

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

RV144 traz novas surpresas

Na Conferência de Vacinas Contra a Aids de 2011, investigadores apresentaram os tão esperados resultados de um esforço de dois anos para elucidar como o regime de vacinas do estudo RV144 conferiu proteção contra o HIV *Por Kristen Jill Kresge*

HÁ DOIS ANOS, O SENTIMENTO PREVALENTE no campo de vacinas era o de surpresa. A razão da surpresa eram os resultados do estudo de eficácia RV144 que forneceu a primeira evidência de proteção induzida por vacina contra o HIV. Desde o início, muitos pesquisadores importantes foram contra o estudo, que envolveu mais de 16.000 voluntários na Tailândia, uma vez que achavam que era improvável que as vacinas candidatas a serem testadas dariam resultado. Muitos também demonstraram ceticismo quando os resultados foram divulgados, pois o estudo revelou uma redução de somente 31,2% no risco de infecção pelo HIV.

Agora, depois de uma busca de dois anos para determinar como o regime primária-mais-reforço de vacinas testado no RV144 proporcionou este nível modesto de proteção contra a infecção pelo HIV, o estudo, mais uma vez, gerou conclusões surpreendentes (ver o artigo *Entendendo a busca por correlatos imunológicos de proteção do estudo RV144* na seção *Básicas* do VAX de novembro de 2009). Na Conferência de Vacinas Contra a Aids de 2011, realizada simbolicamente em Bancoc, na Tailândia, de 12 a 15 de setembro, os investigadores apresentaram os tão esperados resultados do enorme esforço para identificar os tipos específicos de respostas imunes que foram induzidas pelas vacinas candidatas que levaram à proteção observada. A análise revelou que dois tipos diferentes de anticorpos—proteínas geradas em resposta a patógenos específicos para combater infecções—estavam correla-

cionados com o risco de infecção pelo HIV entre os voluntários. A primeira surpresa foi a identificação de correlatos de risco. Devido à falta de apoio público para o RV144, o estudo foi uma versão menor do que havia sido planejado originalmente. Isso significa que os pesquisadores tiveram menos amostras para utilizar na análise de correlatos, o que transformou o processo ao equivalente a achar uma agulha no palheiro.

A segunda surpresa foi que, embora um tipo específico de resposta de anticorpos estivesse correlacionado a um risco menor de infecção pelo HIV, o outro estava correlacionado a um maior risco de infecção pelo HIV. Essas conclusões intrigantes fornecem indicações valiosas sobre como este regime de vacinas pode ter funcionado, e ajudam a aumentar a credibilidade dos resultados do RV144. “As conclusões servem de confirmação da eficácia das vacinas observada no estudo RV144”, diz Barton Haynes, que liderou o grupo de análise dos correlatos de proteção do RV144 composta de quatro equipes de pesquisadores, acrescentando que os resultados são “indicações intrigantes”.

Haynes teve o cuidado de salientar que as respostas dos anticorpos que identificaram como correlatos podem ou não estar relacionadas ao risco de infecção pelo HIV entre os voluntários no RV144 e são meramente fatores de geração de hipóteses não conclusivos. “Sem isto tínhamos hipóteses não fundamentadas”, diz Haynes. “Agora, temos hipóteses fundamentadas e direções que vieram de um estudo.” Jerome Kim, diretor adjunto de ciên-

cia do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas dos Estados Unidos, colaborador importante no RV144, também pediu cuidado ao tentar estender essas conclusões a outras vacinas candidatas. “Os resultados podem ser exclusivos a esta vacina. Temos de levar isso em consideração ao examinarmos a próxima etapa no desenvolvimento de uma vacina contra o HIV”, diz Kim.

No entanto, as conclusões apresentadas em Bancoc dão aos investigadores a oportunidade de estudar mais de perto essas respostas específicas de anticorpos em estudos com humanos e outros primatas, bem como em estudos anteriores, para determinar se existe alguma relação causal entre as respostas imunes e o risco de infecção pelo HIV. Por fim, os pesquisadores usarão as informações geradas por esses estudos e análises para tentar aumentar o índice de proteção de 31% observado no estudo. “O trabalho de identificação

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ HVTN 505 expandido para verificar se vacinas candidatas conseguem bloquear a infecção pelo HIV
- ▶ Um braço de PrEP oral interrompido antecipadamente no estudo VOICE

BÁSICAS

- ▶ Entendendo a justificativa para estudos de prevenção combinada

de correlatos do RV144 vai claramente nos orientar no futuro do desenvolvimento de uma vacina contra o HIV”, diz Giuseppe Pantaleo, chefe da divisão de imunologia e alergia do Centre Hospitalier Universitaire Vaudois em Lausanne, na Suíça.

À caça

O objetivo da equipe de análise de correlatos do RV144 era determinar que respostas imunes, caso houvessem, previam o risco de infecção pelo HIV dos voluntários do RV144 ao longo de um período de três anos. Para fazer isso, a equipe de investigadores analisou com atenção as respostas imunes presentes em amostras de sangue coletadas de 41 voluntários no grupo vacinado que se infectaram pelo HIV por meio de exposição natural, comparado com as respostas imunes nas amostras de sangue de 205 voluntários no grupo vacinado que continuaram não infectados pelo HIV e 40 voluntários que receberam placebo.

Depois de uma série de testes, os pesquisadores escolheram seis ensaios, ou testes, primários e aproximadamente 30 ensaios secundários para medir as respostas imunes no conjunto de amostras coletadas. Os ensaios foram selecionados cuidadosamente, com base em diversos critérios de seleção. Todos os ensaios foram realizados em julho, e estatísticos do Centro de Pesquisa do Câncer Fred Hutchinson, em Seattle, analisaram os resultados. Os resultados finais foram compartilhados com os investigadores no fim de agosto e apresentados publicamente pela primeira vez na conferência em Bancoc.

Os estatísticos descobriram que a correlação entre duas respostas imunes e o risco de infecção pelo HIV era estatisticamente significativa, uma medida que os cientistas usam para dar credibilidade a uma conclusão (ver o artigo *Compreendendo a análise estatística dos resultados do ensaio clínico* na seção *Básicas* do VAX de outubro de 2009). A primeira resposta imune que apresentou correlação significativa com o risco de infecção pelo HIV foi a dos anticorpos conhecidos como imunoglobina G ou IgG que se ligam a uma parte específica da parede externa do HIV, uma estrutura conhecida como Envelope do HIV, ou Env. Os voluntários vacinados no

RV144 que apresentaram resposta de anticorpos na 26ª semana do ensaio (que corresponde a duas semanas após todas as seis vacinações serem administradas ao longo de um período de seis meses. Este foi também o momento quando as respostas imunes atingiram o pico) tinham probabilidade 43% menor de serem infectados pelo HIV do que os voluntários que não geraram este tipo de resposta de anticorpos contra o HIV.

Quando os pesquisadores compararam os voluntários vacinados segundo seus níveis baixos ou altos deste tipo de anticorpo, descobriram que os que tinham um nível mais elevado de IgG tinham probabilidade 71% menor de serem infectados pelo HIV do que os voluntários vacinados com níveis baixos ou médios de anticorpos IgG.

A segunda resposta imune que apresentou correlação significativa com o risco de infecção pelo HIV foi uma classe diferente de anticorpo que se liga ao invólucro do HIV. Este tipo de anticorpo, conhecido como IgA, é mais comumente gerado nas secreções mucosas, como secreções vaginais, mas também pode ser encontrado no soro, um componente do sangue. As respostas avaliadas para o RV144 foram todas de amostras de soro, pois as secreções mucosas não foram coletadas no ensaio, para reduzir os custos. Os voluntários vacinados que desenvolveram anticorpos IgA cujo alvo era o invólucro do HIV na semana 26 do estudo apresentaram probabilidade 54% maior de, subsequentemente, serem infectados pelo HIV. Embora esses anticorpos apresentassem uma associação significativa ao maior risco de infecção entre os voluntários vacinados, Haynes reportou que o índice de infecção pelo HIV dos voluntários vacinados com altos níveis deste tipo de anticorpo IgA foi o mesmo que o dos que usaram placebo, sugerindo que a presença deste tipo de resposta de anticorpo não aumentou o risco individual de infecção pelo HIV. Na verdade, esses anticorpos reduziram o efeito protetor das vacinas candidatas, o que significa que a eficácia das vacinas foi maior entre os voluntários que apresentaram baixos níveis deste tipo de anticorpo IgA.

Embora não esteja claro precisamente como seria possível a este anticorpo IgA aumentar o risco de infecção pelo HIV entre

os voluntários vacinados, Haynes apresentou uma hipótese para explicar a conclusão. Anticorpos podem agir contra vírus, incluindo o HIV, de muitas maneiras. Uma das maneiras é por meio de algo chamado de citotoxicidade celular dependente de anticorpo, ou ADCC (ver o artigo *Entendendo as funções dos anticorpos: além da neutralização* na seção *Básicas* do VAX de janeiro de 2010). Na ADCC, os anticorpos se ligam diretamente às células infectadas pelo HIV e facilitam que essas células sejam mortas por outras células do sistema imune. Existe evidência de outras doenças, como o câncer, de que o IgA pode bloquear as respostas imunes ADCC contra os tumores. Haynes diz que este tipo de atividade de bloqueio será investigada nos ensaios de seguimento do RV144, bem como em estudos com animais.

Qual é o próximo passo?

Agora que estes dois correlatos de risco foram identificados, os pesquisadores estão planejando diversas análises e estudos para determinar se apresentam relação causal com a proteção contra o HIV. Ou, no caso do anticorpo IgA, se apresentam relação causal com a falta de proteção. Isso será, é claro, um enfoque importante dos ensaios pós-RV144 com o mesmo regime de vacinação ou um regime semelhante.

Outros dados de ensaios clínicos virão a partir da análise de estudos anteriores que usaram uma das vacinas candidatas testadas no estudo RV144. Entre eles estão dois estudos de Fase III conhecidos como VAX003 e VAX004 que testaram a AIDSVAX gp120 sozinha em homens que fazem sexo com homens nos EUA ou usuários de drogas injetáveis na Tailândia. Nenhuma proteção contra a infecção pelo HIV foi observada nestes estudos; no entanto, esses grupos de voluntários e os voluntários do RV144 apresentaram diferenças significativas—tanto o modo de transmissão e o nível de risco foram diferentes nos estudos VAX003 e 004. É possível que as mesmas respostas tenham sido induzidas nos voluntários destes estudos, mas o nível de exposição ao HIV e a diversidade dos vírus que infectaram os voluntários superaram o efeito da vacina. Uma observação semelhante foi feita em primatas não humanos. Geneve-

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO E WEBSITE

Nicole Sender

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

Alexandre Menezes

COLABORAÇÃO 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). No Brasil o VAX é publicado e distribuído com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV). 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 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.

vax



ffa Franchini, que liderou o grupo de trabalho científico com modelos animais como parte da equipe de correlatos do RV144, conseguiu reproduzir os resultados do RV144 em estudos com primatas não humanos, mas descobriu que a proteção depende da quantidade de vírus à qual os animais foram expostos. “Se a quantidade de vírus for muito grande, não é possível ver a eficácia da vacina”, diz ela.

Agora, os pesquisadores estão analisando amostras dos estudos VAX003 e 004, que estão disponíveis em um repositório, para verificar se esta vacina candidata por si só induziu respostas imunes semelhantes ao regime primária-mais-reforço testado no RV144.

Os pesquisadores também estão planejando estudos em primatas não humanos para

ver se a administração de anticorpos dos tipos que foram gerados pelo regime de vacinação do RV144 consegue proteger macacos da infecção. Todos esses estudos servirão de base de informação para a concepção de futuras vacinas candidatas que possam melhorar a eficácia observada no RV144. ■

NOTÍCIAS MUNDIAIS *por Regina McEnery*

HVTN 505 expandido para verificar se vacinas candidatas conseguem bloquear a infecção pelo HIV

UM ENSAIO DE VACINA CONTRA A AIDS DE FASE II, conhecido como HVTN 505, expandirá o recrutamento de voluntários para determinar se duas vacinas candidatas administradas sequencialmente em um regime primária-mais-reforço conseguem proporcionar proteção contra a infecção pelo HIV. As duas candidatas—uma vacina baseada em DNA e uma candidata que utiliza uma cepa inativada do vírus da gripe comumente em circulação conhecido como adenovírus sítipo 5 (Ad5)—foram desenvolvidas pelo Centro de Pesquisa de Vacinas do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID).

O estudo HVTN 505, lançado em 2009, foi inicialmente concebido para determinar se os indivíduos que são infectados pelo HIV por meio de exposição natural, apesar da vacinação, têm cargas virais menores (a quantidade de HIV em circulação no sangue) do que os que recebem placebo (ver *Notícias mun-*

diais, no VAX de julho de 2009). Com somente este objetivo, o estudo foi planejado para recrutar 1.350 homens circuncidados ou mulheres transgêneres que fazem sexo com homens. Adicionar a proteção contra a infecção como um desfecho adicional implica em expandir o número de voluntários para 2.200 voluntários, recrutados em 21 centros em 18 cidades americanas. Segundo Scott Hammer, investigador principal do estudo HVTN 505, até agora os investigadores recrutaram 1.344 voluntários e a previsão é que consigam recrutar os demais voluntários até meados de 2012.

Carl Dieffenbach, diretor da Divisão de Aids (DAIDS) do NIAID, diz que o estudo expandido é um passo positivo para o campo, mas reiterou aos observadores que mantenham o foco no escopo do estudo e aonde este pode levar. “Temos de ser cautelosos na medida em que avançamos para não gerar expectativas exageradas”, diz ele.

Um braço de PrEP oral interrompido antecipadamente no estudo VOICE

UM BRAÇO DE UM GRANDE ENSAIO CLÍNICO conhecido como VOICE que foi concebido para testar a segurança, eficácia e aceitabilidade de um regime de profilaxia pré-exposição (PrEP) tópico e dois orais em mais de 5.000 mulheres foi interrompido em setembro depois que o conselho independente de monitoramento de dados e segurança (DSMB) concluiu que o estudo não seria capaz de mostrar qualquer diferença entre uma dose diária da pílula antiretroviral tenofovir (TDF) e o placebo em termos de prevenção da infecção pelo HIV. Cerca de 1.000 voluntários foram randomizados para o braço oral do TDF. O DSMB não identificou preocupações em termos de segurança com o TDF oral.

Ao contrário de outros estudos de PrEP de grande escala que foram concluídos recentemente ou ainda estão em andamento, o estudo VOICE é o primeiro a avaliar os regimes de PrEP oral e tópico no mesmo ensaio. Os demais braços do estudo, que estão testando a administração diária da pílula antiretroviral Truvada—uma combinação de TDF e emtricitabina—e a administração de um gel microbicida com 1% de tenofovir continuarão com o propósito de determinar se são seguras e eficazes na prevenção da infecção pelo HIV em comparação com os grupos que recebem o placebo da pílula e do gel.

O estudo VOICE de US\$ 100 milhões, que está sendo realizado em 15 sítios clínicos na África do Sul, Zimbábue e Uganda, começou em 2009 e é patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA, pela Rede

de Ensaios Microbicidas, pela Gilead Sciences (fabricante do tenofovir e Truvada) e pela CONRAD, um instituto de pesquisa de saúde reprodutiva.

A conclusão do estudo está prevista para junho, quando os investigadores poderão determinar se os voluntários no braço de TDF oral tiveram adesão mais baixa a regime de PrEP do que as mulheres nos braços da Truvada ou do microbicida. Michael Chirenje, investigador principal do estudo no Zimbábue, diz que, no momento, seria especulação afirmar qual foi a causa do TDF oral não ter tido efeito neste estudo. “É óbvio que estamos decepcionados e perplexos com os resultados recentes”, diz Chirenje. “Mas na ciência, é preciso aceitar a realidade.”

Três outros ensaios determinaram que a administração oral de tenofovir e Truvada é eficaz na prevenção da infecção pelo HIV em homens que fazem sexo com homens e casais sorodiscordantes—nos quais um parceiro está infectado pelo HIV e o outro não (ver o artigo *Uma renascença antiretroviral* na seção *Em foco* do VAX de julho de 2011). No entanto, um estudo, conhecido como FEM-PrEP, cuja finalidade era avaliar a administração oral de Truvada em mulheres, foi interrompido antes do prazo programado depois que o DSMB concluiu que seria altamente improvável que demonstrasse eficácia (ver o artigo *Oral PrEP Trial in Women Stopped Early* (Estudo de PrEP oral em mulheres interrompido antecipadamente no IAVI Report blog de 18 de abril de 2011).

Entendendo a justificativa para estudos de prevenção combinada

Quais são os possíveis benefícios e complicações de estudar diversas estratégias de prevenção em combinação? *Por Regina McEnergy*

NOS ÚLTIMOS ANOS, várias estratégias demonstraram sucesso na prevenção da infecção pelo HIV. Estas estratégias incluem a circuncisão de homens adultos, a profilaxia pré-exposição (PrEP; a administração de antiretrovirais [ARVs] por meio oral ou tópico a indivíduos não infectados pelo HIV para prevenir a infecção pelo vírus), e a primeira evidência de proteção contra o HIV induzida por vacina (ver os artigos *Uma renascença antiretroviral na seção Em foco* do VAX de julho de 2011; *Preparação para o futuro* na seção *Em foco* do VAX de janeiro de 2011; *Primeira evidência de eficácia em estudo de grande escala de vacinas contra a Aids* na seção *Em foco* do VAX de setembro de 2009).

Todavia, todas essas estratégias são somente parcialmente eficazes em termos de proteção contra a infecção pelo HIV (ver tabela à direita), com variações nos índices de eficácia de 31% para o regime de vacinação testado no estudo RV144 na Tailândia a 73% para o uso de PrEP oral em casais heterossexuais sorodiscordantes (casais nos quais uma pessoa está infectada pelo HIV e a outra não). Isso levou os pesquisadores a considerar a viabilidade de conceber ensaios clínicos para avaliar algumas dessas estratégias de prevenção combinadas com o intuito de verificar se este tipo de abordagem seria mais eficaz na prevenção da infecção pelo HIV.

Vacinas mais PrEP

Segundo alguns pesquisadores, o uso de PrEP junto com uma vacina parcialmente eficaz, como a combinação de primária-mais-reforço testada no estudo RV144, é uma combinação de estratégias de prevenção parcialmente eficazes que vale a pena ser testada. Dados do estudo revelaram que a eficácia da vacina chegou a 60% durante o primeiro ano (embora a eficácia medida no final do primeiro ano não fizesse parte do plano de análise de dados pré-especificado pelo estudo), mas diminuiu com o tempo. Os pesquisadores ainda estão investigando os mecanismos que levaram a este nível de proteção (ver a seção *Em foco* nesta edição) e estão planejando testes de vacinas para tentar melhorar este índice de eficácia modesto. Enquanto isso, alguns pesquisadores acreditam que a administração de PrEP oral pode aumentar as respostas imunes induzidas por vacinas, com base em evi-

dências de outros estudos em primatas não humanos. Portanto, sugerem, devem ser realizados ensaios clínicos desta combinação.

A combinação de uma vacina parcialmente eficaz e PrEP tópico, cuja administração mais comum é por meio de gel microbicida vaginal, é outra estratégia de combinação sendo considerada. O gel microbicida baseado em ARV e a vacina candidata podem até mesmo ser administrados na mesma formulação de gel. Os pesquisadores especulam que administrar a vacina candidata diretamente na vagina, junto com um microbicida baseado em ARV, pode ajudar a fortalecer as respostas imunes no local onde a transmissão ocorre, aumentando, assim, a eficácia da abordagem combinada.

Estudo	Eficácia
Vacina contra o HIV (RV144)	31%
1% Tenofovir gel (CAPRISA 004)	39%
Truvada em homens que fazem sexo com homens (iPrEx)	44%
Circuncisão (Orange Farm, Rakai, Kisumu)	57%
Tenofovir (TDF) ou Truvada em casais sorodiscordantes (Partners PrEP)	62%, 73%
Truvada em homens e mulheres heterossexuais (TDF2)	63%

Resultados de ensaios de prevenção do HIV recentes.

Outra opção que está sendo atualmente investigada como método de administração de microbicidas é o uso de anéis intravaginais. Os anéis podem liberar doses estáveis de ARVs ao longo de um período de três meses e fazer o mesmo com a vacina candidata ao longo de um período de horas ou dias.

O uso de PrEP oral ou tópica em combinação com uma vacina parcialmente eficaz tem outra vantagem em potencial. A profilaxia de ARV provavelmente ajudaria a reduzir a incidência de HIV na população do ensaio clínico, aumentando a probabilidade de a vacina candidata ter efeito. No estudo RV144, na Tailândia, os voluntários eram predominantemente heterossexuais com baixo risco de infecção pelo HIV, e vários pesquisadores sugeriram que a população de baixo risco pode ter sido crucial para a eficácia observada no estudo.

Desafios aos estudos de prevenção que usam estratégia de combinação

Embora seja teoricamente possível que a combinação de estratégias de prevenção parcialmente eficazes resulte em um maior grau de eficácia geral, a única maneira de confirmar isso é estudar estas abordagens em ensaios clínicos. No entanto, existem muitos desafios à concepção de tais ensaios. Os ensaios requerem múltiplas intervenções, o que resulta no aumento do tamanho, custo e complexidade de sua realização. A duração dos ensaios também pode ser maior.

Por exemplo, se o ensaio for concebido para avaliar a eficácia de uma vacina candidata parcialmente eficaz combinada com PrEP oral, ele precisaria ter diversos braços para determinar se a eficácia geral desta estratégia de combinação é maior que a da PrEP sozinha, da vacina candidata sozinha ou a de um placebo.

Também seria mais complicado monitorar o resultado de um ensaio de prevenção que utilize uma estratégia de combinação. Por exemplo, em um ensaio que combine uma vacina candidata parcialmente eficaz com PrEP oral ou tópica, o uso de ARVs pode alterar as respostas imunes induzidas por uma vacina, dificultando a determinação exata do grau de contribuição da vacina para o índice geral de eficácia.

Intervenções biomédicas diferentes também podem apresentar diferentes preocupações em termos de segurança, o que poderia complicar o processo de informação dos voluntários sobre os riscos de participarem no ensaio. Também, o índice de adesão diária ao regime de PrEP oral e tópica pode afetar o resultado dos ensaios de prevenção que utilizam a estratégia de combinação da mesma maneira que aconteceu em ensaios anteriores que usaram somente PrEP, tornando difícil determinar a eficácia real das estratégias combinadas. Apesar de todas essas preocupações, diversos pesquisadores argumentam que é necessário conceber e realizar ensaios clínicos com diferentes estratégias de prevenção parcialmente eficazes. ■