírus na vacina. A eficácia da mesma foi de 95% na prevenção da infecção persistente pelo HPV e de 93% na prevenção de NCI em mulheres que receberam ao menos uma injeção.

A GSK está testando a sua vacina apenas em mulheres, mas a Merck decidiu avaliar a eficácia do Gardasil em adolescentes tanto do sexo masculino como do feminino, e também em ensaios com homens que fazem sexo com homens (HSH). O HPV não só causa significativas dificuldades relativas à doença nos homens,

É muito animador que tenhamos esta vacina que funciona tão bem, mas ainda há muito trabalho pela frente.

Mark Feinberg

diz Feinberg, mas é provável também que vacinar tanto homens como mulheres aumente os níveis de imunidade em uma base populacional e, portanto, diminua o número geral de infecções potencialmente fatais em mulheres. A Merck não informou ainda os resultados sobre a eficácia do Gardasil em voluntários do sexo masculino e sua solicitação à FDA baseia-se em dados de segurança e imunogenicidade em mulheres apenas.

Implicações para o HIV

Considerando-se que tanto o HPV como o HIV podem ser transmitidos sexualmente e podem entrar no corpo através dos mesmos tecidos, os pesquisadores têm estudado a ligação entre as duas infecções. As lesões cervicais causadas pela infecção persistente pelo HPV pode aumentar o risco de contaminação pelo HIV em mulheres como conseqüência de mais sangra-

mento e da concentração de células CD4⁺ T e dendríticas nas mucosas do cérvix, que se acredita ser o local chave para o estabelecimento da infecção pelo HIV em mulheres.

Além disso, um estudo apresentado na Conferência Internacional sobre a AIDS, realizada no Brasil em Julho do ano passado, descobriu que a infecção anal pelo HPV estava independentemente associada à aquisição do HIV em uma coorte de 1409 HSH (Resumo no TuOa0403).

Diversos estudos têm descoberto também que indivíduos infectados pelo HIV sofrem mais risco de adquirirem o HIV e os dois vírus já demonstraram ser parceiros perigosos. Indivíduos co-infectados têm mais probabilidade de desenvolverem lesões cervicais sérias do que aqueles infectados apenas pelo HPV. Estima-se que mulheres infectadas pelo HIV tenham uma probabilidade três a cinco vezes maior de desenvolverem lesões cervicais devido à infecção pelo HPV. A capacidade do HIV de impedir a ação do sistema imunológico pode ser a raiz deste problema, direta ou indiretamente, pois permite que o HPV persista por mais tempo, tornando mais provável o desenvolvimento do câncer. Até mesmo pessoas em Terapia Antiretroviral Altamente Ativa (HAART) para tratamento da infecção pelo HIV têm mais probabilidade de desenvolverem lesões anais e cervicais sérias.

Planos de lançamento

O ideal seria que uma vacina preventiva contra o HPV fosse administrada antes da infecção, o que, no caso de um vírus tão comum, significa vacinar meninos e meninas antes que se tornem sexualmente ativos. Há uma certa controvérsia pronta para estourar nos EUA em relação à eventual introdução de uma vacina para proteger contra uma DST, com alguns grupos argumentando, como fazem no caso do HIV, que a promoção da abstinência representa uma mensagem melhor. Os pesquisadores estão discutindo também se os pais estariam dispostos a vacinar seus filhos contra o HPV em alguns países em que a discussão da atividade sexual é particularmente difícil.

Vacinar pré-adolescentes (9 a 12 anos de idade) em países em desenvolvimento pode, também, requerer uma nova estrutura de fornecimento da vacina. “Na verdade, não há qualquer infra-estrutura nos países em desen-

volvimento para a administração de vacinas em adolescentes”, diz Feinberg, que atribui muito do progresso feito em programas de vacinação em países em desenvolvimento à imunização infantil.

Tudo isto representa desafios significativos com que algumas organizações internacionais estão agora lidando. O Programa para Apropriação de Tecnologias em Saúde (PATH), um grupo de promoção de políticas baseado em Seattle, recebeu financiamento da Fundação Bill & Melinda Gates para explorar formas possíveis para disponibilizar vacinas contra o

HPV nos países em desenvolvimento. Seu enfoque inicial será países que já tenham programas ativos de vacinação e altos níveis de ônus devido à doença, entre os quais atualmente incluem-se Índia, Peru, Vietnã e Uganda.

O PATH desenvolverá também uma proposta para a Aliança Global de Vacinas e Imunização (GAVI) para explicar por quê se devem alocar fundos para a compra de vacinas contra o HPV. O preço das vacinas da Merck ou da GSK só será definido depois que as empresas receberem aprovação, mas poderão ser proibitivamente caros para utilização nos países em

desenvolvimento. “Esperamos analisar uma gama de estratégias para incentivar que a vacina seja disponibilizada a um preço acessível”, diz Sherris.

Novas pesquisas sobre a epidemiologia da infecção pelo HPV por região podem também ser uma consideração importante na implementação destes programas de vacinação, mas não há dúvida de que introduzir tais vacinas nos países em desenvolvimento “pode ter um tremendo impacto sobre a mortalidade”, diz Kahn.

Notícias Mundiais

Pharmexa-Epimmune dá início à fase I de um ensaio de vacina contra a AIDS

A Pharmexa-Epimmune, subsidiária norte-americana de uma empresa dinamarquesa de vacinas e imunoterapia, iniciou recentemente a fase I de um ensaio de vacina contra a AIDS para avaliar a segurança e a imunogenicidade de duas vacinas candidatas que serão testadas isoladamente ou em combinação. Este ensaio recrutará 124 voluntários em 3 sítios nos EUA e em Lima e Iquitos, no Peru, em parceria com a Rede de Ensaio de Vacinas contra o HIV (HVTN).

A primeira candidata, conhecida como EP HIV-1090, consiste em uma vacina de DNA plasmídeo que já foi submetida a testes em voluntários humanos, enquanto a segunda, a EP-1043, é uma vacina protéica elaborada a fim de induzir à imunidade celular. Nenhuma das candidatas pode causar a infecção pelo HIV. Na primeira parte deste ensaio, os voluntários serão aleatoriamente selecionados para receberem uma dose alta ou uma dose baixa da EP-1043 a fim de se determinar qual delas é a ideal. Na segunda parte do ensaio, os pesquisadores compararão as respostas de segurança e imunidade geradas pela EP-1043 e pela EP HIV-1090 separadamente ou em combinação. Os voluntários serão randomizados para receberem quatro inoculações de cada vacina candidata separadamente ou quatro injeções de ambas.

Este ensaio é patrocinado pelos Institutos Nacionais de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA, no âmbito dos Institutos Nacionais de

Saúde, e as vacinas estão sendo fabricadas pela Pharmexa-Epimmune.

Iniciado teste de vacina contra a AIDS na Índia

A Índia deu início recentemente ao segundo ensaio de fase I de vacina contra a AIDS, em Chennai, a fim de determinar a segurança e a imunogenicidade de uma vacina candidata de vacínia de Ankara modificado (MVA) em doses variantes. Este ensaio recrutará e acompanhará 32 voluntários no Centro de Pesquisas sobre a Tuberculose no decorrer de 2 anos.

A vacina candidata, TBC-M4, usa um vírus MVA enfraquecido e não infeccioso como vetor para levar fragmentos do HIV ao sistema imunológico, mas, o que é mais importante, não pode causar a infecção pelo HIV porque só se utiliza parte do vírus. Os fragmentos inclusos na candidata são da cepa C do HIV, que é o vírus predominante em circulação na Índia e na China, além de partes da África. Os pesquisadores e um conselho consultivo independente avaliarão a segurança da candidata a uma dose baixa antes de se administrar uma dose mais alta aos voluntários neste ensaio.

A IAVI está patrocinando o ensaio, em parceria com o Conselho Indiano de Pesquisa Médica e com a Organização Nacional Indiana de Controle da AIDS. A Therion Biologics, uma empresa de biotecnologia com base nos EUA, está fabricando a vacina.

A Índia está também realizando um outro ensaio de fase I de vacina contra a AIDS com uma vacina candidata diferente, iniciado no ano passado e ainda em andamento no Instituto Nacional de Pesquisa sobre a AIDS, em Pune.



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.

VAX é um projeto gerenciado por Kristen Jill Kresge.



ASSINE: se desejar receber o VAX por e-mail, por favor envie uma solicitação, incluindo o idioma de preferência, para: iavireport@iavi.org

O VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre pesquisas de vacinas contra a AIDS, 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 que pode ser baixado no endereço www.iavi.org/iavireport ou como boletim que pode ser obtido por e-mail.

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.

Copyright © 2006

Quais são as principais considerações que influenciam a decisão de se voluntariar para um ensaio de vacina contra a AIDS?

Tomar a decisão de participar de um ensaio clínico de vacina contra a AIDS é um processo complexo e pessoal, e é importante que todos os potenciais voluntários entendam plenamente o que o ensaio envolve antes de tomarem tal decisão. Os pesquisadores e a equipe que realizam ensaios de vacinas contra a AIDS tomam diversas medidas para garantir que, dentro do máximo possível, todos os potenciais benefícios e riscos da participação no ensaio sejam identificados. Grupos locais e independentes conhecidos como Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e patrocinadores de estudos efetuam então a análise de tais riscos e benefícios antes do início do ensaio para garantir que a relação esteja completa. O CEP tem o compromisso de assegurar que os ensaios sejam realizados de acordo com os mais exigentes padrões éticos e de segurança. No Brasil, estudos de vacinas geralmente também são analisados pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), um órgão vinculado ao Conselho Nacional de Saúde. Todos os possíveis riscos e benefícios são também explicados detalhadamente a cada voluntário interessado durante o processo de consentimento livre e esclarecido (veja a seção *Básicas* de junho de 2005, *Entendendo o consentimento livre e esclarecido*).

Benefícios

A pesquisa clínica, incluindo os ensaios de vacinas contra a AIDS, pode, de diversas maneiras, beneficiar os países e as comunidades em que os ensaios são realizados, mesmo que eventualmente se descubra que a vacina candidata sendo testada não é eficaz. Antes da realização de ensaios de vacinas contra a AIDS, são feitas campanhas educacionais para aumentar o nível de informação na comunidade em relação à transmissão e à prevenção do HIV, e tais campanhas podem beneficiar todos os membros da comunidade, não só aqueles que decidirem ser voluntários no ensaio. Muitos destes programas de prevenção promovem também a testagem e aconselhamento voluntário (TAV) para que membros da comunidade descubram se estão infectados pelo HIV, algo que pode influenciar futuras decisões relativas à sua saúde e ajudar a reduzir o estigma associado aos testes de HIV.

Há também diversos possíveis benefícios para aqueles que decidem participar de um ensaio de vacina candidata contra a AIDS. Entre eles estão

os serviços de TAV e o aconselhamento para a redução do risco que os voluntários receberão regularmente durante todo o decorrer do ensaio (veja a seção *Básicas* de agosto de 2005, *Entendendo o aconselhamento para a redução de risco*). Os voluntários terão também acesso contínuo às melhores medidas de prevenção disponíveis em suas comunidades, incluindo preservativos masculinos e femininos. Em muitos casos, participantes em ensaios de vacinas contra a AIDS destacam que se sentem gratificados por estarem envolvidos em uma pesquisa médica que poderá beneficiar outras pessoas. O altruísmo, ou a preocupação com o bem-estar dos outros, é um dos motivos mais comuns dados pelos voluntários em ensaios para a sua participação.

Outros possíveis benefícios incluem o atendimento médico básico que os voluntários recebem durante o ensaio. As pessoas interessadas em serem voluntárias em ensaios de vacinas contra a AIDS e que forem diagnosticadas com malária ou tuberculose podem receber indicações a programas de tratamento em suas comunidades, melhorando assim sua saúde geral. O mesmo ocorre nos casos de pessoas que se descubram estarem infectadas pelo HIV ou que se infectarem pelo HIV durante o ensaio como resultado de terem se exposto ao vírus. Tais indivíduos podem ser indicados a programas de tratamento e também a grupos de apoio.

Os voluntários em ensaios de vacinas contra a AIDS podem ainda receber reembolso por suas despesas de transporte até o sítio de pesquisa ou de alimentação, caso seja necessário que estejam no sítio do ensaio durante o horário de refeições. Determina-se, com a ajuda do conselho comunitário de acompanhamento de pesquisa (CCAP), um valor condizente, antes que se inicie o ensaio, sendo tal valor analisado e aprovado pelo CEP.

Os pesquisadores e os comitês de ética levam tais considerações com a máxima seriedade porque não querem que o pagamento ou o atendimento de saúde fornecido nos sítios de ensaio sejam o motivo pelo qual as pessoas participam do estudo. Os organizadores do ensaio e os órgãos de revisão trabalham com muito cuidado para evitar uma indução indevida. Para evitar isto, alguns sítios de ensaio empenham-se para fornecer um nível de atendimento equivalente ao que está disponível na comunidade mais ampla. Outros sítios tentam estender alguns serviços básicos de saúde ao máximo possível para a comunidade mais ampla, algo que pode ser difícil em sítios urbanos.

Os voluntários não devem se sentir pressionados pela equipe do ensaio para que participem, e devem tomar uma decisão apenas depois de ponderarem todos os potenciais riscos e benefícios. Atualmente, eticistas estão estudando também como garantir que os adolescentes entendam plenamente os riscos e benefícios da participação em pesquisas médicas antes de concordarem em participar. Isto pode ser uma questão importante no futuro, à medida que os pesquisadores consideram a possibilidade de testarem vacinas candidatas contra a AIDS neste grupo etário.

Riscos

É igualmente importante que todos os voluntários entendam os riscos potenciais da participação em ensaios clínicos de vacinas contra a AIDS. Todas as vacinas candidatas são exaustivamente testadas antes de passarem a ensaios clínicos em humanos, mas ainda assim existe a possibilidade de que causarão efeitos colaterais ou reações adversas. Com frequência, estes são leves e podem incluir dores de cabeça, febre e inflamação no local da injeção, mas tais efeitos devem ser explicados a todos os voluntários de maneira clara durante o processo de consentimento livre e esclarecido. Contudo, os pesquisadores não podem prever a reação de cada indivíduo à vacina.

É crítico também que todos os voluntários entendam que existe a possibilidade de que a vacina candidata não seja eficaz, ou de que sejam aleatoriamente selecionados no início do ensaio para receberem uma substância inativa chamada placebo. De qualquer forma, a participação no ensaio não significa que os voluntários estarão protegidos contra uma infecção pelo HIV, enfatizando a necessidade de adotarem medidas para a redução do risco.

Outros riscos potenciais incluem a possibilidade de se receber um resultado falso-positivo para o teste de HIV no futuro (veja a seção *Básicas* de novembro de 2005, *Entendendo os testes de HIV*), de não mais de poder doar sangue após a participação no ensaio, além dos riscos sociais como, por exemplo, o de enfrentarem possível estigma e discriminação.

Apesar desses riscos inerentes, os pesquisadores e a equipe de ensaio procuram se certificar de que os ensaios de vacinas contra a AIDS sejam realizados de maneira segura e ética, e de que tais ensaios contribuam para a saúde e o bem-estar gerais das comunidades que participam da pesquisa de vacinas contra a AIDS, especialmente nos países em desenvolvimento.