

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 21

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - JUNHO de 2009



MUNDO

Conferência de Retrovírus
Página 40

BRASIL

Pesquisa Sócio Comportamental
Página 8

PREVENÇÃO DO HIV

Mais Ensaios sobre a Circuncisão
Páginas 14 a 18

CIRCUNCISÃO, VACINA, PREP...

Dedicamos várias páginas a notícias sobre a circuncisão masculina, incluindo resenhas de artigos publicados no *Journal of Infectious Diseases* 199, 1 de abril de 2009. Ela seria útil para diminuir a transmissão do HPV e do HSV, entre outros resultados importantes.

Providenciamos uma Linha do Tempo para ensaios de prevenção biomédica do HIV. Neste ano esperamos os resultados do ensaio de Fase III (eficácia) da combinação de vacinas preventivas ALVAC e AIDSVAX, desenvolvido na Tailândia. É importante que estejamos preparados para resultados inexpressivos deste ensaio, já que vários cientistas expressaram ceticismo quanto a possibilidade de eficácia.

Dentro de uma linha diferente, este Boletim traz resultados sobre transmissão entre casais sorodiscordantes e entre pessoas com HIV.

Como sempre, no primeiro semestre do ano são realizadas as Conferências de Retrovírus e Doenças Oportunistas e o Simpósio de Keystone. Procure os resumos correspondentes! Continuam os estudos sobre as causas dos resultados negativos do ensaio STEP, e também continuam sendo iniciados novos ensaios para vacinas preventivas.

Há também um artigo sobre a Profilaxia Pré-Exposição, e sobre o acesso no Brasil aos antirretrovirais usados nestes estudos, como também em estudos com pessoas com HIV. Propomos que você escreva para a empresa detentora da patente para que solicite o registro junto à ANVISA para ser acessível aqui.

Leia a entrevista com o Prof. Edecio Cunha Neto sobre a pesquisa em colaboração entre instituições brasileiras e dos EUA para a produção de uma candidata a vacina.

Há ainda mais informações que estamos brindando para você.

Boa leitura! ■

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

A existência de uma vacina preventiva anti-HIV pode levar até à erradicação da AIDS, como já aconteceu com a varíola. Para isso, deve ser capaz de produzir uma reação no sistema imunitário suficiente para neutralizar, eliminar ou controlar o HIV.

A vacina pode ser preventiva, para as pessoas sem HIV. Nesse caso, ao entrar em contato com o HIV, o organismo já teria uma resposta imunitária para controlar o vírus. As vacinas contra a varíola ou contra a pólio são exemplos bem-sucedidos. Ela também poderia ser terapêutica, para as pessoas com HIV, com o objetivo de neutralizar o HIV após reação do sistema imunitário. Em Recife houve a pesquisa de uma vacina terapêutica.

A existência de uma vacina preventiva anti-HIV pode levar até à erradicação da AIDS, como já aconteceu com a varíola.

Mais de 60 candidatas já foram experimentadas, seja em Fase I ou II (antes do teste em larga escala, com muitas pessoas). Atualmente, há uma vacina em pesquisa de Fase III na Tailândia. Já houve duas pesquisas de Fase III na Tailândia e nos Estados Unidos, envolvendo 7.500 voluntários, que chegaram a resultados negativos. Mas mesmo assim muito se aprendeu com estes testes.

No Brasil há centros nacionais de pesquisas de vacinas anti-HIV, em Belo Horizonte, Porto Alegre, Recife, Rio de Janeiro e São Paulo, e mais dois em instalação em Curitiba e Ribeirão Preto.

COMO SE TESTA UMA VACINA?

Antes do teste em seres humanos, deve ser testada em tecidos humanos e em pequenos e grandes animais. Se os resultados forem promissores, é possível passar aos estudos em seres humanos, denominados ensaios clínicos. Eles se desenvolvem em FASES.

1. Os ensaios clínicos são realizados em seres humanos e visam mostrar que uma nova vacina é segura e protege contra a infecção ou doença.
2. Uma nova vacina deve passar por uma série de Fases de ensaios. Todas as Fases determinam até que ponto a vacina é segura. À medida que o ensaio passa para uma nova Fase, o número de voluntários aumenta.
3. As Fases I e II determinam a dose (quanto), o esquema (quantas vezes e com quais intervalos entre si), a rota (oral, subcutânea, injeção etc.) e a força e o tipo de resposta imunitária que produz no nosso corpo.
4. Os ensaios de Fase III, que testam a vacina em milhares de pessoas, determinam qual é o grau de eficácia da vacina para a prevenção de infecção e/ou doença.
5. Todos os ensaios clínicos envolvem riscos para os voluntários. Alguns podem envolver benefícios também.
6. Todos os ensaios clínicos devem ser cuidadosamente revisados e regulados por vários Comitês para assegurar que serão conduzidos de forma ética e segura, e que terão valor científico.

Essas são as Fases I, II, III e IV. As vacinas preventivas são testadas em pessoas que não entraram em contato com o HIV.

Fase I: é a introdução de uma vacina candidata numa população humana, para determinar a segurança (efeitos adversos e tolerância) e a imunogenicidade (a capacidade de despertar reações imunológicas). Essa fase pode incluir estudos de doses e formas de administração. Geralmente envolve menos de 100 voluntários.

Fase II: dedica-se a testar a imunogenicidade e examinar a eficácia em um número limitado de voluntários (entre 200 e 500).

Em alguns casos, o ensaio é desenvolvido num grupo maior de voluntários que representa uma população vulnerável (ao HIV no nosso caso). Estes ensaios são chamados de ensaios de Fase IIb. Eles podem fornecer dados importantes sobre segurança e dar alguma informação sobre se a vacina realmente funciona ou tem algum tipo de eficácia

Fase III: é a análise mais completa de segurança e eficácia para a prevenção da infecção pelo HIV. A eficácia é a habilidade da vacina candidata de proteger contra uma infecção ou doença. Por exemplo, num ensaio de vacina contra o HIV, a vacina deve prevenir contra a infecção pelo HIV ou contra a progressão para AIDS em voluntários que receberam a vacina, em contraste com aqueles que receberam o placebo (substância inativa). Envolve um número maior de voluntários em um grande estudo que inclui várias instituições de saúde, muitas vezes de países diferentes.

Fase IV: se o resultado da Fase III for favorável, a vacina é liberada para uso em determinadas populações. Mesmo depois de liberada, ela continua sendo acompanhada para a observação de efeitos colaterais que podem não ter sido registrados durante a experimentação.

COMO CALCULAR A EFICÁCIA

Como ainda não existe uma vacina eficaz, a candidata é testada contra placebo, uma substância inócua, sem efeito nenhum. Por exemplo: um grupo de pessoas sem HIV é dividido em dois grupos diferentes, ao acaso ou por sorteio.

O grupo 1 recebe a candidata a vacina; o grupo 2 recebe o placebo. Nem os voluntários nem os pesquisadores sabem o que cada pessoa está recebendo: pode ser a vacina ou pode ser o placebo. Esse estudo é chamado de duplo-cego.

Passado um tempo (um ano, por exemplo), algumas pessoas de ambos os grupos podem ter entrado em contato com o HIV e podem ter se infectado. A partir de fórmulas matemáticas, comparando a incidência do HIV nos dois grupos, chega-se ao grau de eficácia da vacina ou à conclusão de que a substância constitui um fator de risco.

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.

2. Eficácia na prevenção da transmissão do HIV por todas as vias conhecidas (oral, genital, anal e sanguínea) e em diferentes populações (independentemente de estado nutricional, doenças preexistentes, características étnicas etc.).
3. Proteção de longa duração contra todas as variedades de HIV-1 existentes.
4. Número mínimo de doses a serem tomadas e possibilidade de combinação com outros programas de imunização.
5. Estabilidade (fácil de transportar, resistente a mudanças de temperatura etc.).
6. Facilidade de administração (a via oral, por exemplo, é melhor do que a injetável).
7. Baixo custo e possibilidade de produção local.

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

A capacidade de algumas pessoas de barrar a infecção pelo HIV tem sido vista por pesquisadores como a resposta de que a vacina é possível: existem crianças que nascem de mães infectadas mas não têm HIV; há também pessoas expostas, mas que não se infectam.

A capacidade de algumas pessoas de barrar a infecção pelo HIV tem sido vista por pesquisadores como a resposta de que a vacina é possível.

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

1. Existem pessoas infectadas há muito tempo e que não desenvolvem AIDS, permanecendo saudáveis.
2. A transmissão por meio da mucosa apresenta relativa ineficiência.
3. Já foi possível a proteção contra a AIDS em macacos, por meio do controle da carga viral.

OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

1. A resposta imunitária é medíocre e lenta.
2. Não se conhecem as reações que devem ser desenvolvidas pelo sistema imunitário contra o HIV, com capacidade de neutralizá-lo.
3. Há grande variabilidade do HIV-1. Existem três tipos: M, N e O. O tipo M tem vários subtipos (de A até D e de F até J). Há também os “vírus mosaico”, com pedaços de subtipos diferentes.
4. Os modelos animais não são completamente satisfatórios. Nenhum macaco fica doente pelo HIV, apesar de haver relatos de um macaco ter ficado doente depois de vários anos, o que também não é suficiente. Os modelos utilizam a infecção pelo SIV (vírus de imunodeficiência dos símios) ou pelo SHIV, que é um vírus combinado entre o HIV e o SIV, criado em laboratório pelo homem. ■

FACULDADE DE MEDICINA DA USP PESQUISA VACINA CONTRA O HIV PARA SORONEGATIVOS USANDO 'PEDAÇOS' DO PRÓPRIO VÍRUS

27/02/2009, Agência Aids

A receita, na teoria, é simples: pegue alguns "pedaços" do HIV que o corpo humano consegue identificar e combater, por meio das suas células de defesa, com alguma eficácia. Reúna essas porções do retrovírus em uma mesma estrutura. Em seguida, insira essa estrutura criada artificialmente no organismo do hominídeo. A expectativa, após o término do processo, é de que o corpo apresente uma resposta imunológica altamente eficaz ao vírus causador da Aids. Isso caso o organismo imunizado seja exposto ao HIV, é claro. Esse é um resumo, didático, de pioneira pesquisa brasileira para o desenvolvimento de uma vacina para soronegativos. "Aparentemente, a capacidade de gerar resposta imune com esse tipo de abordagem realmente é muito maior do que quando comparada com uma vacina convencional feita com proteínas inteiras do HIV", explica o médico Edecio Cunha Neto, coordenador do estudo que começou em 2001. Desde o início da pesquisa, segundo o imunologista da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), foram gastos entre 800 mil e 1,2 milhão de reais. Em uma

entrevista concedida no começo de fevereiro à Agência de Notícias da Aids, Edecio Cunha Neto listou os financiadores do estudo: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Ministério da Saúde, Centro Internacional de Engenharia Genética e Biotecnologia (ICGEB, na sigla em inglês) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

a maioria das vacinas testadas nos últimos anos teve como meta "induzir a imunidade celular" dos voluntários. Ou seja, fazer com que as células de defesa do organismo, conhecidas como linfócitos, fossem "capazes de destruir células infectadas pelo HIV".

Na mesma entrevista, Edecio Cunha Neto disse que o fracasso de diversos estudos "criou um desalento grande na comunidade de HIV e nos pesquisadores de vacina". O médico lembrou do cancelamento, em 2007, de um grande estudo realizado pela companhia farmacêutica Merck Sharp & Dohme. "Hoje o quadro mundial é: não existe uma vacina eficaz", resumiu.

Diante da ineficácia dos estudos até então desenvolvidos, o médico disse que os pesquisadores começaram a investigar "novos métodos". O imunologista explicou que a maioria das vacinas testadas nos últimos anos teve como meta "induzir a imunidade celular" dos voluntários. Ou seja, fazer com que as células de defesa do organismo, conhecidas como linfócitos, fossem "capazes de destruir células infectadas pelo HIV".

"Então nós fizemos um desenho de vacina indutora de imunidade celular que tentava contornar alguns dos problemas que foram observados nessas vacinas", esclareceu o médico Edecio Cunha Neto. Ele conta que no estudo desenvolvido pela Merck, os pesquisadores usaram "três proteínas grandes do HIV" para induzir a resposta imunológica do corpo humano. A pesquisa da multinacional fracassou. Os voluntários, lembra o médico, tiveram uma "resposta imune desenvolvida a muitas poucas partes da vacina".

O médico explica que, para ser eficaz, o modelo de vacina já abandonado pela companhia farmacêutica Merck precisaria que as células

de defesa reconhecessem “um número muito grande de regiões do HIV”. Afinal, dessa forma, o vírus não teria como passar despercebido pelos linfócitos. Na teoria, essas células, já expostas a um simulacro do retrovírus, atacariam o vírus da Aids, caso ele invadisse o corpo da pessoa imunizada, com muito mais eficácia.

Edecio Cunha Neto espera acertar onde o estudo da Merck falhou. Ao invés de utilizar proteínas inteiras do HIV, com o intuito de criar uma resposta imune do corpo, a pesquisa desenvolvida pela Faculdade de Medicina da USP vai usar fragmentos menores do vírus. Fragmentos, ressaltou o médico, “que nós já sabíamos que eram antigênicos, muito antigênicos”.

“Antigênico”, de acordo com o dicionário online Michaelis, é o nome dado a qualquer substância que, quando inserida no corpo “faz que se produzam como reação anticorpos específicos”. Em suma: espera-se que quando inoculadas no organismo, essas frações minúsculas do retrovírus produzam uma eficiente resposta do sistema imunológico.

espera-se que quando inoculadas no organismo, essas frações minúsculas do retrovírus produzam uma eficiente resposta do sistema imunológico.

“Esses pedaços, eles não estavam dentro, não estavam no contexto das proteínas inteiras, eles estavam isolados”, disse o médico. “Um motivo grande de não reco-



nhecimento de uma região dentro de uma proteína inteira é o que acontece nas regiões vizinhas dela”, prosseguiu. O imunologista da FMUSP esclareceu que foi reunido em uma mesma estrutura, para o desenvolvimento da vacina, “cada pedaço importante com outro pedaço importante”. Nesse processo, continuou o médico, foram identificados 18 pedaços importantes do vírus da Aids (chamados de epitopos).

“Nós encadeamos esses epitopos do HIV em uma fita de DNA, num plasmídeo”, explicou. “E nós fizemos com isso, uma vacina de DNA. Vacina de DNA é uma vacina que você ao injetar num indivíduo, ele é capaz de pegar aquele DNA que está lá e traduzir aquele DNA, decodificar os epitopos de HIV em proteínas, ou seja, nos epitopos do HIV de novo dentro do seu organismo”, esclareceu o médico.

O experimento brasileiro já começou a ser testado em animais. “Nós introduzimos essa vacina em camundongos”, disse Edecio Cunha Neto. “Porque a nossa primeira pergunta era saber se, de fato,

essa vacina era imunogênica e se a gente conseguia induzir uma quantidade grande de respostas ao número grande de epitopos diferentes”, explicou. Em resumo: os pesquisadores queriam saber em quantos dos 18 pedaços do HIV inseridos nos organismos desses animais haveria algum tipo de resposta imune. Resultado: 11 dos 18 epitopos “foram reconhecidos” pelo sistema imunológico dos camundongos usados nos testes.

“Nós estamos falando do reconhecimento de 70% da sequência de aminoácidos da nossa vacina”, aponta. “Isso não tem comparação com o que acontece quando você usa uma vacina que é uma proteína do HIV inteira ou uma outra proteína qualquer inteira”, comemora o médico. O imunologista esclareceu que cada epitopo, ou pedaço do vírus HIV usado nos testes tem um tamanho que varia de 8 a 20 aminoácidos.

“Digamos que uma proteína tenha 300 aminoácidos”, explica. “Um linfócito T específico ou uma família de linfócitos vai reconhecer uma região determinada, outro grupo de linfócitos T pode reconhecer uma

outra região e assim por diante”, acrescenta. Existem, basicamente, dois tipos de linfócitos. O tipo B está relacionado à produção de anticorpos. O linfócito T ataca organismos estranhos que, porventura, invadam o corpo.

“Quando você injetava uma vacina, uma vacina que era proteína inteira, você tinha, em média, para uma proteína inteira, você tinha um epitopo somente que era reconhecido por cada indivíduo”, explica. Entre 15 e 20 aminoácidos “eram reconhecidos dentro uma proteína que tinha 300 aminoácidos”. “A nossa vacina tinha 300 aminoácidos. Quando imunizamos esses camundongos, nós encontramos respostas contra um pedaço que seria correspondente a 220 aminoácidos”, comemora o integrante da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

“Agora nós estamos começando a fazer alguns experimentos com macacos”, adiantou Edecio Cunha Neto, referindo-se ao estágio em que se encontra a pesquisa da vacina para soronegativos. Toda a parte do estudo com primatas tem sido feita na Universidade de Wisconsin (EUA), sob direção do médico David Watkins. O imunologista brasileiro explicou que não há hoje, no país, nenhum laboratório apto a desenvolver pesquisas com animais infectados pelo HIV. O próximo passo, explicou o médico Edecio Cunha Neto, é testar a vacina em seres humanos. Mas isso não vai acontecer antes de 2010. “Nós não temos recursos hoje ainda para o ensaio em humanos porque o custo é muito elevado”, esclareceu.

Léo Nogueira

não há hoje, no país, nenhum laboratório apto a desenvolver pesquisas com animais infectados pelo HIV.

Estudo aponta alta prevalência do subtipo C do vírus da Aids em infecções recentes registradas em Curitiba. Em escala nacional, subtipo B é o mais encontrado no Brasil

15/01/2009

A edição de dezembro de 2008 da revista “Memórias do Instituto Oswaldo Cruz” vol.103 no.8 Dez. 2008 publica dados inéditos sobre a epidemiologia molecular do HIV em Curitiba obtidos por pesquisadores do Instituto Adolpho Lutz. O estudo aponta alta prevalência do subtipo C do vírus da Aids em infecções recentes registradas em Curitiba.

Foi avaliado a presença do RNA viral em plasma de 37 de 38 casos apresentando sorologia positiva, entre 820 voluntários que consentiram em participar da pesquisa. Ela foi realizada num serviço de testagem e aconselhamento do centro da ci-

dade. A soroprevalência foi de 4,6% (IC 95% : 3.2-6.3) e a incidência estimada do HIV foi de 2,86 pessoas/ano (IC 95% 1.04-4.68). Também foi analisado um conjunto adicional (n = 20) de amostras contemporâneas, anônimas.

O subtipo B foi observado em 53% dos casos; o subtipo C em 30% e mosaicos BC em 14%, com um subtipo F e um mosaico CF. A infecção pelo subtipo C esteve associada com infecções recentes em homens (p < 0.03), e 7% mostraram alto nível de resistência a pelo menos um antirretroviral. O tropismo para o correceptor CXCR4 foi estabelecido em 18% das sequências do envelope, que corresponderam exclusivamente ao subtipo B.

Essa característica diverge do perfil nacional da epidemia, marcado pela maior prevalência do subtipo B. Para os pesquisadores, identificar o perfil molecular dos vírus circulantes é importante para garantir estratégias de controle eficazes, uma vez que a patogênese e potencial transmissão do HIV pode ser influenciada por seu subtipo. Confira o artigo em [http://memorias.ioc.fiocruz.br/103\(8\).htm](http://memorias.ioc.fiocruz.br/103(8).htm). ■

Agência Fiocruz de Notícias



DIA MUNDIAL POR UMA VACINA CONTRA A AIDS



Motivado pelo Dia Mundial por uma vacina contra a AIDS o GTP+, de Recife, Pernambuco, divulgou esta mensagem. Leia a íntegra a seguir.

Hoje, 18 de maio, é o Dia Mundial na busca por uma Vacina anti-HIV terapêutica para aqueles que são soropositivos ao HIV, e preventiva para as pessoas que não têm o HIV. Esta data ainda não faz parte do calendário brasileiro, mas acreditamos na importância de discutir este tema.

O GTP+ lembra da importância de nos mobilizarmos para isto; as empresas têm mais interesse em desenvolver novas moléculas (medicamentos) do que uma vacina. A clientela destes medicamentos está direcionada aos países desenvolvidos e não aos mais pobres.

Hoje, cerca de 33 milhões de pessoas necessitam de coquetéis de medicamentos, 50% delas não têm

acesso aos antirretrovirais. Depois de 26 anos da pandemia, muitas pessoas têm que viajar longos períodos para receber o coquetel (conjunto de medicamentos contra o HIV). Na África só tem o exame de CD-4 (saber o nível de degeneração do sistema imunológico do paciente), insuficiente para o monitoramento da saúde, não tem exames de Carga Viral (progressão viral, complementa o CD-4) e genotipagem (mutação do vírus).

O Brasil se destaca neste sentido, tem uma produção local de vários ARVs, graças aos genéricos indianos que são dez vezes mais baratos do que o preço de marca. Mas após 2006 os preços começaram a subir com os novos medicamentos não genéricos.

Com a crise internacional, houve um corte de recursos aos medicamentos antirretrovirais distribuídos nos países mais pobres, o que diminuirá ainda mais até 2010 o acesso aos antirretrovirais.

O que é preço justo de medicamentos? Patente 20 anos? Patente é baseada na inovação; qual o preço real da inovação? Por que os grandes laboratórios não investem em pesquisa para uma vacina anti-HIV?

É preciso proporcionar o acesso aos antirretrovirais a nível global, colocar em nossas pautas a busca por uma Vacina anti-HIV terapêutica. Por uma luta contra a epidemia, e proporcionar uma melhor qualidade de vida para as pessoas vivendo com HIV e AIDS. ■

Por Wladimir Reis,
Coordenador Geral do GTP+

Ano	Quantidade	Custo
1999	15 mil tomavam antirretrovirais no Brasil	R\$ 25 milhões
2009	187 mil utilizam antirretrovirais no Brasil	R\$ 1 bilhão

Dados MS - PN-DST-AIDS 2009

OFICINA DE CONSULTA PARA CONSTRUÇÃO DA AGENDA DE PESQUISA SÓCIO-COMPORTAMENTAL NO CAMPO DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A AIDS

Gabriela Calazans, educadora comunitária e pesquisadora da Unidade de Pesquisa Vacinas Anti-HIV (CRT-DST/Aids e UNIFESP)

O planejamento e a condução de ensaios clínicos de vacinas anti-HIV suscitam um conjunto de questões complexas e desafiadoras para as ciências sociais e comportamentais. Estas agrupam-se em dois eixos básicos – primeiro, o de como, em estudos clínicos de eficácia (fase IIb ou III), particularmente, podemos nos assegurar, tanto quanto possível, que as pessoas apropriadas sejam recrutadas e, posteriormente, que sua participação se mantenha ao longo do período de duração do estudo; e segundo, de como instituir os ensaios clínicos de forma a evitar danos aos indivíduos e às comunidades. Adicionalmente a estas questões, que podem ser nomeadas como questões intrínsecas à preparação e desenho do estudo clínico, há também outras importantes questões sociais e comportamentais extrínsecas. Entre estas, temos a interface entre a forma como a preparação da comunidade, da cidade e do país para potenciais novos estudos interage com campanhas mais imediatas relacionadas ao HIV, incluindo campanhas amplas de redução de

riscos, testagem para o HIV e acesso ao tratamento. A possibilidade de o planejamento e a preparação para estudos clínicos de vacinas possam influir em outros esforços de prevenção e tratamento do HIV precisa ser levada em consideração.

Estudos clínicos de vacinas anti-HIV precisam, por razões práticas, ocorrer em comunidades em alto risco para a infecção pelo HIV. No entanto, muitos dos mesmos determinantes que levam ao risco de infecção pelo HIV, tendem a tornar tais comunidades mais vulneráveis a diversas outras condições e mais instáveis de várias outras formas. Pobreza, pequeno acesso aos cuidados em saúde, altas taxas de abuso de drogas, violência e ausência de suporte social podem ser marcas de tais comunidades. Todos estes aspectos, individual e coletivamente, criam desafios operacionais e abrigam dilemas éticos e de direitos humanos para os pesquisadores envolvidos com ensaios clínicos de vacinas anti-HIV. Diversidade linguística e cultural, incluindo diferentes costumes sexuais, sociais e religiosos, e diferentes

experiências e compreensões sobre saúde e doença, devem ser cuidadosamente considerados.

A pesquisa social e comportamental relacionada especificamente ao campo de pesquisas clínicas de vacinas anti-HIV está em seus estágios iniciais em todo o mundo. No Brasil, desde a década de 1990, foram desenvolvidos estudos de coortes de homossexuais e bissexuais em alto risco para a infecção pelo HIV em São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte em caráter preparatório para a realização de estudos clínicos de eficácia de vacinas anti-HIV no país, além de outros estudos associados. Posteriormente, no início da década de 2000, vivemos um período de realização de ensaios clínicos de vacinas anti-HIV em diferentes fases de pesquisa, desde estudos de segurança (fase I) a ensaios de prova-de-conceito (fase IIb) que visavam avaliar indícios de eficácia de produto candidato à vacina anti-HIV.

Debate recente no âmbito do Comitê Técnico Assessor de Vacinas - CTAV em DST/HIV/AIDS, do Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/AIDS), recolocou a necessidade de se discutir a pesquisa social e com-

portamental no contexto do novo Plano Brasileiro de Vacinas Anti-HIV 2008-2012. De forma articulada, o PN-DST/AIDS, a Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV (parceria entre o Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - CRT-DST/AIDS, e a Disciplina de Infectologia da UNIFESP) e a IAVI buscaram esboçar a agenda de uma Oficina de Trabalho que foi desenvolvida em 06 e 07 Abril de 2009 no âmbito do acordo de cooperação internacional estabelecido entre o Ministério da Saúde, representado pelo PN-DST/AIDS, e a IAVI.

Identificamos que há interesse de pesquisadores nacionais em participar de uma agenda abrangente de trabalho para prover conhecimentos, dados e suporte aos ensaios clínicos de vacinas anti-HIV. Com base nas iniciativas anteriores e na experiência de parceiros internacionais, identificamos ser este um bom momento para reunir recursos e engendrar planos de trabalho conjunto para:

- Desenvolver *expertise* apropriada em pesquisa social e comportamental relacionada ao campo de estudos clínicos de vacinas anti-HIV;
- Organizar uma rede de pesquisadores sociais e comportamentais trabalhando no campo de pesquisa de vacinas anti-HIV;
- Planejar possíveis estudos conjuntos e publicações.

Considerou-se importante, tendo em vista a afinidade temática, incluir neste esforço representantes de outros campos de pesquisa em prevenção do HIV (prevenção comportamental, PrEP, circuncisão, prevenção da transmissão vertical etc.). Entende-se que há esforços da pesquisa social e comportamental que podem vir a beneficiar

A pesquisa social e comportamental relacionada especificamente ao campo de pesquisas clínicas de vacinas anti-HIV está em seus estágios iniciais em todo o mundo.

não somente a realização de futuros ensaios de eficácia de vacinas anti-HIV, mas também os avanços programáticos nacionais no âmbito da prevenção do HIV e do controle da epidemia de Aids no país. Há a preocupação, no entanto, que esta atividade construa elementos fundamentais ao fortalecimento da pesquisa clínica de vacinas anti-HIV e à estruturação de seu componente sócio-comportamental.

A Oficina de Trabalho em Pesquisa Social e Comportamental em Vacinas Anti-HIV reuniu aproximadamente 30 participantes no Rio de Janeiro nos dias 06 e 07 de Abril. Seus participantes eram pesquisadores clínicos de vacinas anti-HIV e PrEP, epidemiologistas, antropólogos, cientistas sociais e psicólogos, representantes de comitês de acompanhamento comunitário e do Comitê Comunitário de Vacinas nacional. Participaram ainda duas pesquisadoras internacionais: Sagri Singh, diretora de Pesquisa Social da IAVI e Anthea Lesch, pesquisadora da Universidade de Stellenbosch, África do Sul.

O evento teve como objetivos: **1)** propor uma agenda nacional em pesquisa sócio-comportamental relacionada à pesquisa de vacinas contra o HIV e **2)** estabelecer aproximação com pesquisadores que possam contribuir para avançar a pesquisa sócio-comportamental nesta área.

Para atender a estes objetivos, a Oficina de Trabalho foi organizada da seguinte forma:

- **Contextualização do Debate sobre Pesquisa Epidemiológica, Social e Comportamental no âmbito das Pesquisas de Vacinas:** com apresentações de Cristina Possas (PN-DST/Aids) sobre o novo Plano Brasileiro de Vacinas e a renovação da agenda nacional de pesquisa em vacinas, e de Paulo Feijó Barroso (UFRJ) sobre a situação atual da pesquisa em vacinas e suas interfaces com o campo sócio-comportamental, seguidas de debate provocado e mediado por Cristina Pimenta (ABIA) envolvendo todos os participantes da oficina de trabalho;
- **Experiência nacional de pesquisa social e comportamental no âmbito das pesquisas de vacinas anti-HIV:** com apresentações de Marília Greco, do Projeto Horizonte, sobre os fatores associados à motivação e à adesão a ensaios clínicos com vacinas preventivas anti-HIV em uma coorte de homens que fazem sexo com homens em Belo Horizonte, e de Regina Ferro do Lago, ex-coordenadora do Projeto Praça Onze, sobre bissexualidade masculina, uma identidade negociada;
- **Experiência internacional de pesquisa social e comportamental no âmbito das pesquisas de vacinas anti-HIV:** com apresentações de Sagri Singh sobre a experiência da IAVI em integrar pesquisa em ciências sociais no âmbito das pesquisas de vacinas anti-HIV, e de Anthea Lesch que compartilhou suas reflexões sobre a experiência da SAAVI na África do Sul em construir capacidades para a pesquisa em ciências sociais no âmbito da pesquisa de vacina anti-HIV;

- **Esboço de uma agenda para a pesquisa sócio-comportamental:** delineado para subsidiar o trabalho desta oficina e apresentado conjuntamente por Alexandre Menezes e Gabriela Calazans (**veja box abaixo**);

ESBOÇO DE CATEGORIAS PARA UMA AGENDA PARA A PESQUISA SÓCIO-COMPORTAMENTAL RELACIONADA A ESTUDOS DE VACINAS E OUTRAS FORMAS DE PREVENÇÃO BIOMÉDICA

Organização baseada na cronologia da realização de estudos de vacina e de outras estratégias de prevenção biomédica do HIV

A Pesquisa epidemiológica e sócio-comportamental para informar o desenho de estudos clínicos

- Epidemiologia do HIV em populações vulneráveis para determinar incidência e prevalência
 - ✓ Estudos de prevalência e incidência
- Padrões de risco para o HIV
 - ✓ Mapeamento de redes sexuais; padrões culturais de comunidades sob risco; identificação de fatores preditores de risco; identificação de subpopulações mais vulneráveis ao HIV
- Comportamentos e práticas de populações vulneráveis
 - ✓ Investigação de comportamentos e hierarquias culturais relevantes para a pesquisa clínica e epidemiológica
- Conhecimentos e atitudes sobre pesquisa clínica
 - ✓ Avaliação da motivação e disponibilidade para participar de pesquisa, identificação de mitos sobre pesquisa clínica; avaliação de conhecimento sobre normas éticas e direitos de voluntários em pesquisa

B Pesquisa sócio-comportamental concomitante com estudos clínicos

- Fatores que contribuem ou inibem o recrutamento e a adesão em estudos clínicos
 - ✓ Levantamento de informações junto a voluntários; estudo qualitativo junto a screen-outs, ou voluntários em potencial que se recusam a participar do estudo; identificação de diferenças de gênero ou sociais relevantes para a adesão à pesquisa

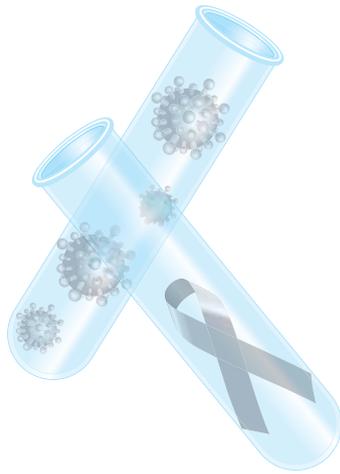
- Qualidade de aconselhamento e informações prestadas em estudos clínicos
 - ✓ Comparações metodológicas entre formas diversas de aconselhamento e educação comunitária; avaliação de compreensão e apreensão do TCLE
- Aceitabilidade de intervenções em avaliação clínica
 - ✓ Identificação de fatores relevantes para a adesão ao uso do produto; avaliação qualitativa de aceitabilidade das novas intervenções
- Impacto do envolvimento comunitário
 - ✓ Avaliação de diferentes estratégias de educação comunitária; análise de mecanismos de consulta e interface entre comunidades afetadas e pesquisadores;
- Pesquisa operacional para informar acesso
 - ✓ Análise de estratégias de disponibilização e acesso a um produto caso sua eficácia seja comprovada
- Impacto social da participação em estudos clínicos
 - ✓ Avaliação qualitativa junto a voluntários

C Pesquisa sócio-comportamental posterior à conclusão de estudos clínicos

- Impacto de participação prévia no estudo
 - ✓ Avaliação de impacto social adverso; percepção de risco e proteção; avaliação de conhecimentos e comportamentos em relação à prevenção do HIV
- Pesquisa operacional sobre estratégias piloto de acesso
 - ✓ Desenhos e avaliação de programas piloto de acesso a novas intervenções ■

- **Debate em grupos de trabalho para definição de potenciais áreas de investigação:** envolvendo todos os participantes da oficina de trabalho divididos em três subgrupos de acordo com a categorização proposta no esboço da agenda de pesquisa apresentada anteriormente e facilitado por Mônica Barbosa, Veriano Terto, Regina Facchini;
- **Discussão facilitada para priorização das áreas temáticas de investigação em pesquisa epidemiológica, social e comportamental no campo de desenvolvimento de vacinas anti-HIV:** envolvendo todos os participantes e facilitada por Alexandre Menezes.

A discussão travada nesta oficina de trabalho pretende subsidiar a elaboração do novo edital da Unidade de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids do Ministério da Saúde voltado ao financiamento de pesquisas de vacinas anti-HIV no Brasil. O relatório desta oficina ainda está em processo de elaboração e uma síntese das discussões travadas foi apresentada na última reunião do Comitê Técnico Assessor de Vacinas - CTAV em DST/HIV/AIDS, do Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/AIDS) realizada em 07 de maio de 2009, quando outras oficinas de trabalho voltadas à operacionalização do novo Plano Brasileiro de Vacinas foram agendadas para agosto deste ano.



De maneira geral pode-se apresentar como resultados desta oficina de trabalho:

- foram sugeridas estratégias que colaborem para que se avance na realização de estudos epidemiológicos, sociais e comportamentais que viabilizem a plena realização de estudos de vacinas anti-HIV, para além da indicação de categorias de estudo;
- a pesquisa epidemiológica e sócio-comportamental para informar o desenho de estudos clínicos foi identificada como prioritária na elaboração desta agenda, pois se identifica que seja necessário maior conhecimento sobre a situação atual da epidemia, para identificar os grupos populacionais mais adequados para que se testem estratégias biomédicas de prevenção do HIV, assim como para que se possa priorizar o desenvolvimento de políticas públicas de prevenção voltadas a estes mesmos grupos populacionais;
- no âmbito da pesquisa sócio-comportamental concomitante com estudos clínicos, a avaliação da qualidade do aconselhamento

ofertada aos participantes de ensaios clínicos de vacinas anti-HIV foi considerada prioritária;

- no âmbito das pesquisas sócio-comportamentais que visam subsidiar o período posterior à conclusão de estudos clínicos (ou com foco em acesso a produtos e serviços), identificou-se como prioridade a avaliação do impacto da participação em estudos clínicos sobre as pessoas que soroconverteram durante as coortes preparatórias; no âmbito da vida social, comportamental, sexual e nas atitudes dos participantes de ensaios clínicos de vacinas anti-HIV; e por fim, a avaliação do impacto social adverso no âmbito da participação em estudos clínicos de prevenção do HIV, particularmente em sua percepção de risco e de proteção associadas à estratégia preventiva em estudo, seu conhecimento e seus comportamentos em relação à prevenção do HIV.

Muito ainda há para ser discutido e realizado com relação à integração de pesquisas sociais e comportamentais no campo de pesquisa de vacinas anti-HIV. Campo este, de inegável e necessária articulação de saberes: da virologia, imunologia, pesquisa clínica, epidemiológica, social e comportamental entre muitos outros. É importante notar, no entanto, que os diferentes atores estão abertos e interessados neste diálogo necessário e que o Comitê Técnico Assessor de Vacinas e o Programa Nacional de DST e AIDS estão dispostos a induzir este debate dando operacionalidade ao novo Plano Brasileiro de Vacinas. ■

O ACESSO AOS ANTIRRETROVIRAIS EMTRICITABINA E À COMBINAÇÃO TENOFOVIR MAIS EMTRICITABINA NO BRASIL

A emtricitabina (FTC, Emtriva) é um inibidor da transcriptase reversa, muito semelhante à lamivudina (3tc). Uma diferença é que sua meia vida é o dobro daquela da lamivudina.

A combinação da emtricitabina com o antirretroviral tenofovir recebe o nome de Truvada. Ambos são patenteados em alguns países pelo laboratório Gilead. A FDA (autoridade sanitária dos EUA) licenciou o Truvada em 2 de agosto de 2004 e o Emtriva em 3 de julho de 2003 (www.fda.gov). A EMEA (autoridade sanitária europeia) licenciou o Truvada em 21 de fevereiro de 2005 e o Emtriva em 24 de outubro de 2003 (www.emea.europa.eu). As licenças permitem o tratamento dos pacientes com HIV/Aids com estas duas medicações em combinação com outras.

Na atualidade há pelo menos sete ensaios clínicos em curso no Brasil segundo a página (www.clinicaltrials.gov) do NIH (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) que envolvem a emtricitabina e o antirretroviral tenofovir, em combinação entre si ou com outros antirretrovirais. São ensaios de prevenção em pessoas sem HIV, de tratamento para pessoas com HIV e tuberculose, para mulheres com HIV grávidas, para tratamento de pessoas com HIV e para prevenção em casais sorodiscordantes.

O antirretroviral tenofovir está registrado no Brasil (ANVISA) e é utilizado segundo as Diretrizes de tratamento de pessoas com HIV do Ministério da Saúde.

Contrariamente, fomos informados pela ANVISA em abril deste ano, que não existe solicitação de registro – nem registro – nesta Agência para a emtricitabina, nem para a combinação tenofovir mais emtricitabina.

O registro junto à ANVISA é uma condição para o acesso a esta medicação no Brasil. Um dos ensaios (iniciado em 2004) denomina-se “Ensaio para o uso de combinações de uma dose diária para pessoas com HIV, sem experiência prévia de tratamento, em condições de recursos limitados” e é de Fase IV.

A falta de registro constitui um obstáculo muito sério para o acesso. Já poderiam estar indicadas para tratamento de pessoas com HIV se a solicitação tivesse sido realizada em 2004, por exemplo. Se estes ensaios tiverem alguma utilidade para a população brasileira, esta utilidade dependerá do registro pela ANVISA e, portanto, da solicitação pertinente por parte do fabricante, que é o laboratório Gilead. Se o registro não for solicitado, não poderá haver acesso. E isto significará que **os brasileiros foram bons para participar dos riscos do ensaio mas não para usufruir dos benefícios**. Deste modo, surpreende que seja utilizada em pesquisa no Brasil uma medicação que não está registrada no Brasil **e cujo registro podia ter sido solicitado há alguns anos!**

Portanto, em junho de 2009, o Comitê Comunitário de Vacinas, o Fórum de ONGs/AIDS do Estado de SP (forumongsp@uol.com.br), o GIV (giv@giv.org.br) e o GTPI (abia@abiaids.org.br) escreveram ao labora-

tório Gilead solicitando o depósito do pedido de registro junto à ANVISA. A resposta veio no mesmo mês, explicando que até o final do ano estariam solicitando o registro do Truvada junto à ANVISA mas não o da emtricitabina. Proximamente responderemos à Gilead. Se você quiser mais informações, escreva para os endereços acima.

Os ensaios de tratamento para pessoas com HIV são cinco:

1. “Início imediato versus início diferido da terapia anti HIV para adultos infectados pelo HIV em tratamento para tuberculose”;
2. “Reinício de tratamento para o HIV em mulheres que receberam medicamentos contra o HIV para prevenção da transmissão”;
3. “Tratamento de dose única diária com IP/ITRNN para o tratamento de pacientes infectados com HIV sem experiência de tratamento, em condições de recursos limitados” iniciado em 2004;
4. “Estudo do BMS-Reyataz em pessoas sem experiência com tratamento em antirretrovirais para comparar a eficácia e segurança do Reyataz (Atazanavir) reforçado e Kaletra em combinação com o Truvada” e
5. “Um estudo para determinar a segurança e a eficácia do Raltegravir uma vez por dia com o Raltegravir duas vezes por dia” ■

COMITÊ COMUNITÁRIO DE VACINAS BRASILEIRO OPINA AO UNAIDS

Entre 26 e 28 de março deste ano, aconteceu em Uganda uma Consulta do UNAIDS sobre padrão de prevenção a ser oferecido para os voluntários de ensaios de prevenção biomédica do HIV.

O propósito era o de analisar as seguintes questões:

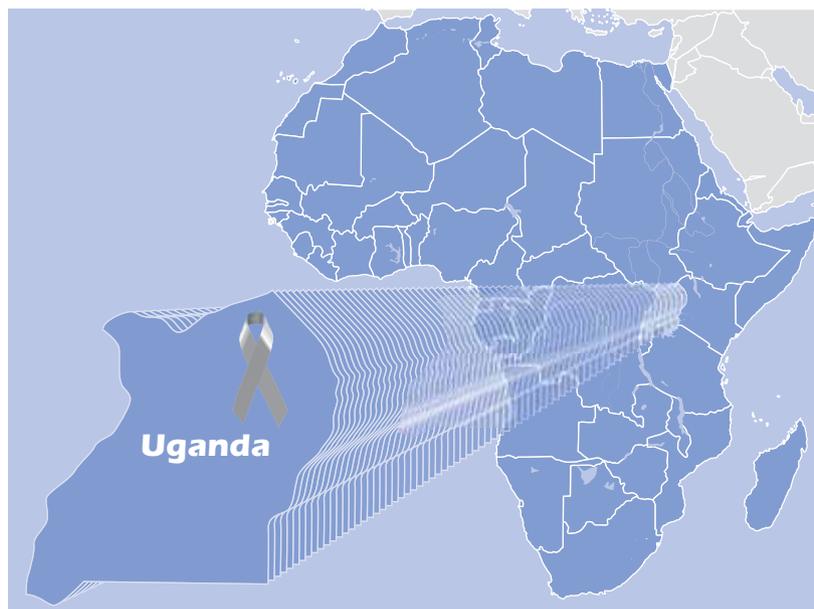
Quais desafios para o desenho de ensaios serão enfrentados pelos ensaios de segunda geração para prevenção biomédica do HIV?

Quais são os critérios que determinarão quando novas ferramentas de prevenção devem ser incluídas no padrão de prevenção a ser oferecido aos voluntários de ensaios de prevenção biomédica do HIV?

Em quais casos, se existirem, poderá estar justificada a exclusão de novas abordagens de prevenção no padrão a ser oferecido aos voluntários de ensaios de prevenção biomédica do HIV?

Assim, o Comitê Comunitário de Vacinas se reuniu para discutir os pontos a considerar nessa reunião.

Nossa opinião, que enviamos aos organizadores da reunião, é que o melhor padrão de prevenção disponível no mundo deve ser oferecido aos voluntários em ensaios de prevenção biomédica. Desde que estes resultados sejam úteis para toda a humanidade, não é possível oferecer padrões inferiores segundo as condições gerais de acesso em cada país.



Não obstante, há algumas estratégias de prevenção que estão sendo pesquisadas na atualidade, como a PreP (profilaxia pré-exposição; ver **Boletim Vacinas** nº 20 e também neste Boletim), e alguns microbicidas ou também vacinas contra o HIV. Talvez alguma destas estratégias demonstre eficácia enquanto outras ainda estarão em teste. Nossa opinião é a de que leva algum tempo até que estas estratégias sejam licenciadas para a população específica correspondente ou para a população geral. Isto pode ser motivado por exemplo, porque estão em curso outros ensaios sobre

Assim, o Comitê Comunitário de Vacinas se reuniu para discutir os pontos a considerar nessa reunião

o mesmo produto e há necessidade de maiores evidências. Neste caso, estas estratégias não precisam ser oferecidas imediatamente.

Mas salientamos que estes métodos de prevenção devem ser oferecidos se:

Está licenciado ou recomendado para a população correspondente por uma Autoridade Nacional de Saúde Pública ou Agência Sanitária, ou por uma Autoridade Internacional de Saúde (como a OMS) baseada em evidência científica.

É oferecida ou foi oferecida num ensaio de prevenção biomédica do HIV (para a população correspondente).

A especificação da população é importante porque, por exemplo, a circuncisão é para a população masculina heterossexual. ■

LINHA DO TEMPO DE FUTUROS RESULTADOS DE ENSAIOS DE PREVENÇÃO BIOMÉDICA PARA O HIV

consulte a íntegra em www.avac.org as datas se referem ao ano de finalização do ensaio

2007	2008	2009	2010	2011	2012+
<p>FHI Sulfato de Celulosa Ensaio de F III do microbicida vaginal em gel sulfato de celulosa para prevenção do HIV em mulheres (Nigéria) Suspensão em janeiro de 2007 Resultados anunciados em julho de 2007</p> <p>Conrad Sulfato de Celulosa Ensaio de F III do microbicida vaginal em gel sulfato de celulosa para prevenção do HIV em mulheres (Benin, Índia, África do Sul, Uganda, Zimbábue) Suspensão em janeiro de 2007 Resultados anunciados em julho de 2007 (Ver Boletim Vacinas 19, pg. 4)</p> <p>MIRA Ensaio de F III do diafragma feminino para prevenção do HIV em mulheres. (África do Sul, Zimbábue) Resultados anunciados em julho de 2007</p> <p>STEP Estudo de Fase Ib da vacina preventiva da Merck baseada em adenovírus (Austrália, Brasil, Canadá, EUA, Haiti, Jamaica, Peru, Puerto Rico, República Dominicana) Imunizações suspensas em setembro de 2007. Continua o acompanhamento e coleta de dados. (Ver Boletim Vacinas 18, 19 e 20).</p> <p>Phambili Estudo de Fase Ib da vacina preventiva da Merck baseada em adenovírus (África do Sul) Imunizações e recrutamento suspensos em setembro de 2007. Continua o acompanhamento e coleta de dados (Ver Boletim Vacinas 18)</p>	<p>Supressão HSV-2 (HPTN-039) Ensaio de Fase III de aciclovir para a redução da infecção pelo HIV em indivíduos com HSV-2 e sem HIV em alto risco. (África do Sul, EUA, Peru, Zâmbia, Zimbábue) Resultados anunciados em fevereiro de 2008 (Ver Boletim Vacinas 19, pg. 11)</p> <p>Circuncisão em homens com HIV Ensaio em grande escala para avaliar a segurança da circuncisão masculina e seu efeito protetor potencial para parceiros femininas de homens com HIV circuncidados (Uganda) Resultados anunciados em fevereiro de 2008 (Ver Boletim Vacinas 19, pg. 12)</p> <p>Carraguard ensaio de F III do microbicida vaginal Carraguard para prevenção da infecção pelo HIV em mulheres (África do Sul) Resultados anunciados em fevereiro de 2008 (Ver Boletim Vacinas 19, pg. 4)</p>	<p>HPTN 035 Ensaio de F III dos microbicidas vaginais Buffer Gel e 0.5% Pro 2000/5 gel para a prevenção da infecção pelo HIV em mulheres (África do Sul, EUA, Malauí, Tanzânia, Zâmbia, Zimbábue) Resultados anunciados em fevereiro de 2009 (Ver neste Boletim Vacinas)</p> <p>Project Unity Estudo de diferentes ensaios de intervenções de redução de risco para ensaios de vacina (EUA). Ensaio completado Resultados a anunciar em 2009</p> <p>Parceiros na Prevenção Ensaio de F III da supressão do HSV-2 em casais sorodiscordantes (África do Sul, Botsuana, Quênia, Ruanda, Uganda, Tanzânia, Zâmbia) Completado. (Veja neste Boletim Vacinas.)</p> <p>MDP 301 Ensaio de F III do microbicida vaginal Pro 2000/5 para a prevenção da infecção pelo HIV em mulheres (África do Sul, Tanzânia, Uganda)</p> <p>ALVAC-AIDSVAX Ensaio de F III de vacina candidata em esquema primário mais reforço (Tailândia)</p> <p>CDC 4323 Ensaio de F II para testar a segurança clínica e comportamental de uma dose diária de Tenofovir oral em HSH sem HIV (EUA)</p>	<p>CDC 4370 Ensaio de F II/III Para testar a eficácia de uma dose diária oral de Tenofovir em UDI sem HIV (EUA, Tailândia)</p> <p>iPrEX Ensaio de F III Para testar a eficácia de uma dose diária oral de Tenofovir mais emtricitabina em HSH em alto risco (África do Sul, Brasil, Equador, EUA, Peru, Tailândia)</p> <p>CAPRISA 004 Ensaio de Fase Ib para o gel microbicida tenofovir para a prevenção da infecção pelo HIV em mulheres (África do Sul)</p>	<p>CDC 4940 Ensaio de F III Para testar a eficácia de uma dose diária oral de Tenofovir mais emtricitabina em homens e mulheres heterossexuais (Botsuana)</p> <p>Projeto Accept Ensaio de F III de mobilização comunitária, testagem móvel, resultados no mesmo dia e apoio Pós-teste para o HIV (África do Sul, Tailândia, Tanzânia, Zimbábue) (Ver pág. 17)</p>	<p>Parceiro (Partners) PrEP Ensaio de F III Para testar a eficácia de uma dose diária oral de Tenofovir mais emtricitabina versus uma dose oral diária de Tenofovir em casais sorodiscordantes (Quênia, Uganda)</p> <p>HPTN-052 Ensaio de F III Para testar a eficácia de duas estratégias de tratamento com antirretroviral para a prevenção da transmissão do HIV em casais sorodiscordantes (África do Sul, Botsuana, Brasil, EUA, Índia, Malauí, Tailândia, Zimbábue) (Ver pág. 17)</p>

Advertência: as datas de finalização dos ensaios são somente estimativas. Elas podem mudar.

ESTUDO CONCLUI QUE ACYCLOVIR NÃO REDUZ RISCO DE TRANSMISSÃO DO HIV, MAS ENCONTRA IMPORTANTE RELAÇÃO COM OS NÍVEIS DO HIV

Universidade de Washington, 8 de maio de 2009
clareh@u.washington.edu Mary Guiden, (mguiden@u.washington.edu)

Um ensaio multicêntrico internacional completado recentemente concluiu que o acyclovir, um medicamento amplamente utilizado como seguro e eficaz para suprimir o vírus herpes simplex 2 (HSV-2), que é a causa mais comum do herpes genital, não reduz o risco de transmissão do HIV quando tomado por pessoas infectadas pelo HIV e HSV-2.

O estudo, liderado pela Universidade de Washington (EUA) demonstrou que a medicação para herpes não reduz o risco de transmissão do HIV de indivíduos com HIV e herpes genital. Porém, foi achada uma modesta redução na progressão para a doença pelo HIV e leva a novos e importantes entendimentos sobre a transmissão do vírus da Aids

A maioria das pessoas com infecção pelo HIV também tem a infecção pelo HSV-2.

Diversos estudos mostraram que as recorrências frequentes do herpes genital aumentam a carga viral do HIV

no sangue e no trato genital. O vírus HIV também flui das úlceras produzidas pelo herpes genital e as pessoas com estas úlceras transmitem o HIV com mais eficiência. Cinco estudos preliminares mostraram que é possível diminuir a quantidade de HIV no sangue e trato genital através do tratamento para suprimir o HSV-2, mas estes estudos não mediram se isto resultou numa diminuição da transmissão do HIV. Os pesquisadores acreditaram que a habilidade do acyclovir para a supressão do vírus da herpes, que causa feridas genitais sintomáticas e rachaduras na pele e que frequentemente está ativa mas sem sintomas, poderia reduzir a possibilidade da transmissão sexual do HIV a partir de uma pessoa com HIV e HSV-2. O estudo divulgado é o primeiro que analisou se o uso de acyclovir duas vezes por dia por pessoas infectadas pelo HSV-2 e pelo HIV reduz a transmissão do HIV a seus parceiros sexuais.

Dirigido pela Universidade de Washington, em Seattle (EUA), e patrocinado pela Fundação Bill & Melinda Gates, o estudo Parceiros na

Cinco estudos preliminares mostraram que é possível diminuir a quantidade de HIV no sangue e trato genital através do tratamento para suprimir o HSV-2, mas estes estudos não mediram se isto resultou numa diminuição da transmissão do HIV.

Prevenção do HSV/Transmissão do HIV recrutou 3.408 casais sorodiscordantes africanos, nos quais um parceiro tinha HIV e o outro não. Em todos os casais, o parceiro que tinha HIV também tinha a infecção pelo HSV-2. O estudo foi realizado em 14 centros de sete países na África Oriental e Meridional (Botsuana, Quênia, Ruanda, África do Sul, Tanzânia, Uganda e Zâmbia). Na África subsaariana, a maioria das novas infecções pelo HIV ocorre entre casais heterossexuais sorodiscordantes para o HIV. Muitos destes casais estão em relacionamentos estáveis e sem saber que um parceiro tem HIV e o outro não. Pensa-se que o herpes seja um fator numa proporção substancial de novas infecções pelo HIV na África.

Na análise primária por laboratório da transmissão do HIV dentro do casal e não adquirida de um terceiro, houve 41 infecções no braço que recebeu acyclovir e 43 no braço que recebeu placebo – diferença não significativa. O tratamento com acyclovir reduziu a frequência das úlceras genitais em 73% e a média de carga viral do HIV no sangue (em 0.25 log10 cópias/mililitro, uma redução de 40%), comparadas com o braço de placebo.

“O Estudo de Parceiros na Prevenção é uma avaliação direta do impacto da supressão do herpes na transmissão do HIV”, explicou a Dra. Connie Celum, chefe do estudo e professora da Universidade de Washington.

“Um ensaio clínico da supressão do herpes genital em casais sorodiscordantes para o HIV é o modo mais direto de ver se podemos tornar uma pessoa menos infecciosa e diminuir sua chance de transmitir o HIV ao seu parceiro.

O estudo determinou que o acyclovir reduziu significativamente as úlceras genitais devidas ao HSV-2 e reduziu modestamente os níveis de HIV no sangue. Isto é consistente com o que mostraram os estudos preliminares do tratamento do HSV-2. Porém, parece que estes efeitos não foram suficientes para reduzir o risco da transmissão do HIV.”

O estudo também determinou se o acyclovir pode atrasar a progressão da doença pelo HIV entre indivíduos com HIV e HSV-2 que também têm contagens de células CD4 suficientemente altas para o tratamento antirretroviral do HIV pelas Diretrizes nacionais. Especificamente, os pesquisadores estudaram o número de participantes nos braços de acyclovir e placebo cujas contagens

de células CD4 declinaram para menos de 200, que iniciaram o tratamento com medicamentos para o HIV, ou que morreram. Nesta análise, progressão da doença pelo HIV atrasou-se em 17% pelo acyclovir, um efeito com significação estatística. Dado o baixo custo, são necessários modos seguros de atrasar a progressão da doença pelo HIV para as pessoas que ainda não estão tomando medicamentos para o HIV. Neste sentido, o resultado é encorajador, mas o efeito modesto observado no estudo pode não ser suficiente para promover o uso desta dose de acyclovir para atrasar a doença pelo HIV.

O estudo também determinou se o acyclovir pode atrasar a progressão da doença pelo HIV entre indivíduos com HIV e HSV-2 que também têm contagens de células CD4 suficientemente altas para o tratamento antirretroviral do HIV

Celum acrescentou que “apesar de não ter sido observado o resultado primário que era o de reduzir a transmissão do HIV, o estudo produziu informação importante para a pesquisa da prevenção do HIV em muitos sentidos”. “Mais importante, demonstramos que as intervenções devem alcançar uma redução maior dos níveis de carga viral para reduzir a transmissão do HIV, especialmente entre pessoas com altos níveis de HIV. Este foi um estudo ambicioso, que requereu a testagem de aproximadamente 50.000 casais de status sorológico desconhecido para o HIV na África para recrutar os 3.408 casais sorodiscordantes para o HIV que se

voluntariaram para o estudo. Este foi um estudo importante e corajoso e aplaudo nossos colaboradores da Universidade de Washington, os pesquisadores e equipes de estudo na África, os participantes do estudo, e as comunidades onde o estudo foi realizado, pela sua dedicação nos cinco anos passados. Os resultados terão frutos para a prevenção do HIV e para o campo de vacinas nos próximos anos.”

O HSV-2 é responsável por uma das infecções sexualmente transmitidas (IST) mais comuns no mundo e é especialmente prevalente em áreas com altas taxas de infecção pelo HIV, sendo que até 90% das pessoas com HIV também têm o HSV-2. Muitos dos que estão infectados pelo HSV-2 não sabem que têm o vírus porque os sintomas podem ser suaves ou ausentes. A infecção pelo HSV-2 pode causar feridas recorrentes e rachaduras da pele na região genital. Elas podem ser leves e passar inadvertidas. A infecção pelo HSV-2 também atrai células do sistema imunitário chamadas de células CD4 para a região genital. O HIV usa estas células para estabelecer ou passar a infecção.

O Estudo Parceiros na Prevenção HSV/Transmissão do HIV é o primeiro estudo clínico que testou diretamente se a supressão da infecção pelo HSV-2 poderia reduzir a taxa de transmissão do HIV e a progressão da doença pelo HIV. O estudo, que iniciou recrutamento em novembro de 2004, terminou o acompanhamento dos participantes em outubro de 2008. O estudo foi randomizado, controlado por placebo e duplo cego. Tanto o grupo de placebo como o de tratamento receberam

serviços padrão de prevenção do HIV, que incluiu o acesso a preservativos, tratamento para outras IST e assistência para a infecção pelo HIV. Todos os participantes receberam aconselhamento intensivo, tanto individualmente como o casal, durante o período do estudo, sobre modos de reduzir o risco de infecção pelo HIV.

“Baseado nos resultados deste estudo, agora entendemos melhor a relação entre os níveis de HIV e a transmissão do HIV. Isto mostra que os obstáculos para a redução dos níveis de HIV para reduzir a infecciosidade e transmissão do HIV eram superiores ao esperado. Isto é relevante para outras intervenções”, ressaltou a profa. Celum,

“como medicamentos antirretrovirais para tratar o HIV, tratamento de co-infecções como a malária, e vacinas terapêuticas para o HIV. Este entendimento é uma contribuição importante para a pesquisa sobre o HIV que auxiliará no direcionamento de nossa busca de novas estratégias de prevenção e tratamento do HIV.” ■

DUAS PESQUISAS QUE PODERIAM REDESENHAR A PREVENÇÃO

Extraído de avac.org

Ensaio de Fase III randomizado de mobilização comunitária, testagem móvel, resultados no mesmo dia e apoio pós-teste para o HIV

Fundamentos: o aconselhamento e testagem voluntários (VCT) é um ponto crítico de entrada para os serviços de prevenção e assistência em Aids. Especialistas de saúde pública também sugerem que a presença de serviços de VCT numa comunidade pode auxiliar na redução de taxas de transmissão do HIV, pois as pessoas podem mudar seu comportamento e tomar medidas para se proteger quando conhecem seu status sorológico – apesar de isto não ter sido verificado claramente. Também, poucos estudos observaram como diferentes abordagens aos serviços de VCT e outros relacionados impactam a incidência do HIV. Este é o primeiro ensaio randomizado controlado de Fase III para determinar a eficácia de uma intervenção de ciência comportamental/social com um desfecho de incidência do HIV nos países em desenvolvimento.

Perguntas do Estudo: o ensaio sorteia comunidades para receber dois tipos diferentes de intervenções sócio-comportamentais. Um braço recebe os serviços usuais de VCT. No outro as comunidades recebem uma intervenção que inclui VCT baseado na comunidade, mobilização e apoio pós-teste. O ensaio é planejado para determinar se há alguma diferença na incidência do HIV entre as comunidades que recebem as diferentes intervenções.

Sítios: 34 comunidades da África e 14 da Tailândia serão randomizadas

Países: África do Sul, Tanzânia, Tailândia, Zimbábue

Patrocinadores e Colaboradores: Universidade da Califórnia (San Francisco), Universidade do Zimbábue, Universidade Johns Hopkins, Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA.

Ensaio de Fase III, com dois braços, multicêntrico, randomizado para determinar a eficácia de duas estratégias de tratamento na prevenção da transmissão sexual do HIV em casais sorodiscordantes

Fundamentos: Baseados em dados coletados na África e na Tailândia, há uma correlação entre a carga viral no sangue e a transmissão do HIV. Especificamente, maior carga viral no sangue, maior possibilidade de transmissão. A terapia antirretroviral (ART) reduz a carga viral no sangue como também nas secreções genitais (tanto para homens como para mulheres), e os medicamentos podem ser detectados no sêmen e em secreções vaginais e do útero.

Perguntas do Estudo: a terapia antirretroviral (ART) pode prevenir a transmissão sexual do HIV-1 em casais sorodiscordantes?

Voluntários: Aproximadamente 1.750 casais sorodiscordantes nos quais o parceiro com HIV nunca tomou ART e tem contagens de CD4 entre 300 e 500 células/mm³.

Países: Brasil, EUA, Índia, Malawi, Tailândia, Zimbábue,

Patrocinadores e Colaboradores: Instituto Nacional de Saúde dos EUA, GlaxoSmithKlein, Boehringer-Ingelheim

Resultados: ano 2013 ■

NINGUÉM MAIS DISCUTE: EM HETEROSSEXUAIS, ELA REDUZ EM 50% OS ÍNDICES DE TRANSMISSÃO DO HIV

CIRCUNCISÃO, UM SANTO REMÉDIO

DRAUZIO VARELLA

Folha de S. Paulo, 14 de fevereiro de 2009

A circuncisão é arma de grande valor no combate à Aids (Ver Boletim Vacinas 17, 18, 20).

As primeiras evidências surgiram nos anos 80, quando alguns médicos observaram que a prevalência da infecção pelo HIV na Ásia e África parecia mais baixa, em regiões nas quais homens eram circuncidados por imposição religiosa.

Vários estudos realizados nos anos seguintes obtiveram resultados contraditórios, até que em 2002, Bertram Auvert, da Universidade de Versalhes, realizou o primeiro trabalho criterioso para comparar a prevalência do HIV entre homens submetidos ou não à circuncisão, em Orange Farm, na África do Sul, comunidade com grande número de casos de Aids.

Ver também Boletim Epidemiológico CRT-DST/AIDS, Ano XXV, N 1, Dezembro 2008 e Boletim Vacinas 17, 18, 20

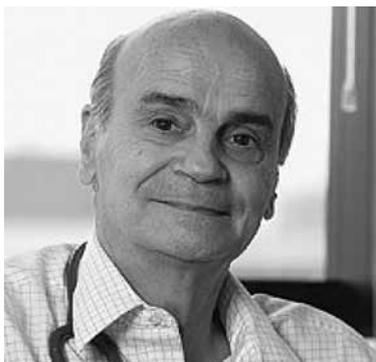
Depois de 12 meses, o Comitê de Segurança do estudo decidiu interromper o acompanhamento e oferecer circuncisão para todos os participantes. Os dados eram indis-

Ninguém mais discute: em heterossexuais, ela reduz em 50% os índices de transmissão do HIV

cutíveis: 60% de proteção entre os homens heterossexuais operados.

Desde essa data, mais dois ensaios clínicos foram efetuados: um no Quênia, outro em Uganda. Ambos foram interrompidos por causa dos resultados francamente favoráveis à circuncisão.

Hoje ninguém mais discute: em homens heterossexuais, ela reduz em 50% a 60% os índices de transmissão do HIV. Os epidemiologistas calculam que 3 milhões de vidas poderiam ser salvas, apenas na região abaixo do deserto do Saara, caso esse procedimento cirúrgico fosse colocado à disposição.



Além da proteção contra o HIV, homens circuncidados apresentam menos infecções pelos papilomavírus, pelo treponema da sífilis e pelos vírus do herpes genital.

Os mecanismos por meio dos quais a circuncisão protege são mal conhecidos. Provavelmente, a pele que recobre a glândula cria um espaço que funciona como reservatório para o HIV (e outros germes) e assegura contato prolongado do vírus com as mucosas, facilitando seu acesso à corrente sanguínea.

Nos países em que a prevalência do HIV é alta, estaria a circuncisão indicada para todos os homens? Infelizmente, não existe consenso. Primeiro, porque os críticos a consideram um procedimento cirúrgico sujeito a complicações; segundo, por motivos econômicos e políticos.

O primeiro argumento é mais fácil de discutir. De fato, quando a cirurgia é realizada por pessoas despreparadas, em locais inadequados e com más condições de higiene, as complicações ocorrem com maior frequência. Caso contrário, são bem raras. Nos estudos africanos citados, elas variaram entre 1,7% e 3,6%, números não muito distantes dos 0,2%

a 2% referentes às complicações das circuncisões realizadas em meninos, nos Estados Unidos.

O segundo argumento é mais problemático. A justificativa econômica se baseia no fato de que, para oferecer circuncisões em larga escala, seria necessário alocar recursos materiais e deslocar profissionais que prestam serviços em outras áreas da saúde (atendimento à infância, cuidados maternos, combate à tuberculose etc.), justamente em países pobres que se ressentem da escassez de ambos.

Além dessas restrições econômicas e logísticas, alguns governantes dos países africanos mais atingidos pela epidemia tendem a receber com desconfiança as sugestões que vêm de seus antigos colonizadores. Ainda mais, quando são propostos procedimentos cirúrgicos.

Alegam que depois da circuncisão os homens poderiam sentir-se mais confiantes e engajar-se em práticas sexuais inseguras, e que não há evidências diretas de que as mulheres seriam protegidas.

Os estudos, no entanto, mostram que o comportamento sexual dos homens circuncidados não difere significativamente dos demais e que eles se tornam mais receptivos aos programas de educação sexual. Quanto à proteção oferecida às mulheres, as evidências indiretas são indiscutíveis: quanto menor o número de homens infectados numa comunidade, mais baixo o risco de transmissão do vírus nas relações heterossexuais.

Qualquer estratégia preventiva para combater a transmissão de uma doença infecciosa deve ser baseada em dados científicos. No caso da epidemia de Aids, infelizmente, a intromissão indevida de grupos

A Academia Americana de Pediatria informou que vai revisar suas diretrizes visando a inclusão da indicação da circuncisão masculina entre elas.

que defendem interesses religiosos, econômicos ou políticos retarda e, às vezes, impede a introdução de programas que evitariam muito sofrimento humano.

No caso da circuncisão em países com alta prevalência de Aids, leitor, se dispuséssemos de uma vacina capaz de proteger 50 a 60% dos homens, deixaríamos de vacinar os meninos antes da puberdade?

CIRCUNCISÃO MASCULINA PREVINE INFECÇÃO POR HIV, HERPES GENITAL E HPV

26/03/2009

O procedimento da circuncisão masculina mostrou uma redução do risco por infecção por HIV em 50%, herpes genital em 28% e HPV em 35%. O procedimento só não mostrou resultados contra a sífilis, diz estudo publicado na revista *"The New England Journal of Medicine"*. Um resultado preliminar do estudo já havia comprovado, em 2006, a redução do risco de contaminação pelo HIV em 50% a 60% no grupo submetido ao procedimento.

O trabalho é conduzido em Ruan-da, por uma equipe da Universidade Johns Hopkins, nessa que é uma das áreas africanas mais duramente atingidas pela Aids. Nessa etapa da pesquisa os cientistas queriam avaliar o impacto da circuncisão sobre a sífilis,

a herpes genital e o HPV, doenças sexualmente transmissíveis, comuns em todo o mundo.

Foram mais de 5 mil voluntários, todos sorologicamente negativos para as doenças, com idades entre 15 e 49 anos. Os pacientes eram submetidos à circuncisão imediatamente ou dois anos mais tarde. O acompanhamento era feito com exames de sangue e consultas pelo menos três vezes durante os dois anos do estudo.

A redução do risco de contaminação pelo vírus do herpes apareceu logo no início do estudo e foi apresentado ao mundo científico em uma conferência no ano passado. A circuncisão masculina reduziu em 28% o risco de contaminação pelo vírus do herpes genital no grupo de participantes operado. De forma semelhante, o risco de serem contaminados pelo vírus do HPV foi reduzido em 35% no grupo tratado. Apenas com relação à contaminação pela sífilis a circuncisão não foi eficiente, não apresentando redução do risco de contaminação.

Esse resultado tem implicações não só no campo da saúde masculina mas também traz boas notícias para as mulheres. Intervenções de saúde pública no campo das doenças sexualmente transmissíveis afetam as taxas de transmissão dessas doenças e suas consequências. A diminuição da contaminação masculina pelo HPV pode impactar a ocorrência do câncer de colo de útero, além de proteger o homem de outros tumores malignos que estão ligados a essa infecção.

A Academia Americana de Pediatria informou que vai revisar suas diretrizes visando a inclusão da indicação da circuncisão masculina entre elas.

Luis Fernando Correia (médico e apresentador do "Saúde em Foco", da CBN)

CIRCUNCISÃO PODE PROTEGER HOMENS DO HPV

De acordo com um recente estudo norte-americano, os homens circuncidados têm mais capacidade de eliminar o HPV do que os outros. De acordo com a Dra. Anna R. Giuliano e colegas do H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, em Tampa, Flórida, no que respeita aos fatores que influenciam a infecção e eliminação do HPV, sabe-se muito menos sobre os homens do que sobre as mulheres.

Para investigar estes fatores foram monitorados a cada seis meses e durante 18 meses, 285 homens entre os 18 e os 44 anos. Durante este período foram recolhidas informações através do preenchimento de um questionário a cada visita. No total, 29% dos indivíduos foram infectados durante o período de um ano e 19% adquiriram uma estirpe oncogênica (isto é, que produz câncer).

Os homens que tinham tido mais de 16 parceiras sexuais ao longo da vida apresentavam um risco de infecção por HPV três vezes superior ao registrado nos homens com menos parceiras. A probabilidade de adquirir uma estirpe potencialmente oncogênica foi ainda 10 vezes superior nestes indivíduos. Nos homens circuncidados a probabilidade de eliminação de qualquer tipo de HPV e de eliminação dos tipos oncogênicos foi três e seis vezes superior, respectivamente.

De acordo com os autores, as razões que justificam os resultados obtidos nos homens circuncidados não são claras. É possível, pensam, que os homens

circuncidados sofram menos abrasão cutânea durante a relação sexual e, assim, as partículas virais têm menos hipótese de entrar no organismo.

“O fator chave associado à infecção por HPV é o número de parceiras sexuais enquanto que a circuncisão se pode considerar como o fator mais significativo na eliminação de todos os tipos de HPV incluindo os oncogênicos”, concluem os autores.

O artigo completo “Factors Associated with Acquisition and Clearance of Human Papillomavirus Infection in a Cohort of US Men: A Prospective Study”, foi publicado no *Journal of Infectious Diseases* (2009;199:362-371).

Reuters (23.02.09)

ENSAIO PARA CIRCUNCISÃO RANDOMIZADO NA ÁFRICA DO SUL MOSTRA QUE O HIV E O VÍRUS DA HERPES ESTIMULAM UM AO OUTRO: A CIRCUNCISÃO PROTEGE CONTRA AMBOS

Gus Cairns, 16 de março de 2009 (aidsmap)

Pesquisadores de um ensaio para circuncisão randomizado (RCT) na África do Sul concluíram que o vírus HIV e o vírus da herpes simplex tipo 2 (HSV-2) estimulam seus efeitos reciprocamente. No estudo, as pessoas com uma infecção tinham mais chances de adquirir a outra infecção. O estudo também mostrou que a circuncisão protegeu os homens no estudo contra o HSV-2 e o HIV.

Porém, o ensaio não concluiu que a infecção pelo HSV-2 tinha qualquer resultado, positivo ou negativo, no efeito protetor contra o HIV da circuncisão: os homens circuncidados durante o estudo tinham a mesma redução de risco para infecção pelo HIV independentemente de sua infecção pelo HSV-2.

Num comentário separado do estudo, Robert C. Bailey, pesquisador principal do RCT de circuncisão em Kisumu, Quênia, comentou que isto foi provavelmente devido a infecção pelo herpes ter sido monitorada no estudo mas não os sintomas dela – aparecimento de lesões.

O novo subestudo examinou 2974 homens jovens (de 18 a 24 anos no momento do recrutamento) entre 3274 recrutados no ensaio de circuncisão, incluindo 122 (5,6%) que tinham HIV no momento do recrutamento e que foram separados do ensaio.

O estudo examinou o status para HIV e HSV-2 depois de 21 meses da randomização para um braço de intervenção (ao qual foi oferecido a circuncisão no início do estudo) e um grupo controle (oferecendo a circuncisão no final). Neste ponto, 4,4% dos homens tinham se tornado HIV-positivos e 5,9% HSV-2-positivos.

Note que a prevalência do HSV-2 neste estudo foi inferior a da população geral, devido à idade dos homens. Como no caso do HIV, as taxas de HSV-2 aumentam rapidamente durante o final da adolescência e no início dos 20 anos quando os homens jovens estão mais sexualmente ativos. A prevalência do HSV-2 entre a população geral masculina na área foi de 32% para todas as idades, aumentando de

1,8% (menos de 19 anos) a 14% entre homens de 20 a 24. A prevalência do HSV-2 em mulheres foi mais que o dobro: 68% para todas as idades.

Ter herpes resultou num efeito significativo na probabilidade de adquirir HIV. Entre os homens sem HSV-2, 1,7% adquiriram o HIV durante o estudo. Dos que tinham HSV-2 no início do estudo 6,6% adquiriram o HIV. Isto significa que os homens infectados pelo HSV-2 tiveram quatro vezes mais chances de adquirir o HIV do que os HSV-2 negativos. Por outro lado 14,3% dos homens infectaram-se tanto pelo HIV como pelo HSV-2 durante o estudo. Isto significa que os homens que se infectaram com HSV-2 durante o estudo tiveram 8,8 vezes a probabilidade de se infectar com o HIV.

A circuncisão protegeu contra o HSV-2 e o HIV, apesar de o efeito não ter sido tão forte. Numa análise de “tentativa de tratamento” (ITT) a incidência anual do HSV-2 entre os homens no braço controle foi de 3,54% e entre os homens com a intervenção foi de 2,33%. Ou seja, os homens no braço de circuncisão tinham uma chance um terço menor de adquirir o HSV-2. Isto não teve significação estatística ($p=0.12$).

Porém, houve bastante “cruzamento” no estudo, significando que alguns homens alocados para circuncisão nunca a realizaram, enquanto alguns no braço controle decidiram pela circuncisão antes do final do estudo. Na análise de “observados” (AT), que analisou não o braço no qual cada voluntário estava, mas se eles estavam circuncidados ou não, a diferença teve significação estatística ($p=0.028$). A incidência anual do HSV-2 nos homens que permaneceram não circuncidados foi de 3,8% e nos circuncidados foi de 2,1%. Isto significa uma redução de risco de 45%.

Observando o risco relativo aumentado de infecção pelo HIV entre os infectados pelo HSV-2, foi possível calcular que a proporção de infecções pelo HIV atribuíveis à infecção pelo HSV-2 foi de 26%. Em outras palavras, um método profilático perfeito contra o HSV-2 poderia reduzir a infecção pelo HIV nesta proporção.

Observando o risco relativo aumentado de infecção pelo HIV entre os infectados pelo HSV-2, foi possível calcular que a proporção de infecções pelo HIV atribuíveis à infecção pelo HSV-2 foi de 26%. Em outras palavras, um método profilático perfeito contra o HSV-2 poderia reduzir a infecção pelo HIV nesta proporção.

Estudos na Tanzânia e cinco outros países dando aciclovir como profilaxia para mulheres sem HIV e para homens gays não encontraram que o medicamento tivesse algum efeito sobre as infecções pelo HIV, seja pela falta de adesão, seja porque o aciclovir não suprime completamente a infecção pelo HSV-2. São esperados resultados de um estudo que administra aciclovir a pessoas com HIV para observar se elas transmitem o HIV com menor frequência.

Num comentário de Robert C. Bailey e Surpriya Mehta, da Universidade de Illinois, eles observam que a prevalência total do herpes neste estudo foi inferior a encontrada na população em geral, e salientam que o achado de um quarto das infecções ser devido ao HSV-2 constitui um fato importante. Esta fração de infecções pelo HIV seria maior em populações com mais HSV-2.

Eles acrescentam que apesar de a supressão do herpes não ter funcionado em RCTs, o efeito das reduções do herpes e do HIV entre homens circuncidados pode ampliar-se ao longo do tempo, produzindo um “círculo virtuoso” de redução de infecções. Eles salientam a necessidade de uma vacina contra o HSV-2.

A infecção pelo HSV-2 não pareceu exercer nenhum efeito sobre a proteção que a circuncisão oferece contra a infecção pelo HIV. O efeito protetor da circuncisão foi de 62%, 63% e 55% entre homens HSV-2 negativos durante o estudo, HSV-2 positivos durante o estudo e nos que se infectaram pelo HSV-2 durante o estudo na análise ITT, respectivamente. Na análise AT (observados) o efeito protetor foi de 76%, 80% e 72%.

Bailey e Mehta comentam que a falta de diferença na eficácia da circuncisão pode ser devida a que os pesquisadores mediram a infecção pelo HSV-2 por anticorpos, e não pelas lesões. Se a infectividade pelo HIV em pessoas com HSV-2 for substancialmente mais alta em pessoas com herpes sintomática, poderá ser possível afirmar se a circuncisão teve “efeito aditivo” no caso das pessoas com HSV-2.

Referências

Sobngwi-Tambekou, J. et al. Effect of HSV-2 serostatus on acquisition of HIV by young men: results of a longitudinal study in Orange Farm, South Africa. *Journal of Infectious Diseases* 199:958-964, 2009.

Bailey, Robert C. and Mehta, Supriya D. Circumcision's place in the vicious cycle involving herpes simplex virus type 2 and HIV. *Journal of Infectious Diseases* 199:923-925, 2009.

CIRCUNCISÃO PODE OFERECER ALGUMA PROTEÇÃO PARA O HPV ENTRE HOMENS

Michael Carter, 31 de dezembro de 2008 (aidsmap)

A circuncisão pode reduzir o risco da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) entre os homens, segundo dois estudos separados publicados no número de 1º de Janeiro de 2009 no *Journal of Infectious Diseases*. O primeiro estudo, realizado na África do Sul, mostrou que os homens circuncidados têm prevalência significativamente menor do que os homens não circuncidados de infecção peniana com cepas do HPV associadas com maior risco de câncer de colo de útero. O segundo estudo foi realizado nos EUA e mostrou que os homens circuncidados tinham menor prevalência de infecção anogenital pelo HPV.

Porém, os autores de um editorial no mesmo número do *Journal of Infectious Diseases* adotam uma abordagem cautelosa sobre a adoção da circuncisão para a prevenção do HPV. Eles advogam uma abordagem “esperar e observar” até que os resultados de estudos randomizados maiores estejam disponíveis.

Ensaio randomizado e controlado conclui que a circuncisão protege parcialmente contra a infecção peniana com cepas de HPV de alto risco

O estudo sul-africano foi originalmente desenhado para abordar a segurança e eficácia da circuncisão

como método de prevenção do HIV e realizado em Orange Farm, na África do Sul.

Estima-se que aproximadamente 10% das mulheres do mundo estejam infectadas pelo HPV. Certas cepas deste vírus (especialmente os tipos 16 e 18) estão associadas com o desenvolvimento de mudanças de células pré-cancerosas e cancerosas no colo do útero (como também no ânus e raramente no pênis).

O câncer de colo de útero é o câncer mais comum que afeta a mulheres em países em desenvolvimento e mais de 70% dos casos deste câncer na África são atribuídos a cepas de alto risco do HPV.

Estudos observacionais sugeriram que os homens circuncidados têm prevalência inferior de infecção peniana pelo HPV do que os homens não circuncidados, mas isto nunca tinha sido mostrado até o momento num ensaio randomizado e controlado.

Pesquisadores do estudo ANRS 1265, originalmente planejado para medir a segurança e eficácia da circuncisão masculina como método de prevenção do HIV, desenhou um sub-estudo para ver se a circuncisão masculina também protegia contra cepas do HPV de alto risco.

Foram recrutados 3274 homens não circuncidados entre 2002 e 2004. Eles foram randomizados para ser circuncidados imediatamente ou para ser circuncidados no final do estudo. Os homens tinham idades entre 18 e 24 anos, e visitas regulares à clínica para testar a soroconversão para o HIV e outras infecções de transmissão sexual.

O sub-estudo para determinar se a circuncisão protegia contra cepas de alto risco do HPV envolveu 1264 homens. Eles tiveram esfregaços uretrais realizados em 2005 para testar a presença destas cepas e foram acompanhados por uma mediana de 647 dias.

No final do acompanhamento, a prevalência de infecções por cepas de alto risco do HPV foi significativamente menor em homens circuncidados (14%) do que em não circuncidados (23%). A análise estatística mostrou que os homens circuncidados tiveram um risco significativamente menor de infecção por tais cepas do HPV comparado com homens não circuncidados (risco relativo ajustado: 0.62, intervalo de confiança de 95% : 0.47-0.80, $p < 0.001$).

No final do acompanhamento, a prevalência de infecções por cepas de alto risco do HPV foi significativamente menor em homens circuncidados (14%) do que em não circuncidados (23%)

O efeito protetor da circuncisão contra cepas de alto risco do HPV permaneceu sem mudanças quando os pesquisadores excluíram os homens que soroconverteram para o HIV ($p < 0.009$).

Mais ainda, eles concluíram que os homens circuncidados também tiveram um risco inferior de infecção por múltiplas cepas de alto risco do HPV (4% versus 10% para os homens não circuncidados, $p < 0.001$).

As taxas de gonorreia foram similares entre homens circuncidados e não circuncidados e os dois grupos de ho-

mens também mostraram números similares de parceiros sexuais na vida (média = quatro). Também, proporções similares de homens circuncidados e não circuncidados informaram o uso consistente de preservativos (17% vs 20%). Os pesquisadores acreditam que tais similaridades significam que o efeito protetor da circuncisão masculina não pode ser atribuível a diferenças na atividade sexual entre os dois grupos de homens.

“Demonstramos que há um efeito protetor da circuncisão masculina independente e parcial sobre a prevalência de cepas de alto risco do HPV”, escrevem os pesquisadores.

“Demonstramos que há um efeito protetor da circuncisão masculina independente e parcial sobre a prevalência de cepas de alto risco do HPV”

Apesar de recentemente terem sido lançadas vacinas contra cepas de alto risco do HPV, os investigadores notam que seu preço é proibitivo em vários países. Eles concluem que “os efeitos protetores da circuncisão masculina podem substituir as vacinas do HPV em termos da cobertura de genótipos e de grupos de determinadas idades”.

Estudo dos EUA também sugere que a circuncisão oferece alguma proteção contra o HPV

Este estudo envolveu 463 homens e foi realizado entre 2002 e 2005. Os homens informaram ter relacionamento sexual com uma mulher no ano anterior. Todos for-

neceram uma amostra de sêmen e tiveram um exame físico para avaliar a presença de verrugas ou lesões anogenitais. As verrugas foram analisadas por genotipagem. Também foi registrada a presença de circuncisão (84% circuncidados).

A circuncisão esteve fortemente associada com o risco reduzido de detecção de qualquer infecção por HPV (risco relativo ajustado [AOR]: 0.44, IC de 95%: 0.23-0.82) ou de cepas de alto risco (AOR: 0.47; IC de 95%: 0.22-0.99), na ponta do pênis e na uretra.

A circuncisão pareceu associada com um risco reduzido de qualquer infecção por HPV ou por cepas de alto risco do HPV no tronco do pênis ($p = 0.05$).

Porém, apesar de os homens circuncidados terem uma redução do risco de infecção pelo HPV no escroto, canal anal, área perianal e em sêmen, a redução não foi estatisticamente significativa.

Os autores de um editorial no mesmo número do jornal são cautelosos sobre os possíveis benefícios para a saúde pública da circuncisão como método de prevenção do HPV.

Eles escrevem: “Dada a amplitude de estimativas de efeitos protetores de estudos observacionais e do fato que temos dados somente sobre um ensaio randomizado, seria prematuro promover a circuncisão como modo de prevenir a infecção pelo HPV em homens e como possível método de proteger suas parceiras sexuais da infecção.” Dois ensaios em curso no Quênia e Uganda devem fornecer mais informação.

Referências

Auvert, B. et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results from a randomized control trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis* 199: 14-19, 2008.

Nielson, CM et al. Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime of female sex partners. *J Infect Dis* 199: 7-13, 2008.

Gray, RH et al. The role of male circumcision in the prevention of human papillomavirus and HIV infection. *J Infect Dis* 199: 1-3, 2008.

CIRCUNCISÃO REDUZ O RISCO PARA O HIV EM 50% DOS HOMENS HETEROSSEXUAIS AFROAMERICANOS

*Michael Carter, 22 de
dezembro de 2008,
(aidsmap)*

A circuncisão reduziu o risco de infecção pelo HIV em 50% dos homens heterossexuais afroamericanos com um contato conhecido com uma mulher com HIV, segundo uma pesquisa dos EUA publicada no número 1, de janeiro de 2009, do *Journal of Infectious Diseases*. A redução do risco para HIV em homens circuncidados é semelhante a observada em três ensaios randomizados e controlados que examinaram a eficácia da circuncisão como método de prevenção do HIV na África.

A circuncisão masculina tem sido o foco de muita atenção como método de prevenção do HIV em anos recentes. Foi demonstrado que as células do prepúcio são vulneráveis à infecção pelo HIV e que a circuncisão reduz o risco de infecção pelo HIV em homens da África subsaariana.

Há pouca informação sobre a eficácia da circuncisão para homens heterossexuais como método de prevenção do HIV nos EUA. Isto é em parte devido a que os EUA têm uma prevalência baixa para o HIV (0,4%) e também porque a epidemia está concentrada em homens gays e outros homens que fazem sexo com homens, nos quais o efeito protetor da circuncisão é menos claro.

Para avaliar a associação entre o status de circuncisão e o risco para HIV numa população de homens afroamericanos clientes de clínicas de saúde sexual em Baltimore, os pesquisadores realizaram um estudo retrospectivo de 40.571 visitas clínicas entre 1993 e 2000. Todos os pacientes foram testados para HIV e as notas de prontuário registravam se os homens eram circuncidados ou não, e se tinham uma infecção de transmissão sexual (ITS) ulcerativa ou uretral.

Os pesquisadores também puderam identificar um subconjunto de 394 visitas realizadas porque os homens foram notificados que estiveram expostos ao HIV depois de um contato peniano-vaginal com uma mulher diagnosticada com infecção pelo HIV. Isto permitiu examinar a eficácia da circuncisão como método de prevenção do HIV em homens que tinham sido expostos ao HIV.

A maior parte dos homens (87%) era circuncidado. A prevalência do HIV foi quatro vezes mais alta no subconjunto das 394 visitas clínicas realizadas por causa de uma exposição documentada ao HIV do que nas 40.177 visitas por homens sem exposição certa ao HIV (12% vs 3%).

Entre os 394 homens que visitaram a clínica devido a uma exposição conhecida ao HIV, a circuncisão esteve associada com uma redução de 51% da prevalência do HIV (10% vs 22%).

Entre os 394 homens que visitaram a clínica devido a uma exposição conhecida ao HIV, a circuncisão esteve associada com uma redução de 51% da prevalência do HIV (10% vs 22%).

Porém, entre as 40.177 visitas por homens sem exposição ao HIV documentada, não houve diferença na prevalência para o HIV entre circuncidados ou não circuncidados (3% nos dois casos). Neste grupo, porém, a prevalência para o HIV foi mais alta entre homens com uma ITS ulcerativa (7%) do que entre aqueles com uma infecção uretral (2%).

“A redução em aproximadamente 50% da prevalência observada entre homens com exposição conhecida ao HIV tem magnitude comparável ao risco informado nos três ensaios africanos (intervalo: 48% a 60%)”, comentam os pesquisadores.

Eles concluem que “a circuncisão esteve associada com uma redução significativa da prevalência do HIV numa coorte de homens

heterossexuais afroamericanos com exposição conhecida ao HIV que eram pacientes de um clínica de saúde sexual de Baltimore (...); estes achados podem também demonstrar que os benefícios da circuncisão podem ser mais evidentes em estudos observacionais de populações masculinas com exposição documentada a parceiras femininas infectadas pelo HIV”.

Os autores de um editorial no mesmo número notam que, apesar de a Academia Americana de Pediatras reconhecer “os benefícios médicos potenciais da circuncisão em neonatos”, ela acredita que “os dados não são suficientes para recomendar a circuncisão neonatal de rotina”. Os autores escrevem que as taxas de circuncisão estão caindo nos EUA e são baixas entre os afroamericanos e hispânicos, que são grupos com prevalência aumentada para o HIV. Eles expressam a esperança de que os achados possam persuadir a Academia Americana de Pediatras a “reconhecer a importância para a saúde pública desta cirurgia para a prevenção da infecção pelo HIV em minorias populacionais dos EUA”.

Referências:

Warner, L et al. Male circumcision and risk of HIV infection among heterosexual African American men attending Baltimore sexually transmitted disease clinics. *J Infect Dis* 199; 59-65, 2009.

Gray, RH et al. The role of male circumcision in the prevention of human papillomavirus and HIV infection. *J Infect Dis* 199; 1-3, 2009.

NOVAS EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA DA CIRCUNCISÃO MASCULINA

A circuncisão pode reduzir em cerca de 54% as chances de um homem contrair o vírus do HIV em relações heterossexuais. É o que reafirmam novos estudos na África, publicados pela revista "Cochrane", de acordo com a *Efe*. Em 2007, três testes clínicos realizados em Quênia, Uganda e África do Sul, com uma população de mais de dez mil homens entre 15 e 49 anos, mostraram provas convincentes de que a circuncisão masculina poderia diminuir em quase 60% o risco de contrair o vírus da Aids.

A circuncisão reduz o risco de contrair o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em heterossexuais, reafirmam novos estudos realizados na África, a partir dos dados de estudos anteriores.

A revista "Cochrane", que toma como base três novos estudos, decidiu alterar a conclusão anterior na qual achava "insuficientes" as evidências para recomendar a circuncisão como forma de prevenção.

"A pesquisa sobre a eficácia da circuncisão masculina na prevenção do HIV em homens heterossexuais é conclusiva", e não são necessários novos estudos para estabelecer que as taxas de infecção "caem nos homens heterossexuais, ao menos durante os dois primeiros anos depois da circuncisão".

A afirmação é do codiretor do South African Cochrane Center, Nandi Siegfried, que considerou que os encarregados de políticas sobre



saúde "podem considerar recomendar a circuncisão como uma medida adicional dentro os programas de prevenção do HIV".

A circuncisão "pode proteger contra o HIV", ao eliminar do prepúcio as chamadas células de Langerhans, pelas quais o vírus se sente "especificamente atraído".

Os testes considerados foram realizados na África do Sul, Uganda e Quênia entre 2002 e 2006, com a participação de 11.054 homens.

Os exames mostraram que a circuncisão em homens heterossexuais diminuía "de maneira significativa", em até 54%, o risco de contrair o vírus causador da Aids em um período de dois anos e em comparação com aqueles que não tinham se submetido à operação.

Os pesquisadores consideraram que são necessários novos estudos para estabelecer se a circuncisão masculina oferece também algum benefício às parceiras.

Fonte: Efe

Male circumcision helps to prevent HIV acquisition, says Cochrane review
Roehr *BMJ*.2009; 338: b1545

PROGRAMA PILOTO DO SURINAME OFERECE CIRCUNCISÃO MASCULINA GRATUITA

O governo do Suriname espera fornecer serviços de circuncisão a 100 homens e jovens na capital, Paramaribo, durante um programa piloto de três meses para ajudar a diminuir as infecções de transmissão sexual, segundo um anúncio do Ministro da Saúde. Ele notou que a circuncisão masculina também poderia ajudar a reduzir os níveis de HIV no Suriname, onde há aproximadamente 10mil pessoas vivendo com HIV.

(Agência France-Presse, 13 de março de 2009)

O QUE PENSAM OS HOMENS ADULTOS DA CIRCUNCISÃO MASCULINA PARA A PREVENÇÃO DO HIV?

Dados de Uganda mostram que a maior parte dos ugandenses apóiam a circuncisão masculina para reduzir o risco de infecção pelo HIV, segundo um estudo recentemente completado mas não publicado ainda. Ele foi realizado pela Universidade Makerere e a Family Health International. Até 62 % dos homens não circuncidados considerariam circuncidar-se, e até 79% apoiaria a circuncisão dos seus filhos. O apoio à circuncisão dos filhos foi ainda maior entre as mulheres (até 95 %) e nos homens circuncidados (98 %) nesta enquete em 1.675 pessoas de quatro distritos. ■

(Plus News, 3 de fevereiro de 2009).

CIENTISTAS TESTAM PÍLULA DE PREVENÇÃO À AIDS

Resenhado de artigo no *Jornal o Estado de S.Paulo* (20 de novembro de 2008) e de artigo de Clare Wilson (*New Scientist*, vol. 2683, 22 de Novembro de 2008)

Cientistas de diferentes partes do mundo testam um método de prevenção que envolve antirretrovirais já usados no combate à AIDS, de acordo com o jornal *O Estado de S.Paulo* [20/11/2008]. Segundo a publicação, os medicamentos usados na terapia são o tenofovir e o Truvada e também um outro medicamento chamado emtricitabina. O tratamento preventivo é chamado de profilaxia pré-exposição (ou PrEP, na sigla em inglês), prevê que os pacientes tomem apenas uma pílula. Confira a matéria na *Íntegra*.

Cientistas de diferentes partes do mundo estão testando uma terapia preventiva para diminuir o risco de contaminação pelo vírus HIV, causador da AIDS, mesmo quando os pacientes têm relações sexuais sem o uso de preservativos, diz um artigo publicado pela revista *New Scientist* desta semana.

Segundo a revista, o tratamento preventivo, chamado profilaxia pré-exposição (ou PrEP, na sigla em inglês), prevê que os pacientes tomem apenas uma pílula.

O tratamento ainda não teve sua eficácia comprovada por testes clínicos. Porém, ele é receitado por

A PEP reduziu a transmissão vertical em aproximadamente 60 % e a transmissão via picada com agulha em aproximadamente 80 %.

poucos médicos para um número muito pequeno de pessoas.

A *New Scientist* afirma que “é provável que o medicamento tenha um efeito modesto - talvez reduzindo o risco (de contaminação) para cerca de dois terços”.

PrEP e PEP

A PrEP tem suas raízes numa estratégia existente chamada Profilaxia Pós-Exposição (PEP), na qual as pessoas que entraram em contato acidental com o HIV tomam antivirais depois desse contato. A PEP tem sido usada desde que as medicações antivirais entraram na cena. Inicialmente foi reservada sobretudo para bebês nascidos de mulheres com HIV e trabalhadores da saúde que tiveram acidentes com agulhas ou outro instrumento perfuro-cortante. Mas na atualidade pessoas que praticaram sexo inseguro podem obtê-las – se encontrarem um médico que as receite. A PEP reduziu a transmissão vertical em aproximadamente 60 % e a transmissão via picada com agulha em aproximadamente 80 %.

Porém, a PrEP não é um substituto de uma vacina. “Ninguém acredita que a PrEP será 100 % eficaz,” afirma Lynn Paxton, que lidera a pesquisa de PrEP no Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA. “Baseados em dados da PEP, o melhor chute é que os medicamentos reduzirão as infecções em 60 ou 70 %.”

Ouais antirretrovirais?

De acordo com o artigo, os remédios usados na terapia preventiva são o tenofovir e o Truvada – que é uma combinação do tenofovir com o antirretroviral emtricitabina.

Esses medicamentos já são usados no tratamento do HIV, em um tipo de terapia antirretroviral. Conforme a *New Scientist*, isso faz com que já exista muita informação a respeito da segurança no uso desses remédios.

A revista diz que esses medicamentos podem estar prontos para o uso em prevenção bem antes do que qualquer vacina contra a AIDS.

A terapia preventiva está passando por vários testes, e os primeiros resultados devem ser divulgados já em 2009, diz a *New Scientist*.

A pesquisa em animais sugere que tanto o tenofovir como o Truvada podem bloquear a infecção pelo HIV, sendo o Truvada levemente mais eficaz. O grau de proteção depende da espécie e da dose, mas em alguns casos o Truvada bloqueou completamente a transmissão (*PLoS Medicine*, vol 5, p e28). “Temos razões para pensar que dois medicamentos podem ser mais eficazes do que UM”, afirma Lynn Paxton.

A PrEP não é um substituto de uma vacina. “Ninguém acredita que a PrEP será 100 % eficaz”

África

Remédios antivirais funcionam ao suprimir a replicação do vírus e, com isso, paralisam a progressão da contaminação pelo HIV.

Conforme o artigo, a esperança é que, quando usados de maneira preventiva, os medicamentos consigam inibir tão bem a reprodução do vírus que o sistema imunológico possa eliminar o HIV e evitar que a infecção se instale.

Um ensaio com seres humanos do tenofovir foi completado com 936 mulheres em Gana, Nigéria e Camarões. Houve seis infecções no grupo que tomou placebo e somente duas entre aquelas que tomavam a medicação. Porém estes números são muito pequenos para ter significação estatística (PLoS Clinical Trials, vol 2, p e27).

A revista informa que vários testes da terapia PrEP estão ocorrendo, envolvendo um total de 19 mil pessoas em risco - incluindo usuários de drogas injetáveis, homossexuais e mulheres sexualmente ativas em áreas de alta incidência de HIV - em várias partes do mundo.

O primeiro resultado sobre o uso do tenofovir deve ser divulgado em 2009, e as informações sobre o uso do Truvada como terapia preventiva, em 2010, diz a *New Scientist*.

Resultados de testes realizados em animais sugerem que os usuários desta terapia não precisarão nem mesmo tomar um comprimido por dia. Um comprimido duas vezes por semana ou nos períodos em que a pessoa mantiver relações sexuais sem proteção poderia funcionar.

"Isto reduz o preço e a toxicidade dos medicamentos", afirmou Mike Youle, diretor do centro de pesquisa em HIV do Royal Free Hospital de Londres, que foi uma das pessoas

Em abril de 2009 fomos informados pela ANVISA que estes dois medicamentos (emtricitabina (Emtriva) e tenofovir mais emtricitabina (Truvada)) não têm registro nem solicitação de registro no Brasil.

a fazer o lobby para a realização dos testes da PrEP. "A maioria das pessoas não tem relações sexuais todos os dias."

Advertências e Críticas

A revista afirma, porém, que a PrEP também atraiu críticas. A principal preocupação de especialistas é que a PrEP leve as pessoas a um falso senso de segurança, encorajando o sexo sem a proteção de preservativos e, paradoxalmente, espalhando ainda mais o vírus.

A perspectiva de "muita mais gente tendo sexo sem proteção é uma preocupação enorme", continua Lynn Paxton. "Devemos nos comunicar com as pessoas e deixar claro que isto não substitui os preservativos mas é um acréscimo a eles."

Marcus Connant, médico dos EUA que luta pelos direitos dos homossexuais e que já receita as drogas para alguns de seus pacientes, admite que alguns deles provavelmente têm mais relações sexuais sem proteção como resultado da terapia.

"Tenho quase certeza que alguns têm um comportamento de alto risco por terem acesso aos medicamentos. Mas isto não ocorre com todos os pacientes", afirmou.

No ensaio da África, esta "desinibição comportamental" não ocorreu, talvez porque as participantes

também receberam preservativos e aconselhamento sobre sexo seguro [N. do T. e talvez também ao fato de não ter eficácia comprovada]. Bob Grant, pesquisador de prevenção para o HIV na Universidade da Califórnia, San Francisco, e que colaborou no ensaio africano, especula que alguns usuários podem até ter menos sexo inseguro. "A PrEP pode colocar as pessoas num estado mental diferente", expressa. "Quando as pessoas tomam uma pílula por dia, isto as lembra de que estão em risco de pegar o HIV."

Outro problema que poderia ocorrer é a resistência que o HIV pode desenvolver ao medicamento.

Muitos temem que alguns usuários da PrEP não saibam que são portadores do HIV depois de se infectarem. Como a terapia envolve apenas um ou dois medicamentos, em contraposição à terapia com pelo menos três antirretrovirais utilizada na atualidade, o vírus poderia desenvolver resistência a eles. A resistência é mais incomum para o tenofovir e o Truvada do que para muitos dos outros medicamentos antirretrovirais, mas ocorre. Uma solução seria insistir que as pessoas que se submetam à PrEP façam exames de HIV.

Debate sobre o acesso

Há também o ponto do custo em países de poucos recursos. Alguns fabricantes vendem antivirais nestes países a preço de custo - ao redor de um dólar (R\$ 2,20) a dose diária no caso do Truvada. Mesmo assim, estes medicamentos só são acessados por aproximadamente um terço dos que necessitam deles. Contra este cenário, fornecer a PrEP para todos os que estão em risco de se infectar pelo HIV no mundo em desenvolvimento parece uma fantasia. ■

PARA ALÉM DO PRESERVATIVO: PREVENÇÃO EM CASAIS SORODISCORDANTES PARA O HIV

Michael Carter, 10 de abril de 2009 (*aidsmap*)

A promoção do uso do preservativo a 100% pode não ser a melhor estratégia de prevenção do HIV em casais sorodiscordantes, de acordo com um estudo apresentado na 5ª Conferência da Associação Britânica para o HIV. Todavia, os pesquisadores descobriram que existe falta de conhecimento ou de uso de outros métodos de prevenção do HIV, tais como a profilaxia pós-exposição (PPE) ou o impacto da carga viral na infecciosidade.

Os pesquisadores recrutaram 38 casais sorodiscordantes (no quais um dos parceiros é soropositivo para o HIV e o outro é soronegativo) para um estudo prospectivo com duração de três anos. A maioria (30) dos casais era homossexual. Para serem incluídos no estudo, os casais tinham de ter um relacionamento há pelo menos dois anos e ter tido pelo menos 20 episódios separados de sexo anal ou vaginal desprotegido nos últimos 12 meses.

Aos casais foram feitas perguntas relativas aos seus conhecimentos sobre questões como a PPE, a carga viral e infecciosidade, e as razões para terem tido sexo desprotegido. Os pesquisadores colocaram três hipóteses sobre os fatores subjacentes ao sexo desprotegido nas suas relações:

falta de compreensão dos mecanismos de transmissão do HIV; razões emocionais; e uma preocupação baixa em relação às consequências da transmissão do HIV.

Havia pouca consciência da disponibilidade da PPE, um período menor de administração da terapêutica antirretroviral após a exposição ao HIV como forma de prevenção da infecção. Somente 16% dos parceiros soronegativos para o HIV e 32% dos parceiros soropositivos sabiam da sua disponibilidade. Só um dos casais reportou ter usado a PPE. Uma das mulheres soropositivas mostrou alguma relutância em relação ao valor da PPE, afirmando que a frequência com que ela e o parceiro tinham sexo desprotegido significaria que “ele teria de tomá-la todas as semanas”.

Não havia o conhecimento do impacto da carga viral na infecciosidade.

Contudo, os casais afirmaram ter usado algumas estratégias para tentar reduzir a transmissão do HIV. Nos casais homossexuais, o que incluía a possibilidade de o parceiro soronegativo praticar sexo insertivo, a maioria dos homens soropositivos declaram nunca ejacular dentro do parceiro quando tinham sexo desprotegido.

Mas foram também utilizadas estratégias de redução de risco não comprovadas. Um dos homens afirmou acreditar que a masturbação alguns dias antes do sexo desprotegido limpava a infecção do HIV do sêmen; outro disse pensar que a transmissão não era possível se ele tivesse a contagem de CD4 alta.

De forma geral, o parceiro soropositivo estava mais preocupado com o risco de transmissão que o soronegativo. As razões emocionais foram um fator chave, com os indivíduos a afirmar que a intimidade e confiança eram razões importantes para ter sexo desprotegido. Porém, uma mulher africana disse que na sua relação e cultura não era possível uma mulher recusar sexo ao seu marido.

o parceiro soropositivo estava mais preocupado com o risco de transmissão que o soronegativo

O descontentamento pelos preservativos foi outra das razões mais utilizadas para o sexo desprotegido. Outros declararam que o preservativo causava disfunção erétil ou eram um aviso que o HIV estava presente na relação. Mas alguns casais disseram que nunca tinham discutido as razões para o não uso do preservativo.

Os parceiros soronegativos eram mais positivos que os soropositivos em relação às consequências da transmissão do HIV. Um dos homens soronegativos afirmou “mais cedo ou mais tarde surgirá uma cura”. Também não haveria uma culpabilização da transmissão, segundo os participantes soronegativos do estudo. Um dos indivíduos soronegativos disse: “aborreceria mais a ele que a mim”, tendo o seu parceiro afirmado: “se ele ficasse soropositivo por minha casa, não sei como lidaria com isso”.

Os pesquisadores também encontraram evidências que os parceiros soronegativos se sentiam isolados e inseguros acerca do lugar onde poderiam discutir as suas experiências com indivíduos em situações semelhantes.

“Uma mensagem geral de sexo seguro parece ser inapropriada para todos os casais sorodiscordantes”, comentaram os pesquisadores, “a promoção de uma discussão aberta do risco e da identificação de barreiras aos uso do preservativo pode ser mais eficaz que a abordagem do uso de preservativo a 100%”. Os pesquisadores sugeriram que a declaração feita por médicos suíços no início de 2008 pode ser uma das abordagens possíveis. Esta afirmava que em certas circunstâncias, indivíduos sob terapêutica antirretroviral com carga viral indetectável não são infecciosos para os seus parceiros.

Todavia, um estudo adicional apresentado na conferência por pesquisadores da unidade de lavagem de esperma do Hospital Chelsea e Westminster, em Londres, demonstrou que 10% dos homens com carga

viral indetectável tinham uma carga viral “significativa” no seu esperma. Quando desafiados para definir “significativa”, os pesquisadores afirmaram que isso significava que o HIV podia ser detectado, mas não lhes foi possível afirmar se estava presente em quantidades potencialmente infecciosas do vírus.

Referências:

Fox J et al. Understanding of HIV-risk behaviour in HIV-serodiscordant couples – a novel approach. Fifteenth Annual Conference of the British HIV Association, abstract P149, Liverpool, 2009.

Nicopoullous JDM et al. A decade of the sperm-washing program: the effect of HIV on semen parameters and viral load? XV Conferência Anual da Associação Britânica para o HIV, abstract o8, Liverpool, 2009.

A EXPOSIÇÃO REPETIDA AO HIV DURANTE O SEXO ORAL LEVA À PRODUÇÃO DE ANTICORPOS NEUTRALIZADORES DO HIV EM HOMENS SORONEGATIVOS PARA O HIV

Roger Pebody, 16 de fevereiro de 2009

De acordo com um grupo de pesquisadores suecos, em artigo publicado na edição online da revista *AIDS*, alguns homens soronegativos em relações de longo prazo com homens soropositivos para o HIV apresentam

na saliva anticorpos que podem inibir a infecção por este vírus. Trata-se da primeira vez que uma resposta deste gênero é descrita na saliva, sendo ainda de salientar o fato desta resposta também poder ajudar a explicar o motivo pelo qual a contaminação através de sexo oral ser referida com pouca frequência, mesmo em casais sorodiscordantes.

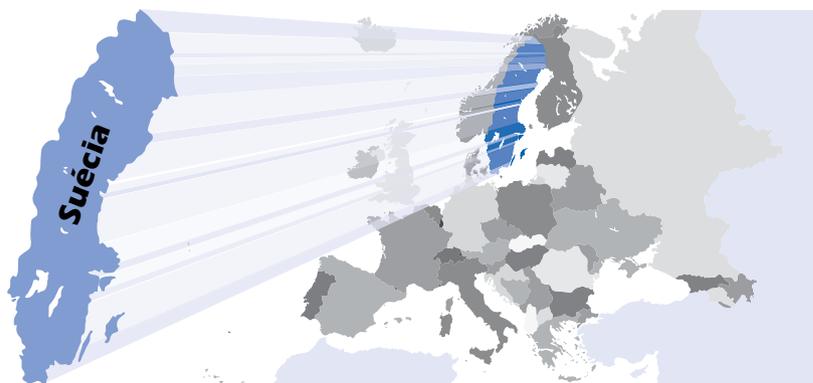
Se por um lado está bem estabelecido que a infecção pelo HIV pode ocorrer, e de fato ocorre, durante a relação (contato boca com pênis) e outros tipos de sexo oral, por outro, o número de infecções que pode ser atribuído ao sexo oral é relativamente pequeno, em comparação com o número de vezes em que este tipo de atividade sexual é praticado sem proteção.

Pensa-se que essas pessoas adquiriram uma resposta imunitária mais forte, o que diminuiu a probabilidade de se infectarem com o vírus.

Uma razão pela qual isto acontece é que a saliva contém enzimas que inibem parcialmente a infecção. Além disso, alguns estudos, como um famoso, envolvendo trabalhadoras do sexo no Quênia, identificaram algumas pessoas que não foram infectadas, apesar de praticarem sexo vaginal desprotegido em muitas ocasiões e de muito provavelmente terem sido expostas repetidamente ao HIV. Pensa-se que, através dessas exposições repetidas, essas pessoas adquiriram uma resposta imunitária mais forte, o que diminuiu a probabilidade de se infectarem com o vírus.

Muitos pesquisadores estudaram vários dos marcadores desta resposta imunitária, como a presença de anticorpos específicos (IgA1) que podem neutralizar o HIV, ou a presença de respostas por parte das células CD4 específicas para o HIV. Entretanto, um grupo de pesquisadores liderado por Klara Hasselrot, do Instituto Karolinska, de Estocolmo, na Suécia, investigaram se nas relações duradouras em que um dos parceiros tem HIV, o parceiro soronegativo desenvolveria anticorpos IgA1 na saliva, anticorpos esses que inibiriam a infecção pelo HIV através do sexo oral. Com este objetivo, recrutaram 25 homens soronegativos para o HIV que mantinham uma relação com parceiros soropositivos com pelo menos seis meses de duração. Além disso, e para atuar como controles, foram também recrutados para o estudo 22 homens soronegativos para o HIV que não se encontravam numa relação sorodiscordante.

A pesquisadora Klara Hasselrot referiu à **aidsmap.com** que os questionários dos participantes mostraram que 24 dos 25 homens tinham praticado sexo oral receptivo não protegido nos seis meses anteriores. Para 21 desses homens, o sexo oral tinha sido praticado com o seu parceiro soropositivo mas, para três homens, o sexo oral havia sido praticado com parceiros casuais, de sorologia desconhecida. Apenas três homens também referiram a prática de sexo anal receptivo desprotegido. Além disto, a análise dos registros médicos dos parceiros soropositivos mostrou que, enquanto a maioria se encontrava em tratamento na altura do estudo, apenas dois tinham estado sob tratamento ARV com



cargas virais indetectáveis ao longo de toda a duração da respectiva relação. Os pesquisadores pensam que isto significa que, com duas exceções, todos os parceiros soronegativos estiveram provavelmente expostos ao HIV em algum momento durante a relação.

A análise de todas as amostras de saliva mostrou que a saliva de 15 dos homens em relações sorodiscordantes apresentava capacidade neutralizadora. Este fato também ocorreu em seis dos elementos do grupo de controle, o que confirma a habitual atividade inibidora do HIV da saliva. Foram realizados mais testes, mas apenas nas amostras contendo anticorpos IgA1. Nestes testes, os anticorpos de 13 dos parceiros sorodiscordantes neutralizaram o HIV, mas isso não aconteceu com nenhum dos membros do grupo de controle.

Os pesquisadores pensam que a exposição repetida ao HIV durante o sexo oral produz esta resposta imunitária específica na saliva. Além disso, defendem que é provável que o efeito inibidor da IgA1 contribua significativamente para esta neutralização. Eles reavaliaram os 13 homens cuja IgA1 conseguiu neutralizar o HIV, tendo voltado a testar as amostras de saliva, às quais retiraram a IgA1. Apenas cinco destas amostras apresentaram atividade neutralizadora.

Dois anos depois da integração no estudo, procedeu-se à colheita de novas amostras. A situação manteve-se inalterada para quase todos os parceiros sorodiscordantes (embora a saliva de um homem tenha mostrado capacidade neutralizadora pela primeira vez, tendo a de outro homem perdido essa capacidade). Além disso, todos se mantiveram soronegativos para o HIV.

Os pesquisadores também descobriram que os homens que apresentavam esta capacidade de neutralização na saliva tendiam a ter parceiros com uma carga viral mais elevada do que os homens sem esta característica. Este fato poderia sugerir que a capacidade neutralizadora é determinada pelo grau de exposição ao vírus. Eles concluem que “o sexo oral não protegido evoca uma resposta salivar IgA1-mediada, neutralizadora do HIV, que persiste no tempo durante a exposição continuada, em parceiros não infectados de homens infectados”.

Referência

Hasselrot K et al. Oral HIV-exposure elicits mucosal HIV-neutralizing antibodies in uninfected men who have sex with men. AIDS (online edition), 2009.

Tradução GAT - Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos HIV/SIDA

RELAÇÕES SEXUAIS DESPROTEGIDAS ENTRE PESSOAS COM HIV: NÃO HÁ PROVAS DE SUPERINFECÇÃO

PLoS Pathogens 4 (10):
outubro 2008
Resenhado por Keith
Alcorn, 19 de janeiro de
2009 (*aidsmap*)

Um estudo realizado em parceiros habituais - e infectados pelo HIV - de indivíduos que não usam preservativos quando têm relações sexuais não verificou existirem quaisquer indícios de superinfecção pelo vírus mas, em vez disso, parece haver uma clara relação entre a exposição frequente ao vírus do parceiro e uma forte resposta imunitária a esse vírus, o que sugere que exposições repetidas poderão conferir imunidade a uma superinfecção.

De acordo com pesquisadores da Universidade da Califórnia, os resultados publicados na edição de Outubro de 2008 da *PLoS Pathogens*, uma revista online de acesso livre, são muito importantes dada a crescente adesão à prática de “soroescolha” – relações sexuais desprotegidas entre pessoas na mesma situação sorológica face ao HIV.

São várias as fontes que alertam os indivíduos soropositivos para a possibilidade das relações sexuais desprotegidas acarretarem uma superinfecção – uma infecção com uma outra cepa do vírus que limita a população viral existente dada a falta de imunidade para aquele vírus.

No entanto, existem poucos dados relativos à frequência da superinfecção e poucas provas dos seus efeitos negativos.

A superinfecção parece ocorrer não só em pessoas recentemente infectadas pelo vírus como também naquelas já com uma infecção prolongada. Um estudo realizado recentemente com mulheres quenianas estimou em pelo menos 4% a incidência anual de superinfecção. Entretanto, não se verificou progressão da doença como consequência da superinfecção. Em homossexuais masculinos, a taxa de incidência verificada foi de 5% ao ano.

Apesar da superinfecção ter sido associada a uma diminuição no número de células CD4 e a uma série de casos de resistência a fármacos já transmitida pela infecção, não parece ter um efeito comprometedor na saúde dos infectados ou no sucesso da terapia.

Apesar da superinfecção ter sido associada a uma diminuição no número de células CD4 e a uma série de casos de resistência a fármacos já transmitida pela infecção, não parece ter um efeito comprometedor na saúde dos infectados ou no sucesso da terapia.

Existem muito mais provas de que as relações sexuais desprotegidas com outros indivíduos infectados pelo HIV são perigosas pelo risco de exposição a outras doenças sexualmente transmissíveis – especialmente a sífilis – ou a hepatite C, ambas em crescimento,

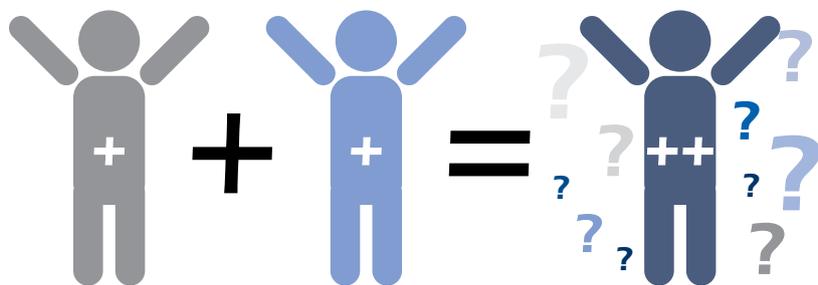
na Europa e nos Estados Unidos, entre homens que fazem sexo com outros homens (HSH).

O estudo

A partir de uma coorte prospectiva de casais soropositivos de HSH que receberam terapia através do Programa de Saúde Positiva no Hospital Geral de San Francisco, pesquisadores deste hospital e da Universidade da Califórnia analisaram as respostas específicas ao HIV das células T em 49 indivíduos com carga viral indetectável ou sob terapia antirretroviral.

Os indivíduos em estudo foram divididos em dois grupos: aqueles cujos parceiros tinham cargas virais indetectáveis (n=29, CV inferior a 50 cópias/ml) e aqueles com parceiros com cargas virais detectáveis (n=20, CV superior a 8.000 cópias/ml). Entre os dois grupos não se verificaram diferenças relativas à duração da relação estável com o parceiro, período sob terapia, idade, duração da infecção ou número de células CD4.

Ao analisar as respostas interferon gamma específicas ao HIV das células T a vários epitópos de HIV (porções da proteína viral que induzem uma resposta imunitária no hospedeiro), verificaram que as respostas imunitárias aos peptídeos da protease, transcriptase reversa e



integrase eram mais fortes nos indivíduos com parceiros com carga viral detectável sendo que, neste grupo, a uma maior resposta imunitária correspondia uma maior frequência de relações sexuais desprotegidas e, principalmente, uma maior frequência de exposição receptiva ao HIV (adoção do papel passivo durante a relação sexual). Não se verificou qualquer correlação com o número de relações em que foi assumida uma posição ativa.

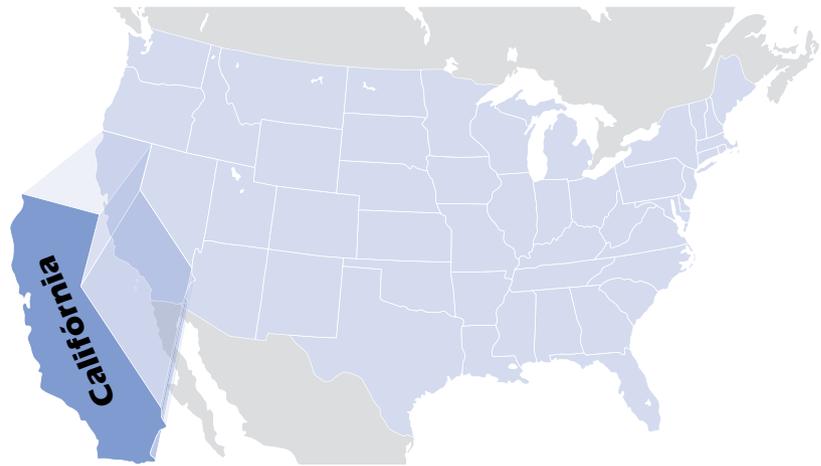
Em dois indivíduos deste grupo cujos parceiros iniciaram a terapia antirretroviral verificou-se uma diminuição nas respostas específicas para o HIV ao longo de um ano de estudo, o que sugere que o controle da carga viral conduziu a uma diminuição do estímulo imunitário.

Não se comprovou a existência de superinfecção, detectada através de análise filogenética do DNA viral de soropositivos e RNA viral dos seus parceiros.

Não se comprovou a existência de superinfecção, detectada através de análise filogenética do DNA viral de soropositivos e RNA viral dos seus parceiros.

No entanto, os autores especulam que, para que possa haver indução da imunidade específica para o HIV, deverá ocorrer algum grau de superinfecção estando esta provavelmente confinada às zonas de mucosas – provavelmente o reto e intestino.

Este fenômeno é similar ao padrão observado em prostitutas expostas ao vírus mas não infectadas e que parecem perder esta imunidade es-



pecífica ao HIV quando têm relações sexuais desprotegidas com menor frequência. Um estudo realizado em prostitutas em Nairóbi concluiu que as mulheres que interrompiam as suas atividades sexuais e perdiam respostas imunitárias das células CD8 específicas para o HIV apresentavam maior probabilidade de soroconversão, o que sugere que a infecção local na mucosa deixou de estar restringida àquela área (apesar do estudo não poder excluir a possibilidade de nova exposição sexual).

Estes resultados sugerem que mesmo quando um indivíduo está infectado com um vírus resistente a fármacos e apresenta uma carga viral detectável, o risco de provocar uma superinfecção no parceiro soropositivo transmitindo-lhe o vírus resistente é baixo, ainda quando o parceiro assume uma posição passiva durante a relação sexual.

Os resultados não dão qualquer informação relativa ao que poderá acontecer se um indivíduo com HIV tiver relações sexuais passivas com muitos parceiros infectados. Mas Chris Willberg, que é um dos autores, atualmente na Universidade de Oxford, disse à **aidsmap** que “poderíamos

especular que será a exposição regular aos mesmos epitopos que é necessária para estimular as respostas. O que não exploramos foi a possibilidade de novas respostas aos epitopos poderem ser desenvolvidas através da exposição”.

“Teriam as mulheres as mesmas respostas em caso de exposição ao HIV através de um parceiro sexual com HIV?”

“A explicação mais lógica para as respostas que temos observado é que estas tenham sido provocadas por exposição ao antígeno de HIV derivado do parceiro com carga viral detectável”, comentou Chris Willberg. “Então, poderíamos esperar a mesma resposta em mulheres também expostas a parceiros com carga viral detectável. Se os mecanismos responsáveis pelo aparecimento das respostas neste estudo forem os mesmos que os que provocaram as respostas em indivíduos expostos não infectados então existem indícios fortes de uma resposta similar em mulheres.”

Referência

Willberg CB et al. *Immunity to HIV-1 is influenced by continued natural exposure to exogenous virus*. PLoS Pathogens 4 (10): outubro de 2008. ■

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DO HIV GERAM EMPOLGAÇÃO NA XVI CONFERÊNCIA DE RETROVÍRUS E INFECÇÕES OPORTUNISTAS

*Extraído do VAX fevereiro de 2009, Vol.7, N 02
Por Kristen Jill Kresge e Regina McEnery IAVI)*

Na sessão de abertura da XVI Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), que foi realizada este ano, de 8 a 11 de fevereiro em Montreal, no Canadá, o enfoque das duas palestras de abertura foi, em parte, sobre o sucesso das drogas antirretrovirais (ARV) no tratamento do HIV/Aids. Na verdade, atualmente, parece que grande parte da esperança no combate ao HIV repousa nas drogas antirretrovirais, quer seja em termos de expansão do acesso a elas entre os indivíduos infectados pelo HIV em âmbito mundial, desenvolvimento de géis microbicidas baseados em drogas antirretrovirais existentes ou de usá-las antes da exposição ao vírus como meio de profilaxia pré-exposição (PrEP) para bloquear a infecção pelo HIV. Também é claro que a terapia com ARV tem suas limitações. Deixando de lado os efeitos colaterais imediatos, os pesquisadores também estão conhecendo mais sobre complicações de longo prazo associadas com o tratamento, amplamente abordadas

nesta CROI. Um par de estudos forneceu evidências que sugerem que a supressão completa da replicação do HIV, medida rotineiramente no sangue, não necessariamente corresponde à supressão completa no sêmen, sugerindo que a transmissão seja possível mesmo que os indivíduos estejam em terapia com ARV. Também na atualidade é mais claro que a erradicação do HIV dos indivíduos infectados é improvável somente com ARV.

Sem dúvida, ainda há muito a ser feito para realizar qualquer uma dessas metas, mas a CROI deste ano apresentou alguns resultados promissores

de ensaios clínicos e estudos com animais que avaliaram microbicidas (baseados em drogas antirretrovirais e no microbicida candidato não específico PRO 2000) e PrEP, gerando uma explosão de entusiasmo quanto a novas estratégias de prevenção do HIV. Também foram apresentados dados sobre estudos relacionados ao controle das infecções pelo HIV que podem ajudar a nortear futuras concepções de vacinas.

A causa da viremia persistente

Robert Siliciano, da Universidade Johns Hopkins, falou sobre novos modos de compreensão e avaliação



da eficácia da terapia com ARV, que quando tomada adequadamente pode suspender por completo novos ciclos de replicação viral. Porém, há viremia residual mesmo em indivíduos com terapia ARV completamente supressiva. Esta viremia contínua e incrivelmente baixa, quando quantificada por exames ultrasensíveis é de aproximadamente 1 cópia/ml de sangue, origina-se de pelo menos duas fontes, segundo Siliciano. Uma é o reservatório já descrito e de longa vida das células CD4 latentes e infectadas pelo HIV. Enquanto as células CD4 ativadas morrem rapidamente, o genoma do HIV pode se integrar às células T de memória de longa vida, no seu caminho para o estado de inativação, bem precocemente durante a infecção pelo HIV, o que Siliciano denomina a “receita perfeita para a persistência”. Ele estima que uma por milhão destas células CD4 inativas contém HIV latente, mas devido a seu lento decaimento “levaria uns 70 anos para erradicar um reservatório de um milhão de células”.

Um outro reservatório ainda indeterminado pode estar contribuindo para a viremia persistente, ainda que minúscula. O objetivo de identificar e eliminar estes reservatórios de células infectadas pelo vírus é ainda motivo de muita pesquisa. Mas até o momento uma estratégia – a intensificação do tratamento – na qual medicamentos adicionais e potentes são acrescentados ao esquema de tratamento ARV de um indivíduo, parece não ser a resposta.

Dois outros estudos apresentados na CROI examinaram se a supressão do HIV no sangue corresponde com

mesmo que a terapia com ARV seja capaz de reduzir a transmissão sexual do HIV na população, há um risco individual apesar da terapia ser de longo prazo

a supressão do HIV em outros compartimentos. Vários estudos estabeleceram uma relação forte entre a carga viral no sangue e taxas de transmissão heterossexual. Estes estudos indicam que os indivíduos em terapia com ARV e cargas virais muito baixas ou indetectáveis têm menor chance de transmitir o vírus. Porém, alguns estudos agora sugerem que em alguns indivíduos em terapia ARV supressiva ainda existe a produção viral no sêmen, indicando que a transmissão do HIV pode ser possível.

No primeiro estudo, pesquisadores da Universidade de Toronto acompanharam 25 pessoas com HIV que nunca tinha recebido ARV e depois utilizaram um exame ramificado de DNA, que é melhor para detectar o RNA viral em sêmen, para medir as cargas virais nos plasma sanguíneo e seminal depois do início de terapia com ARV. Eles encontraram que uma proporção significativa – 12 de 25 indivíduos – tinham HIV no sêmen depois de seis meses do início da terapia com ARV, e menos de 50 cópias/ml de carga viral no sangue. Em quatro deles com cargas virais indetectáveis no sangue, os níveis de HIV eram de mais de 5.000 cópias/ml no plasma seminal.

Os pesquisadores também estudaram 12 indivíduos que tinham estado com carga viral indetectável

durante o tratamento com ARV e concluíram que quatro deles também tinham HIV no sêmen. A carga viral mais alta no sêmen foi de 16.000 cópias/ml e o vírus isolado desta pessoa foi capaz de infectar in vitro células CD4 ativadas. Afirmaram que “mesmo que a terapia com ARV seja capaz de reduzir a transmissão sexual do HIV na população, há um risco individual apesar da terapia ser de longo prazo”. Nestes indivíduos, os pesquisadores não encontraram nenhuma associação entre os ARV utilizados e o nível ou frequência da carga viral no plasma seminal e observaram uma ampla diferença na penetração dos ARV nos plasmas seminal e sanguíneo.

Num segundo estudo, pesquisadores do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris (Marcelin A-G et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS* 22: 1677 – 79, 2008) encontraram que 5% dos 145 homens HIV-positivos recrutados num estudo de reprodução assistida tinham carga viral detectável no seu sêmen, apesar de ter carga viral indetectável no sangue.

Os homens forneceram amostras pareadas de sangue e sêmen entre 2002 e janeiro de 2008. O limite inferior de detecção do HIV no sangue foi de 40 cópias/ml e 200 cópias/ml no sêmen. Na grande maioria das amostras (85%), o HIV era indetectável tanto no sangue quanto no sêmen.

Mas em 3% das amostras o HIV era detectável nos dois fluidos corporais, e em 6% a carga viral era indetectável no sêmen mas detec-

tável no sangue. As 5% de amostras pareadas restantes, correspondentes a sete homens, mostraram que o HIV era indetectável no sangue, mas detectável no sêmen.

Os pesquisadores notam que os pacientes nestes 5% tinham todos tomado tratamento antirretroviral por pelo menos seis meses e mantiveram uma carga viral inferior a 40 cópias/ml. Mais ainda, nenhum destes pacientes tinha uma ITS documentada.

Com base nestes achados os pesquisadores concluem que “para casais sorodiscordantes com o desejo de ter um filho, a tecnologia da reprodução assistida permanece como método preferido, quando acessível para evitar a transmissão do HIV”. Anne Geneviève Marcelin, que apresentou o estudo, expressou que estes resultados sugerem que “é possível um pequeno risco residual de transmissão durante o sexo desprotegido”.

Outra questão perene sobre a transmissão do HIV é se o vírus é transmitido e instala a infecção do vírus livre em plasma, detectável pelos exames de RNA viral ou os vírus associados às células, detectadas pelo DNA pró-viral. Para determinar qual destes reservatórios virais nas secreções genitais masculinas é a fonte de infecção pelo HIV, um estudante da Universidade de Califórnia estudou quatro casos de transmissão do HIV. Todos eram HSH. As amostras foram coletadas, em média, 59 dias da transmissão do HIV, e amostras de sêmen foram coletadas pelo parceiro infectante, em média 72 dias depois da infec-

ção. Nos quatro casos concluiu-se que o vírus transmitido e que estabeleceu a infecção foi o vírus livre em plasma originado do plasma seminal do parceiro.

Primeiro indicio de eficácia dos microbicidas

Alguns dos dados mais animadores na CROI vieram de estudos clínicos com primatas não humanos, que empregaram novas estratégias de prevenção do HIV. O primeiro estudo, conhecido como HPTN 035, avaliou a segurança e a eficácia do microbicida candidato PRO 2000, um gel de uso tópico constituído de um composto sintético não especificamente concebido para bloquear a adesão do HIV às células hospedeiras e, portanto, evitar a infecção.

Este estudo de Fase IIb, financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA e realizado pela Rede de Ensaios de Prevenção do HIV e pela Rede de Ensaios Microbicidas, recrutou 3.099 mulheres em sete centros de testes clínicos na África e nos EUA, e avaliou a eficácia do PRO 2000, bem como um segundo microbicida de uso tópico chamado BufferGel, cuja função é aumentar a acidez natural da vagina na presença do fluido seminal. O estudo também teve dois grupos de controle: um recebeu um gel placebo e o outro, não-cego, recebeu apenas camisinhas e nenhum gel. Um braço que não recebeu gel foi incluído no estudo devido a preocupações de que o gel placebo poderia ter propriedades antimicrobianas com efeito protetor contra o HIV.

O estudo revelou que as mulheres que receberam aleatoriamente o gel PRO 2000 e camisinhas apresentaram um índice de infecção pelo HIV 30% menor que as que usaram o gel placebo e camisinhas. Quando este estudo de três anos foi concluído, havia 36 infecções pelo HIV entre as mulheres no grupo do PRO 2000, em comparação com 54 no grupo do BufferGel, 51 no grupo do gel placebo e 53 no grupo que não usou gel.

As mulheres que receberam aleatoriamente o gel PRO 2000 e camisinhas apresentaram um índice de infecção pelo HIV 30% menor que as que usaram o gel placebo. Este resultado não foi estatisticamente significativo

No entanto, Salim Abdool Karim, especialista em doenças infecciosas que liderou o estudo, reiterou que os resultados do PRO 2000 não eram estatisticamente significativos comparados com o grupo que recebeu o gel placebo ou o grupo que não recebeu gel. “Isso pode ser causado pelo acaso”, disse ele. Portanto, são necessárias mais evidências para “determinar conclusivamente se o PRO 2000 é um microbicida eficaz”, disse Karim.

Os pesquisadores também analisaram os dados baseados na frequência que as mulheres no estudo do PRO 2000 informaram que usaram o gel. Entre as que disseram que aplicaram o microbicida candidato na relação sexual mais recente que

tiveram em pelo menos 85% das vezes, houve uma redução geral de 44% no índice de infecção pelo HIV em comparação ao grupo que usou o gel placebo. Entre as mulheres que informaram usar o gel com tal frequência, sem usar regularmente camisinhas, houve uma redução de 78% no índice de infecção pelo HIV em comparação às usuárias do gel placebo.

Quando a apresentação de Karim foi concluída, houve entusiasmo evidente entre os presentes, muitos dos quais procuraram os microfones para parabenizar os pesquisadores pela realização e pelos resultados do estudo. Karim disse entender o motivo de tanta empolgação, considerando os resultados de estudos com dois outros micróbios candidatos. Não constatou-se efeito algum do Carraguard, feito de um derivado de algas, sobre a infecção pelo HIV em um estudo de Fase III de três anos realizado com 3.200 mulheres na África do Sul. E um estudo de Fase III de sulfato de celulose, que recrutou 1.333 mulheres, foi interrompido em dezembro de 2007, depois que os primeiros dados sugeriram que o candidato poderia estar contribuindo para um maior risco de infecção pelo HIV.

“Estamos no fim de uma série de decepções”, disse Karim. “Precisamos de algo que nos dê esperança. Os resultados do estudo HPTN 035 representam esta esperança.” Um estudo de Fase III do PRO 2000, envolvendo 9.000 mulheres, está prestes a ser concluído na África do Sul, Tanzânia, Uganda e Zâmbia, e a expectativa é que os resultados do estudo sejam divulgados ainda neste ano.

Novos dados em animais sobre PrEP

Outro motivo de entusiasmo veio de dois estudos independentes com macacos rhesus, realizados pelos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, que forneceram evidência adicional da eficácia da PrEP. Um estudo comparou o uso intermitente de uma PrEP oral, uma estratégia conhecida como iPrEP, com dosagem diária.

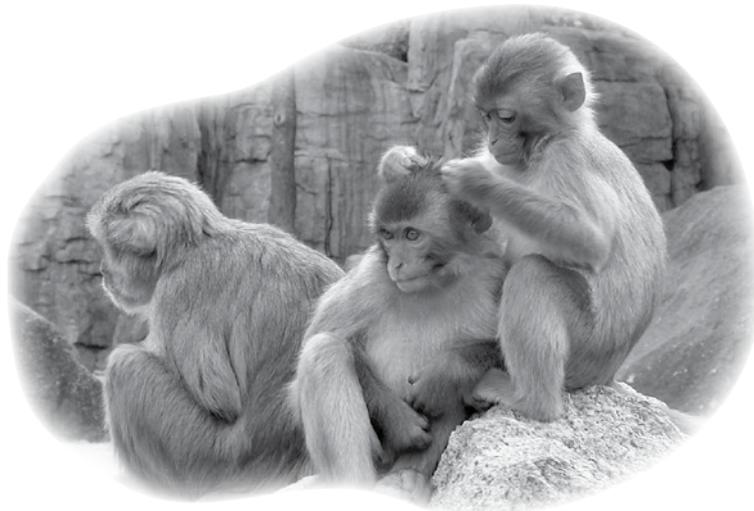
Os pesquisadores administraram doses de Truvada oral — uma combinação de duas drogas antirretrovirais, tenofovir e emtricitabina (FTC) em forma de pílula — equivalentes às humanas em várias ocasiões antes e depois da exposição retal a um vírus híbrido composto do vírus da imunodeficiência símia (SIV)/HIV, conhecido como SHIV. Todos os animais foram expostos ao SHIV semanalmente ao longo de um período de 14 semanas. Foram necessárias, em média, duas exposições para infectar um grupo de 32 animais de controle não tratados. No entanto, três dos seis animais que receberam Truvada duas horas antes e 22 horas depois da exposição ao SHIV continuaram

Um estudo comparou o uso intermitente de uma PrEP oral, uma estratégia conhecida como iPrEP, com dosagem diária.

não infectados e três dos seis macacos que receberam as drogas sete dias antes e duas horas depois da exposição ao SHIV ficaram protegidos contra a infecção.

Os melhores resultados foram observados no grupo que recebeu Truvada 22 horas antes e duas horas depois, ou três dias antes e duas horas depois da exposição ao SHIV. Nestes dois grupos, cinco dos seis animais ficaram completamente protegidos contra a infecção durante todo o período de realização do estudo.

Todos os estudos clínicos de PrEP em andamento estão testando a eficácia de uma dose diária de Truvada ou tenofovir, mas também há interesse em iPrEP devido à preocupação de que o grau de adesão possa vir a ser um grande obstáculo à eficácia desta intervenção. O uso intermitente também diminuiria o custo da administração da PrEP.



Também foram apresentados resultados de outro estudo, que comparou a eficácia de dois géis PrEP de uso tópico. Dois grupos de seis macacas do tipo rabo-de-porco receberam um gel tenofovir ou um gel composto de combinação de tenofovir/FTC. Esses grupos, bem como dois animais que não receberam gel e nove que receberam um gel placebo, foram, em seguida, expostos a SHIV vaginal de baixa dose, duas vezes por semana. Os dois animais que não receberam gel foram infectados e oito dos nove animais que receberam o gel placebo foram infectados, depois de uma média de quatro exposições ao SHIV. No entanto, os dois grupos de seis animais que receberam gel tenofovir ou gel com combinação de tenofovir/FTC ficaram completamente protegidos contra infecção pelo SHIV durante todo o período de 10 semanas de realização do estudo.

Atualmente, existem seis estudos clínicos de PrEP que envolvem quase 21.000 voluntários. Um desses estudos, conhecido como VOICE, que envolve 4.200 mulheres na África, está comparando a segurança e a aceitabilidade de PrEP oral a uma fórmula microbicida de uso tópico. Os primeiros dados sobre a eficácia de PrEP oriundos de estudos clínicos estarão disponíveis em 2010. “É uma época empolgante no campo da prevenção”, disse Sharon Hillier, vice-presidente do departamento de obstetrícia, ginecologia e ciências reprodutivas da Universidade de Pittsburgh.

Pistas de controladores

Em um simpósio intitulado “Learning from Negative Trials” (Aprendendo a partir de ensaios ne-

gativos), Eric Hunter, pesquisador da Universidade Emory, declarou que o estudo STEP — o estudo de Fase IIb da vacina candidata baseada no adenovírus subtipo 5 da Merck realizado recentemente que revelou que a candidata não oferecia proteção contra o HIV — proporcionou uma oportunidade para explorar a base para esta falta de proteção, o que poderia ajudar a nortear a concepção de futuras vacinas candidatas.

Os pesquisadores também estão analisando atentamente não progressores de longo prazo (LTNP) e, mais especificamente, controladores de elite — pessoas que conseguem controlar a infecção pelo HIV, mantendo-a indetectável por testes padrão durante um maior período de tempo sem tratamento com drogas antirretrovirais — para procurar por pistas que possam indicar os tipos de respostas imunitárias que uma vacina candidata deveria induzir. David Heckerman, pesquisador da Microsoft Research, em colaboração com Bruce Walker, diretor do recém-formado Instituto Ragon, e Florencia Pereyra, pesquisadora de Aids de Harvard, analisaram um grupo de LTNP e mapearam as regiões específicas no HIV que foram alvo de suas respostas celulares imunitárias.

Em seguida, eles analisaram um subgrupo de voluntários vacinados do estudo STEP que foram infectados pelo HIV devido à exposição natural ao vírus, apesar de vacinados, para ver se indivíduos com respostas imunitárias dirigidas a essas mesmas regiões do vírus

conseguiram controlar melhor a infecção pelo HIV. Heckerman informou que foi exatamente isso que descobriram. Quando as respostas imunitárias nos voluntários do estudo STEP tinham como alvo uma das seis regiões no vírus identificadas como cruciais por Heckerman, houve correlação com níveis mais baixos de HIV em suas correntes sanguíneas.

Quando as respostas imunitárias nos voluntários do estudo STEP tinham como alvo uma das seis regiões no vírus identificadas como cruciais, houve correlação com níveis mais baixos de HIV em suas correntes sanguíneas.

Isso sugere que essas regiões “alvo” no vírus podem ser importantes para gerar uma resposta imune que consiga controlar a infecção pelo HIV e poderiam ser usadas na concepção de futuras vacinas candidatas contra a Aids.

Diversos outros estudos também foram apresentados sobre as características exclusivas que levam ao controle da infecção pelo HIV. Mark Connors, chefe da Seção de Imunidade Específica ao HIV dos Institutos Nacionais de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA declarou que, em sua opinião, é provável que testes clínicos produzam evidência, no futuro próximo, de que as vacinas candidatas possam induzir respostas de células T semelhantes às observadas nos controladores de elite. ■

ESTUDO *IN VITRO* MOSTRA COMO VACINA PODE TER AUMENTADO O RISCO DE INFECÇÃO PELO HIV

Keith Alcorn, 03 de novembro de 2008 (*aidsmap*)

Cientistas franceses e suíços podem ter descoberto o mecanismo que fez com que participantes do ensaio STEP que tomaram a candidata a vacina preventiva da Merck se infectassem com mais frequência do que os que usaram placebo.

O ensaio STEP foi um dos maiores estudos de vacinas contra o HIV, e havia amplo otimismo sobre suas perspectivas de sucesso, baseado na evidência de respostas imunitárias fortes e positivas à vacina em ensaios anteriores em humanos.

Porém, [N. do T. as vacinações do ensaio] foram suspensas em setembro de 2007 depois que uma análise intermediária mostrou não haver efeito protetor.

Análises subsequentes do ensaio STEP, apresentadas em várias conferências no ano passado, mostraram que entre os que receberam a vacina, aqueles com níveis mais altos pré-existentes de anticorpos para o adenovírus-5 tiveram risco mais alto de infecção pelo HIV quando comparados com os que receberam placebo.

A candidata a vacina da Merck usava um vetor de adenovírus-5 para inserir na célula genes selecionados do HIV.

Os pesquisadores da Merck não puderam explicar porquê a vacina tinha causado nas pessoas com mais anticorpos para o adenovírus-5 se infectassem com maior frequência [N. do T.: este efeito não teve significação estatística]

Giuseppe Pantaleo, da Universidade de Lausanne (Suíça), um dos especialistas em pesquisa de vacinas para HIV, planejou um experimento com colaboradores da Universidade de Montpellier (França) para determinar se os anticorpos para o adenovírus-5 tinham de algum modo tornado os voluntários do ensaio mais vulneráveis à infecção pelo HIV como resultado da exposição à vacina.

Eles concluíram que quando os anticorpos para o adenovírus-5 isolados de humanos e o vetor adenovírus-5 usado na vacina da Merck estavam presentes numa cultura celular, a infecção pelo HIV se espalhava através da cultura celular três vezes mais rápido do que sem eles.

quando os anticorpos para o adenovírus-5 isolados de humanos e o vetor adenovírus-5 usado na vacina da Merck estavam presentes numa cultura celular, a infecção pelo HIV se espalhava através da cultura celular três vezes mais rápido do que sem eles.

Foi observado que os anticorpos para o adenovírus-5 amarravam a vacina Ad5-HIV a receptores na superfície de células imunitárias especializadas, chamadas apresentadoras de antígenos (APCs), facilitando assim a entrada da vacina na célula. Uma vez dentro, componentes da vacina

ativavam estas células, permitindo que as APCs ativassem as células T. Como o HIV prefere infectar células T ativas, o vírus teve mais células para infectar.

Os pesquisadores dizem que futuras vacinas com vetores virais para o HIV precisarão passar por testes pré-clínicos semelhantes para determinar se efeitos imunológicos similares podem ocorrer com esses vetores. Estudos em primatas não humanos sobre a segurança da vacina não detectaram o problema porque os macacos não estão expostos aos adenovírus humanos.

Referências

Perreau, M., Pantaleo, G. & Kremer, E. J. Activation of a dendritic cell-T-cell axis by Ad5 immune complexes creates an improved environment for replication of HIV in T cells. *J Experimental Medicine* (early release) www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem20081786

COMENTÁRIOS

(Publicado online 5 de novembro de 2008 pela revista Nature)

Os resultados, segundo Warner Greene, diretor do Instituto Gladstone de Virologia e Imunologia em San Francisco, que não participou do es-

tudo, sugerem que o HIV-1 “encontra um contexto singularmente rico em células-alvo que favorecem a transmissão eficaz do HIV” em pessoas com exposição prévia ao adenovírus 5.

Mas muitos pesquisadores ainda deverão ser convencidos do que funcionou mal no ensaio original. Todos os experimentos do grupo foram realizados *in vitro* e não foram usadas células ou anticorpos retirados de indivíduos que estiveram realmente envolvidos no ensaio STEP.

“Penso que descreve uma hipótese muito interessante que pode explicar alguns dos dados do STEP,” afirma Larry Corey, líder da Rede de Ensaios de Vacinas para HIV (dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA), que conduziu o ensaio STEP. Mas adverte: “Devemos reconhecer que os dados apresentados são ainda *in vitro* e que mais experimentos devem ser realizados para definir se isto ocorreu entre os vacinados do STEP.”

Além disso, aponta a imunologista Nina Bhardwaj, da Universidade de Nova Iorque, que a relevância para a vida real de um aumento de três vezes nas taxas de infecção não é clara. “Não tenho certeza do que isto possa significar *in vivo*, e me pergunto se isto é realmente uma grande diferença”, afirma.

Jonathan Yewdell, do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA, diz que duvida “que este mecanismo tenha um papel importante nos resultados do ensaio”, porque os eventos que sugere que tornam as células mais vulneráveis ao HIV são provavelmente “muito transitórios para responder pelas infecções que ocorreram semanas depois da vacinação”.

“Estão construindo uma série de hipóteses razoáveis, mas há muitos modos alternativos para que isto ocorra”, expressa Jeffrey Ravetch, da Universidade Rockefeller, em Nova Iorque.

Mas o estudo é uma tentativa valiosa de tentar entender os resultados do ensaio STEP, acredita Ravetch. “É um exercício muito importante”, acrescenta. “Você tem que tentar entender o que foi mal de modo que possa desenhar a próxima [vacina] com esta informação presente.”

OUTRO ESTUDO SOBRE O MESMO ASSUNTO APRESENTADO NA CONFERÊNCIA DE RETROVÍRUS E INFECÇÕES OPORTUNISTAS (CROI) DE 2009, CUJAS CONCLUSÕES VÃO NA DIREÇÃO CONTRÁRIA

(Traduzido e condensado de IAVI Report 13 (1))

Os pesquisadores continuam a analisar dados do ensaio STEP, que mostrou que a candidata a vacina da Merck baseada no subtipo 5 de adenovírus (Ad5), denominada MRKAd5, não tinha efeito sobre a infecção pelo HIV e até pode ter estimulado a suscetibilidade à infecção em alguns subgrupos de voluntários, incluindo aqueles com anticorpos pré-existentes ao Ad5. Uma explicação possível para esta suscetibilidade aumentada é que os indivíduos com níveis mais altos de anticorpos ao Ad5 também teriam maiores níveis de células T específicas para o Ad5, que depois da vacinação, poderiam expandir e ser ativadas, criando mais células alvo para o HIV. Mas um estudo apresentado na CROI joga dúvidas sobre esta hipótese. Usando citometria de fluxo, os pesquisadores

mediram os níveis de células T específicas para o Ad5 de voluntários de um ensaio de Fase I anterior com a MRKAd5 administrando a mesma dosagem do ensaio STEP. Analisaram amostras de 25 voluntários antes da vacinação — alguns dos quais subsequentemente adquiriram o HIV — e acharam uma magnitude similar de células T específicas para o Ad5 entre todos os voluntários do ensaio, independentemente de seus níveis pré-existentes de anticorpos para o Ad5. Depois da vacinação, não houve diferença significativa no nível de células T específicas para o Ad5 entre indivíduos que permaneceram não infectados ou soroconverteram durante o estudo. Isto sugere que as células T específicas para o Ad5 provavelmente não sejam a causa de uma suscetibilidade aumentada para o HIV. Porém, os pesquisadores não puderam eliminar a possibilidade de que a atração das células T específicas para o Ad5 ativadas para as mucosas constituísse um mecanismo de risco aumentado para a infecção pelo HIV.

Todos os voluntários neste ensaio de Fase I que soroconverteram se infectaram depois de uma única vacinação. Porém, os participantes sem imunidade pré-existente ao Ad5 desenvolveram anticorpos e respostas celulares contra o Ad5 depois da primeira vacinação, mas os pesquisadores não observaram uma suscetibilidade aumentada à infecção pelo HIV entre estes voluntários depois de mais vacinações. Isto pode sugerir que é improvável que a imunidade ao Ad5 aumente a suscetibilidade à infecção pelo HIV depois da aplicação de uma vacina baseada no Ad5, afirmou Natalie Hutnick, bióloga da Universidade da Pensilvânia que apresentou este estudo. ■

CONFERÊNCIA DE KEYSTONE

VAX 7 (4), Abril 2009 (IAVI) e P_xWire 2009 (AVAC)

Durante a Conferência Anual de Keystone, focada em ciência básica e pré-clínica, foram apresentados dados de pesquisa de vacinas. Susan Buchbinder, do Depto. de Saúde Pública, apresentou dados do acompanhamento adicional de 15 meses do ensaio STEP no qual ela é pesquisadora co-principal.

Os dados iniciais mostraram [N. do T. em análise post-hoc] que homens não circuncidados com imunidade pré-existente ao adenovírus tipo 5 (Ad5) que receberam a candidata a vacina Merck Ad5 estavam em risco maior de adquirir o HIV do que os que estavam no mesmo grupo e recebiam placebo.

Não houve diferença no risco de infecção entre os que receberam a vacina ou o placebo se fossem circuncidados e Ad5-soronegativos.

Em Keystone, Buchbinder informou dados coletados durante os meses 35 a 49 do ensaio. Houve 48 novas infecções nos voluntários homens neste período: 26 entre os vacinados e 22 entre os que receberam placebo. Numa análise combinada de todos os dados (meses 0 a 49), os homens Ad5-soropositivos, não circuncidados e vacinados ainda tinham maior risco de infecção comparados com os homens do mesmo grupo que receberam placebo. Porém, esta diferença foi de menor risco do que a correspondente ao período inicial (meses 0 a



34) [N. do T. a diferença, contudo, não foi estatisticamente significativa]. Por que sumiria o efeito aparente da vacina quando os dados são associados? Buchbinder observou o risco individual ao longo do tempo, iniciado no recrutamento do estudo e informou que o risco de infecção nos vacinados comparado com o risco dos que receberam placebo parece maior nos primeiros 18 meses do recrutamento e depois diminui. O mecanismo que causaria isto ainda é desconhecido.

Um fato de interesse é que voluntários do ensaio STEP que receberam placebo no lugar da vacina MRKAd5, e com os maiores níveis de imunidade pré-existente ao vetor Ad5, tiveram o menor risco de infecção pelo HIV entre todos os voluntários. Esta observação a levou a propor que talvez algum fator desconhecido tornasse os indivíduos com alta imunidade para o Ad5 menos

suscetíveis à infecção pelo HIV. Mas, baseada em várias análises, Buchbinder afirmou que esta associação não pareceu verdadeira.

Voluntários do ensaio STEP que receberam placebo no lugar da vacina MRKAd5, e com os maiores níveis de imunidade pré-existente ao vetor Ad5, tiveram o menor risco de infecção pelo HIV

Um outro fator de interesse foi se os voluntários que receberam a MRKAd5 tinham um risco aumentado de infecção pelo HIV porque eram infectados pelo vírus da herpes simplex HSV-2, outro vírus sexualmente transmitido. A infecção com o HSV-2 esteve associada com o dobro de risco de infecção pelo HIV entre os participantes do STEP, mas não explicou o risco acrescido de infecção entre os que haviam recebido somente a vacina.

Comentário de AVAC: existe ainda um efeito aparente da vacina em homens não circuncidados, Ad5-soropositivos mas ele declina com o tempo. É importante ressaltar que homens circuncidados, Ad5-soronegativos, continuam sem risco acrescido de infecção pelo HIV associado à vacina.

O esquema combinado de vacinas iniciado por uma candidata de DNA viral parece não funcionar

Dan Barouch, do Centro Médico Beth Israel informou os resultados de um estudo com macacos rhesus testando a combinação de uma vacina candidata de DNA seguida de uma aplicação de vacina candidata baseada em vetor de adenovírus.

A candidata a vacina de adenovírus, denominada de Ad5HVR48, é quase toda composta de Ad5, exceto que uma de suas proteínas foi substituída pela proteína correspondente de outro tipo de adenovírus, o Ad48, menos prevalente no mundo do que o Ad5.

O estudo envolveu 30 macacos rhesus, divididos em cinco grupos de seis macacos, cada um recebendo um esquema diferente de vacinação. Todos os animais foram injetados com uma alta dose de vírus da imunodeficiência dos símios (SIV), o equivalente do HIV em macacos. Imediatamente depois da exposição ao SIV, as respostas de células T foram muito maiores nos animais

Os animais que receberam só a vacina Ad5HVR48 tiveram em média cargas virais muito inferiores no sangue do que os que receberam a combinação.

que receberam a combinação DNA seguida de Ad5HVR48 comparadas com os que receberam só a vacina Ad5HVR48. Mas Barouch surpreendeu-se ao encontrar resultado final diferente. Os animais que receberam só a vacina Ad5HVR48 tiveram em média cargas virais muito inferiores no sangue do que os que receberam a combinação.

Depois de 500 dias, quatro dos 12 animais que receberam a combinação DNA e Ad5HVR48 estavam vivos, comparados com 10 dos 12 que receberam só Ad5HVR48 e um dos seis que receberam placebo.

O esquema testado por Barouch é semelhante à combinação DNA/Ad5 desenvolvida no Centro



de Pesquisa em Vacinas (VRC) planejado para ser testado em 1.200 pessoas em Fase II, chamado HVTN 505. Este ensaio, uma versão menor do que o ensaio de prova de conceito de Fase IIb chamado PAVE 100, está sendo analisado atualmente pela FDA. Outro estudo, apresentado por Diane Bolton, do Centro de Pesquisa em Vacinas do NIH dos EUA, observou os efeitos da administração da combinação de vacina de DNA seguida da vacina de Ad5 versus vacina de Ad5 isoladamente em macacos rhesus. No estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados dos dois grupos de animais, apesar de haver uma tendência de melhores resultados para os vacinados com a combinação. Scott Hammer, pesquisador principal do ensaio, salientou que estes resultados não podiam ser extrapolados diretamente ao esquema do VRC. Há várias diferenças entre as candidatas a vacina, e outros estudos em macacos com o esquema do VRC forneceram resultados diferentes do que este realizado por Barouch e colegas.

Comentário de AVAC: para os ativistas pouco familiares com a complexidade dos dados em animais, a lição é que há estudos relevantes para o ensaio HVTN 505 que sugerem que o esquema pode ser benéfico e pelo menos um, o de Barouch, que sugere que pode não ser o melhor esquema para um ensaio. ■

ENSAIO DE FASE I PARA VACINA CONTRA O HIV COMEÇA NA ÍNDIA

O ensaio testará uma combinação de duas candidatas a vacina num esquema primário mais reforço Nova Delhí, 05 de fevereiro de 2009.



Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR) anunciou planos para iniciar um ensaio clínico de Fase I para testar uma combinação de duas candidatas a vacina de AIDS: ADVAX e TBC-M4 num esquema primário mais reforço. O ensaio será conduzido em duas instituições do ICMR: o Instituto Nacional de Pesquisa em AIDS (NARI) em Pune, Maharashtra, e no Centro de Pesquisa em Tuberculose (TRC) em Chennai, Tamil Nadu.

Um Memorando de Entendimento entre o governo da Índia — através do ICMR e a Organização Nacional para o Controle da Aids (NACO) — e a organização sem fins lucrativos IAVI regerá o ensaio.

A decisão de iniciar o estudo segue os resultados promissores do ensaio de Fase I da candidata TBC-M4 recentemente anunciados por ICMR, NACO e IAVI.

Estudos prévios de Fase I com vacinas candidatas diferentes baseadas em DNA e MVA num esquema de primário mais reforço mostraram que esta combinação era segura, bem tolerada e capaz de gerar respostas imunitárias melhores do que as geradas por cada vacina isoladamente. Em estudos de vacinas DNA + MVA em primatas não humanos usando o vírus SIV, os animais imunizados controlaram a replicação do SIV,

fornecendo um teste de conceito pré-clínico importante para esta estratégia.

A IAVI, em colaboração com dois hospitais de Londres, iniciou um ensaio de Fase I para testar uma combinação primário mais reforço de ADVAX e TBC-M4 (ver a seguir). Os ensaios em Londres e na Índia são separados e usarão diferentes modos de administração da ADVAX, diferentes dosagens e esquemas de vacinação. Coletivamente, os resultados dos ensaios destes dois países auxiliarão a determinar se é possível seguir adiante com estas candidatas num esquema combinado.

Entretanto, IAVI está trabalhando sobre a candidata baseada em MVA para que esteja pronta para manufatura em grande escala se os resultados dos ensaios sugerirem a importância de continuar a testagem.

O ensaio já tem todas as aprovações dos Comitês de Ética e Científicos de NARI e TRC, Comitê de Engenharia Genética, Controlador Geral de Medicamentos da Índia (DCGI) e o Comitê do Ministério da Saúde.

“A Aids é uma calamidade global que não está indo embora”, afirmou o Dr. Seth Berkley, Presidente da IAVI. “Hoje há 33 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV e 7.500 são infectados a cada dia. É vital ter soluções tanto de curto prazo como de longo prazo para este problema. De-

vemos levar tratamentos para os que estão infectados. Ao mesmo tempo, devemos encontrar melhores formas de prevenção da infecção. Uma vacina oferece a melhor esperança não só na redução do problema da Aids mas também para eliminá-lo.”

As candidatas a vacina

A candidata TBC-M4 está baseada num vetor construído sobre o Vírus da Vaccinia Ankara Modificado (MVA). MVA é uma forma enfraquecida da vacina que foi usada para vencer a varíola. A TBC-M4 foi produzida por uma empresa de biotecnologia dos EUA em colaboração com o Dr. Sekhar Chakrabarty, do Instituto Nacional do Cólera e Doenças Entéricas de Kolkata, Índia. A TBC-M4 visa o subtipo C do HIV-1, o mais predominante na Índia, e contém cópias sintéticas de seis genes do HIV: **env, gag, transcriptase reversa, rev, tat e nef**.

A candidata ADVAX é uma vacina de DNA que contém cópias sintéticas de cinco genes do HIV-1 subtipo C: **env, gag, pol, nef e tat**. Foi produzida pelo Centro de Pesquisa Aaron Diamond, de Nova Iorque, através de uma colaboração com a Universidade Rockefeller e a IAVI.

As duas candidatas só contêm cópias sintéticas de parte do material genético do HIV e portanto não podem causar a infecção pelo HIV.

Sobre o ensaio

O ensaio é de Fase I randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 32 voluntários, com 16 em cada ensaio clínico em NARI (Pune) e TRC (Chennai). Os voluntários serão divididos em dois grupos. O Grupo A receberá duas doses de ADVAX (ou placebo) seguidas de duas doses de TBC-M4 (ou placebo) nos meses 0, 1, 3 e 6, respectivamente. Os voluntários do Grupo B receberão três doses de TBC-M4 (ou placebo) nos meses 0, 1, 3 e 6, respectivamente. A duração total do estudo por voluntário é estimada em aproximadamente 18 meses.

HOSPITAL DE LONDRES TESTA NOVA CANDIDATA A VACINA PARA O HIV

*Gus Cairns, 28 de novembro
de 2008 (aidsmap)*

O Hospital de Chelsea e Westminster, em Londres, associou-se com a IAVI para testar uma candidata a vacina contra o HIV.

Eles estão procurando 32 homens e mulheres HIV-negativos em bom estado de saúde em baixo risco de infecção pelo HIV para participar do ensaio.

Ao mesmo tempo na Índia será realizado outro ensaio, usando a mesma vacina com uma dosagem diferente e modificada de modo a agir contra o tipo de HIV mais comum no país.

A vacina busca estimular as células CD8 que eliminam as células infectadas pelo HIV. Isto significa que uma vacina de sucesso não seria para a prevenção completa da infecção pelo

HIV mas capacitaria o sistema imunitário para controlar o vírus, reduzindo a replicação viral e a carga viral e possivelmente retardar ou prevenir o desenvolvimento de Aids.

Este é o mesmo modo de ação da MrkAd5, a candidata a vacina da Merck que fracassou no ensaio STEP, cujas vacinações foram suspensas no final de 2007 quando encontrou-se que era ineficaz – no melhor dos casos – e que talvez tornasse os vacinados mais vulneráveis à infecção pelo HIV.

Porém os ensaios da nova vacina, denominada TBC-M4, diferem do ensaio STEP em dois modos.

Em primeiro lugar, a vacina usa um vírus inativado diferente como “vetor”. Ele é o vírus MVA (Vírus da Vaccinia Modificado cepa Ankara, ver glossário), um parente inativado do vírus da varíola. Ele tem a vantagem de os voluntários do ensaio não apresentarem imunidade pré-existente para o vetor. A vacina MrkAd5 usada no STEP usou um vírus comum de influenza (gripe) como vetor. É possível que a imunidade a este vírus pré-existente em muitos voluntários seja a responsável pela falta de eficácia e até pelo eventual risco aumentado de infecção.

Segundo, o novo ensaio usa o método de primário mais reforço. Neste tipo de vacina, genes selecionados do HIV são injetados inicialmente como DNA “nu” sem vetor viral algum. A ideia é que isto estimularia o corpo a montar uma resposta imunitária mais forte quando a vacina construída com o vetor for injetada mais tarde. A vacina de DNA é chamada ADVAX e tem a vantagem de ser de manufatura relativamente barata. Não há risco de a vacina de

DNA “nu” se recombinar para formar um vírus que cause doença.

A vacina TBC-M4 já completou um ensaio em Chennai, Índia. Neste caso, a vacina, que não utilizava a ADVAX, produziu uma resposta imunitária descrita como ‘modesta’ pelos pesquisadores. Porém, ela produziu uma resposta imunitária na maior proporção de pacientes observada até o momento - 82% dos 16 voluntários que receberam a dose baixa e 100% dos 16 que receberam a dose alta. Espera-se que o desenho primário mais reforço fortaleça esta resposta.

A resposta imunitária também será medida de um modo diferente. Parte do problema com ensaios prévios de vacinas é que enquanto os testes indicam que em muitos casos elas produziram uma resposta imunitária significativa, em termos de ativação de células, não temos idéia sobre qual tipo de resposta imunitária realmente suprime a replicação do HIV e a carga viral. O novo ensaio desta vacina usará as análises tradicionais como também uma análise que mede a real atividade antiviral.

A Dra. Jill Gilmour, Diretora de Pesquisa Clínica da IAVI, afirmou que “as análises laboratoriais usadas atualmente para ensaios de vacinas contra o HIV [podem não ser] um preditor preciso acerca da capacidade da vacina de prevenir ou controlar a infecção pelo HIV. Esta análise permitirá aos pesquisadores a seleção das candidatas mais promissoras para ensaios de eficácia de grande escala”.

O ensaio é um pequeno estudo de Fase I que pretende guiar os cientistas para melhorar as candidatas a vacina.

Outro estudo com vacinas baseadas em DNA e MVA

Um ensaio de Fase IIa nas Américas do Norte e do Sul testará um esquema diferente com candidatas de DNA e MVA. Este ensaio examinará a segurança e imunogenicidade de duas candidatas desenvolvidas pela empresa GeoVax (EUA). Em janeiro de 2009 foi iniciado o recrutamento de voluntários em 13 centros dos EUA e Peru. O ensaio, chamado HVTN 205 terá 225 voluntários e é conduzido pelos Institutos Nacionais de Saúde e a Rede de Pesquisa em Vacina para o HIV (HVTN), ambos dos EUA.

Os voluntários do estudo HVTN 205 serão distribuídos para receber duas doses de uma candidata a vacina que utilizará os genes **gag, pol, env, tat, rev, e vpu** do subtipo B, seguidas de duas doses de uma candidata baseada no MVA com as proteínas **gag, pol, e env** do subtipo B.

Harriet Robinson, vice-presidente de pesquisa e desenvolvimento de GeoVax, afirmou que as candidatas mostraram “controle fabuloso” contra o vírus SHIV, um híbrido do HIV e do SIV (vírus da imunodeficiência dos símios), em estudos pré-clínicos em primatas não humanos. As candidatas não foram tão bem contra um desafio com o vírus SIV mas ainda assim mostraram uma redução de 10 vezes da carga viral depois de seis meses comparados com animais de controle, não vacinados, acrescentou Robinson.

Dados clínicos de vacina de proteínas

Durante a Conferência de Retrovírus e Doenças Oportunistas, houve apresentação de dados de um estudo de escalamento de doses de Fase I/II da

candidata F4/AS01 desenvolvida pela Glaxo Smith Kline (GSK) que consiste numa proteína de fusão recombinante (F4) relacionada com quatro antígenos do subtipo B do HIV: **nef**, o da transcriptase reversa do **pol** e p17 e p24 do **gag**. A candidata a vacina foi administrada junto com o adjuvante AS01 da mesma companhia a 180 voluntários em três doses diferentes (10 µg, 30 µg, 90 µg). Marguerite Koutsoukos, chefe do programa de vacinas para HIV da GSK informou que todos os voluntários que receberam duas doses intramusculares da candidata na menor dosagem (10 µg) desenvolveram respostas de CD4 para pelo menos três antígenos na vacina e 80% tiveram reações para os quatro. “Foi mantida uma resposta substancial de CD4 durante todo o estudo”, afirmou Koutsoukos. Os voluntários que receberam a vacina F4 sem o adjuvante desenvolveram respostas muito baixas de células CD4 e não foi observada resposta alguma de CD8 em voluntário algum. A GSK está avaliando a candidata em ensaios de Fase I em pessoas com HIV para explorar seu potencial terapêutico. Ainda que a candidata somente induza a respostas de células CD4 e não de CD8, a companhia está considerando a possibilidade de testar a candidata num “esquema mais complexo, incluindo outras estratégias” para a finalidade preventiva.

ESTUDO DE FASE I

por Regina McEnery
(IAVI Report)

A IAVI está planejando começar a recrutar voluntários em um estudo de Fase I de sua vacina candidata baseada

no adenovírus subtipo 35 (Ad35). O estudo recrutará 42 voluntários no Centro Médico da Universidade de Rochester, selecionados aleatoriamente para receber duas injeções intramusculares da vacina candidata baseada no Ad35 ou placebo em três doses diferentes. Os clínicos administrarão primeiro a dose menor e examinarão os dados de segurança antes de prosseguir para a próxima dose mais elevada.

O Ad35 é um subtipo ou cepa do vírus do resfriado comum que os pesquisadores estão usando como vetor de vacina nesta candidata para transportar fragmentos não nocivos do HIV subtipo A, que é a cepa predominante em circulação no leste da África. A prevalência do Ad35 que circula naturalmente é muito menor em âmbito mundial do que a prevalência do adenovírus subtipo 5, que foi o vírus usado como vetor na vacina candidata contra a Aids da Merck que foi testada no estudo STEP. Ao usar o Ad35, pode ser possível contornar as questões que envolvem a imunidade preexistente ao vetor viral

CIENTISTAS USAM VÍRUS DA VARÍOLA PARA CRIAR VACINA CONTRA A AIDS

Barbara Navaza

Responsável pela morte de milhões de pessoas durante séculos, a varíola se converteu num aliado para lutar contra a nova pandemia da humanidade: a Aids. Pesquisadores espanhóis empregam pela primeira vez o vírus da varíola para criar uma vacina contra o HIV.

O vírus da varíola, numa versão atenuada, foi usado como veículo transportador de quatro proteínas do HIV. O médico Juan Carlos López Bernaldo, supervisor do teste clínico no Hospital Gregório Marañón, de Madri, afirma que até agora “se empregavam proteínas sintéticas e outros tipos de vírus que não conseguiam estimular suficientemente o sistema imune”.

Seu grupo, porém, evita falar que se trata de uma vacina que protege por completo da infecção. De acordo com López Bernaldo, “em pesquisas anteriores já se pôde ver que a ideia de criar uma vacina totalmente protetora não funciona”.

“O que queremos conseguir agora é uma vacina que provoque uma resposta imunológica para que, no caso de infecção pelo HIV, o desenvolvimento da doença possa ser evitado.”

A vacina foi primeiro testada em camundongos e macacos. Foi comprovado que era segura e que conseguia induzir respostas imunes contra o SIV, o vírus da imunodeficiência dos símios, “irmão” do vírus da Aids.

Ela agora está na chamada fase 1 dos testes em humanos. Já foi ministrada a 18 pessoas, e a meta dos pesquisadores é chegar a 30 voluntários neste mês.

O estudo durará um ano, e seu objetivo principal é avaliar se a vacina consegue estimular o sistema de defesa dos voluntários. Esta primeira fase também servirá para avaliar a segurança da nova imunização em humanos – algo de que os pesquisadores não duvidam, pois já existe uma longa experiência da vacinação contra a varíola, que usava o mesmo vírus.

Os primeiros a se oferecerem para testar a vacina foram principalmente

peças jovens, com conhecimentos sobre o HIV, muitas delas com familiares ou amigos infectados.

López Bernaldo explicou à Folha que “as pessoas com parceiros com HIV não podem ser voluntárias nesta fase porque procuramos pessoas com baixo risco de infecção”.

Os primeiros resultados deverão aparecer em maio de 2010. Se forem favoráveis, a pesquisa avançará até a fase 2, com centenas de pessoas. A duração desta fase é de no mínimo três anos. Os voluntários desta fase devem estar sob risco de infecção.

A vacina experimental, denominada MVA-B, foi desenvolvida por Mariano Esteban, pesquisador do Conselho Superior de Pesquisas Científicas (CSIC), órgão espanhol que tem a patente. ■

Fonte: Folha de S.Paulo, 29 de abril de 2009.

VACINA TERAPÊUTICA PARA O HIV LEVA A CARGA VIRAL MAIS ALTA

Gus Cairns, 10 de julho de 2008 (*aidsmap*)

Um estudo publicado na revista *AIDS* informa que uma vacina terapêutica administrada a pessoas vivendo com HIV aumentou a carga viral e reduziu o tempo sem tratamento – o oposto do que se desejava. Maiores doses da vacina – ALVAC 1452 – produziram efeitos piores.

Estes resultados são especialmente desapontadores e surpreendentes desde que estudos com

uma vacina terapêutica similar, às vezes combinada com o reforço imunitário interleucina-2, tiveram o efeito oposto. Num estudo dirigido pelo pioneiro francês Yves Levy, por exemplo, a carga viral em sujeitos que receberam a vacina similar ALVAC 1433 ficou dez vezes menor do que em sujeitos que receberam placebo, e o tempo fora de tratamento antirretroviral (ART) aumentou em 40%.

Os autores deste estudo dizem que seus resultados podem ser devidos ao azar. Uma análise *post-hoc*, por exemplo, achou uma maior proporção de “progressores lentos” no grupo sob placebo e de “progressores rápidos” no grupo vacinado. Mas outras análises iniciais sugerem que no lugar de estimular muitas células CD8 anti-HIV, que poderiam eliminar células infectadas pelo HIV, a vacina estimulou prin-

principalmente a formação de células CD4 específicas para o HIV – o que somente serviria como alvo para mais replicação do HIV.

Quaisquer que sejam as razões para este resultado, em termos de significação, os autores compararam-no com o fracasso da candidata a vacina preventiva da Merck baseada no vetor ad5 no estudo STEP. Mais ainda, a ALVAC 1452 usou um vetor diferente – um vírus inativo com proteínas do HIV – daquele utilizado pela Merck, o que significa que o fracasso dela pode não ser devido ao vetor.

A vacina ALVAC 1452 consiste de cinco peças da proteína do HIV tirada da gp41, p55, protease, transcriptase reversa e componentes do **nef** do HIV, dentro de um vírus canarypox (vírus da varíola dos canários) que não causa doença.

No estudo, 22 pacientes com contagens de CD4 superiores a 350 células/mm³ receberam quatro doses de ALVAC 1452 nas semanas zero, quatro, oito e 20. Outros 22 indivíduos receberam três doses nas semanas quatro, oito e 20. E mais 22 pacientes adicionais receberam placebo – 11 receberam quatro doses, e 11 receberam três doses.

Quatro semanas depois da última dose da vacina, 56 dos 66 pacientes suspenderam a terapia antirretroviral (os outros dez optaram por permanecer na terapia). O tratamento para HIV era retomado se a contagem de CD4 do paciente ficasse inferior a 250 células/mm³ ou 50% abaixo do valor inicial, ou se a carga viral ficasse superior a 50.000 cópias/ml. Os sujeitos foram acompanhados até a semana 96 na

O tratamento para HIV era retomado se a contagem de CD4 do paciente ficasse inferior a 250 células/mm³ ou 50% abaixo do valor inicial, ou se a carga viral ficasse superior a 50.000 cópias/ml.

qual 90% dos que receberam quatro vacinações estavam de novo em terapia antirretroviral, como também 71% dos que receberam três doses. Isto comparando com 59% dos que receberam placebo.

A vacina produziu uma resposta imunitária significativa ao HIV nas duas dosagens. Isto envolveu um aumento de 40% nos linfócitos T com respostas imunitárias anti-HIV nos pacientes que receberam quatro doses da vacina, e um aumento de 32% de HIV nos pacientes que receberam três doses. Não houve aumento de linfócitos T com respostas imunitárias anti-HIV nos pacientes que receberam placebo.

Os pacientes estiveram bem distribuídos em termos de idade, sexo, tempo desde o diagnóstico do HIV e menor contagem de CD4 na vida (também chamado de nadir do CD4). Na análise multivariada final, os únicos dois fatores associados com o reinício da terapia ART foram o nadir do CD4 (60% de chance maior de ter que reiniciar com um nadir inferior à média, $p=0.002$) e ser vacinado. Ter recebido três doses de vacina aumentou a probabilidade de retomada do antirretroviral em 2,7 vezes e quatro doses aumentou em mais de quatro vezes ($p=0.013$).

Mas os resultados do estudo podem ter sido influenciados por uma diferença importante nas características dos pacientes no início. A última carga viral realizada antes que os pacientes iniciassem a terapia para o HIV foi de 125.000 cópias/ml entre os que receberam quatro doses da vacina e de 63.000 cópias/ml entre os que receberam três, comparados com 40.000 nos que receberam placebo. Os pesquisadores também concluíram que três pacientes que recebiam placebo tinham as variantes B27 ou B57 de HLA nos seus genes, que conferem progressão mais lenta para a Aids, e oito dos que receberam a vacina tinham a variante B35 de HLA, associada com progressão mais lenta.

Porém, os pesquisadores concluem que a resposta imunitária para a vacina foi pelo menos parcialmente responsável pela maior produção viral – e estarão muito interessados em saber o por quê.

Referências

Autran B. et al. Greater viral rebound and reduced time to resume antiretroviral therapy after therapeutic vaccination with ALVAC-HIV vaccine (vCP1452). *AIDS* 22(11):1313-1322. 2008.

Levy Y. et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals: long-term follow-up of the ANRS 093 trial. Twelfth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. abstract 133LB, 2005. ■

Adjuvante: substância incluída numa formulação de vacina para melhorar ou modificar suas propriedades imuno estimulantes.

Anticorpo (também chamado **imunoglobulina**): proteína produzida pelo organismo contra infecções no sangue ou nos fluidos do corpo. O objetivo é reconhecer, neutralizar, e ajudar a destruir microorganismos patogênicos (por exemplo, bactérias, vírus) ou toxinas. Os anticorpos são produzidos e secretados pelos linfócitos B como resposta ao estímulo por antígenos. Em geral, cada anticorpo se liga a um antígeno específico que estimulou sua produção e isso provoca sua eliminação ou prepara os antígenos para a ingestão e eliminação por células.

Anticorpo de ligação: um anticorpo que se liga a uma parte do microorganismo patógeno, como o HIV. Os anticorpos de ligação podem ou não levar à eliminação do patógeno.

Anticorpo facilitador: um tipo de anticorpo que pode aumentar a habilidade de um patógeno de infectar células e produzir doença. Ainda não se sabe se os anticorpos facilitadores têm qualquer efeito no curso da infecção pelo HIV. Os anticorpos facilitadores podem ser pensados como o oposto dos anticorpos neutralizantes.

Anticorpo neutralizante: anticorpo que impede o vírus de infectar uma célula, normalmente bloqueando os pontos de entrada viral (receptores) no vírus.

Antígeno: qualquer substância reconhecida por um componente do sistema imunitário (por exemplo, anticorpos, células). Os antígenos são com frequência agentes como bactérias ou vírus invasores.

Cepa: um tipo ou variedade de vírus. No caso do HIV, elas são muito heterogêneas, sem que duas sejam exatamente iguais. Quando o HIV é isolado de um indivíduo e estudado em laboratório, ele é frequentemente “batizado” com seu próprio nome identificador ou nome da cepa (i.e., MN, LAI).

Cerne: a cápsula protéica que rodeia o DNA ou RNA do vírus. No HIV, a precursora da proteína do cerne (chamada p55) é quebrada nas moléculas menores p24, p17, p7, e p6. O cerne do HIV é composto fundamentalmente de p24.

Coorte: grupo de indivíduos que partilham uma ou mais características num estudo de pesquisa e que são acompanhados no tempo. Por exemplo, um ensaio de vacinas pode incluir duas coortes: um grupo de alto risco e outro de baixo risco.

Correlatos de imunidade (também chamados **correlatos de proteção**): as respostas imunitárias específicas correlacionadas com a proteção de uma certa infecção. Os correlatos de imunidade necessários para o HIV são desconhecidos.

CTL (linfócitos T citotóxicos): também chamadas de **células T matadoras**: células imunitárias que destroem células do hospedeiro infectadas por vírus, fungos, ou certas bactérias, em contraste com

os linfócitos B cujo alvo são geralmente os vírus livres flutuantes no sangue. As CTLs carregam o marcador de superfície CD8+ e pensa-se que representam um papel importante na imunidade para o HIV, mas isso ainda não está provado.

Desafio: em experimentos com vacinas, a exposição proposital ao agente infeccioso de um animal imunizado contra o agente. Os experimentos de desafio nunca deveriam ser realizados na pesquisa em seres humanos. Na pesquisa para vacinas anti-HIV, eles nunca foram realizados em seres humanos.

env: um gene do HIV que codifica a **gp160**, molécula precursora que se divide nas proteínas do envelope **gp120** e **gp 41**. (Ver **glicoproteína**)

Envelope, envoltório: superfície externa de um vírus. Nem todos os vírus têm um envelope.

Enzima: proteína que acelera a taxa de uma reação química específica recuperando-se inalterada no fim da reação. As enzimas geralmente são nomeadas somando o sufixo “ase” ao nome da substância sobre a qual a enzima age (por exemplo, protease é uma enzima que age em proteínas).

Epitopo: um local específico de um antígeno onde os anticorpos se ligam. Sua presença estimula as respostas imunitárias específicas, como a produção de anticorpos ou a ativação de células imunitárias.

Evento adverso: num ensaio clínico é um efeito indesejado detectado em algum participante. O termo se aplica tanto se o efeito pode quanto se não pode ser atribuído ao estudo.

Fowlpox: membro da família dos poxvírus (que inclui os vírus da varíola humana e da varíola bovina [vacínia]). O fowlpox, como também o canarypox são membros da subfamília “avipox”, que infecta diferentes espécies de aves. O fowlpox infecta os frangos. A replicação dos avipox é deficiente em células de mamíferos, o que torna os vetores seguros (embora talvez não muito efetivos) para vacinas contra o HIV.

Gag: um gene do HIV que codifica a p55. A p55 é a precursora das proteínas p17, p24, p7 e p6 do HIV que formam seu cerne, a cápsula interna de proteínas que abriga o RNA viral.

Genes regulatórios: genes do HIV (**nef, rev, tat, vpr**) que produzem proteínas que não são necessárias à replicação viral, mas ajudam a regular a nas células infectadas.

Genoma: o material genético completo (DNA ou RNA) presente numa célula ou vírus individual.

Genoma do HIV: é composto pelos genes **gag, pol, env, tat, rev, vif, vpr, vpu** e **nef** (ver *Boletim* nº 5, página 30).

gp41 (glicoproteína 41): uma proteína no envelope do HIV. A gp41 tem um papel chave na entrada do HIV na célula T CD4+, facilitando a fusão das membranas do vírus e da célula.

gp120 (glicoproteína 120): glicoproteína do envelope do HIV. Ela se liga à molécula CD4+ da célula T auxiliar durante a infecção. Foi estudada como vacina experimental contra o HIV porque o envelope é a primeira parte do vírus “vista” pelos anticorpos neutralizantes.

Heteróloga (cepa): (o oposto de homóloga) diferente em aparência, estrutura e usualmente em função. Para o caso de vacinas para o HIV, refere-se a uma cepa de vírus diferente daquela utilizada para produzir a vacina. Por exemplo, pode ser realizado um exame para ver se os anticorpos de uma vacina produzida a partir de uma cepa MN neutralizam uma cepa heteróloga (por exemplo, a cepa LAI).

HLA: é a designação genética para o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) humano. Tem um papel importante na imunidade celular. Mediante esse mecanismo, o organismo reconhece e elimina os corpos estranhos a ele. A função das moléculas MHC é exibir na superfície celular fragmentos derivados do patógeno situado no interior da célula. Assim, esses são reconhecidos pelos linfócitos T apropriados, o que quase sempre leva à eliminação do microorganismo.

Homóloga (cepa): (o oposto de heteróloga) similar em aparência, estrutura e usualmente em função. Para o caso de vacinas para o HIV, refere-se à cepa de vírus a partir da qual é produzida a vacina. Por exemplo, pode ser realizado um exame para ver se os anticorpos de uma vacina produzida a partir de uma cepa MN neutralizam a cepa homóloga (nesse caso, a cepa MN).

Hospedeiro: planta ou animal que hospeda ou abriga um outro organismo.

Imunidade: resistência natural ou adquirida a uma doença, fornecida pelo sistema imunitário. A imunidade pode ser parcial ou completa, específica ou inespecífica, de longa duração ou temporária.

Imunidade de mucosa: resistência à infecção via membranas mucosas do corpo. Ela depende de células imunitárias e anticorpos presentes nos tratos reprodutivos e gastrointestinais e outras superfícies de corpo úmidas expostas ao mundo externo (a rota mais frequente de infecção pelo HIV).

Imunidade esterilizante: uma resposta imunitária que previne completamente o estabelecimento de qualquer infecção detectável.

Imunidade humoral: é a imunidade que resulta da atividade dos anticorpos.

Imunidade mediada por células (também chamada **imunidade celular**): a parte do sistema imunitário cujo alvo são as células do hospedeiro que estão infectadas por microorganismos como vírus, fungos ou algumas bactérias. É coordenada pelas células T auxiliares e pelas CTLs.

Imunização: o processo de induzir imunidade. Pode ser realizado administrando um antígeno (vacina) para permitir ao sistema imunitário prevenir a infecção ou doença quando ele entrar em contato com o agente infeccioso. Nesse caso, chama-se ativa. Pode ser realizado administrando diretamente anticorpos (soro) para combater a infecção. Nesse caso, chama-se passiva.

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

Imunogenicidade: a extensão da resposta imunitária estimulada por um imunógeno ou vacina.

Imunoglobulina: um termo geral para anticorpos que reconhecem organismos invasores, levando à sua destruição. Há cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgD e IgE.

Infecção inesperada (*break-through*): uma infecção que a vacina deveria prevenir, mas que ainda assim ocorreu num voluntário durante um ensaio clínico.

In vitro: (literalmente “no vidro”) num ambiente de laboratório fora de organismos vivos (por exemplo, um tubo para teste ou prato de cultura), usado para estudar doenças e processos biológicos.

In vivo: teste dentro de um organismo vivo. Por exemplo, estudos em humanos ou animais.

Isolado: uma cepa particular de HIV-1 de uma pessoa (isolado primário) ou cultivada em laboratório (isolado de laboratório).

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

Linfócito: célula branca do sangue (com funções diferentes), responsável pelas respostas imunitárias. Há dois tipos principais: células B (responsáveis pela produção de anticorpos) e células T (que orquestram todos os aspectos da resposta imunitária e realizam funções especializadas como destruir células infectadas por patógenos). São produzidas na medula óssea e no timo, respectivamente.

Linfócito B (célula B): células brancas do sangue do sistema imunitário, derivadas da medula óssea e baço. As células B se desenvolvem em células do plasma que produzem anticorpos.

Linfócito T CD4+ (também chamado **célula T auxiliar**): célula imunitária que carrega um marcador CD4 na superfície. Os linfócitos T CD4+ são o alvo primário do HIV. Eles ajudam a orquestrar tanto a resposta de anticorpos como a de células T citotóxicas.

Linfócito T CD8+: célula imunitária que carrega o “conjunto de diferenciação B” marcador (CD8). As células T CD8 podem ser citotóxicas (matadoras) ou supressoras.

MHC (complexo de histocompatibilidade principal): agrupamento de genes que controla certos aspectos da resposta imunitária. A função das moléculas MHC é a de exibir na superfície celular fragmentos derivados do patógeno no interior da célula. Assim, estes são reconhecidos pelos linfócitos T apropriados, o que quase sempre leva à eliminação do microorganismo. Mediante este mecanismo, o organismo elimina os corpos estranhos a ele.

MN: uma cepa de HIV-1 que pertence ao subtipo B, prevalente na América do Norte e na Europa. A MN foi extensamente usada no desenvolvimento de vacinas.

Nef: um gene presente no SIV e no HIV que não é necessário para a replicação viral, mas serve para sua regulação. Vacinas feitas de SIV vivo mas sem nef (nef deletadas) foram estudadas em macacos.

Peptídeo: uma molécula composta de dois ou mais aminoácidos unidos. As proteínas são compostas por peptídeos.

Prevalência: a proporção de pessoas com uma doença ou condição particular numa população específica e num determinado momento.

Primária mais reforço: combinação de vacinas administradas em sequência temporal. Uma combinação de primária e reforço pode induzir tipos diferentes de respostas imunitárias e/ou aumentar as respostas além daquelas observadas com um único tipo de vacina.

Receptor: molécula na superfície da célula que serve como um local de reconhecimento ou de ligação para um antígeno específico, anticorpo, enzima ou outra molécula.

Recombinante: vírus cujo genoma deriva-se da combinação dos genomas de duas ou mais cepas virais diferentes. Em regiões do mundo onde circulam diferentes subtipos do HIV, é frequente haver uma variedade de cepas recombinantes. Alguns recombinantes (chamados “Formas Recombinantes Circulantes” ou CRF) parecem ter alguma vantagem seletiva e são os mais observados da epidemia em algumas regiões. O vírus mais frequente na Tailândia é um recombinante que tem o gene do envelope do subtipo E, e o gene **gag** do subtipo A. Na África Ocidental o CRF mais comum é o AVG. No Brasil, circula um recombinante B/F.

Reforço: vacina ou vacinas aplicada subsequentemente à vacina administrada em primeiro lugar (primária), para aumentar a resposta imunitária. Um reforço pode ou não ser a mesma vacina administrada em primeiro lugar.

Resposta imunitária: reação do corpo a antígenos externos que pode neutralizar ou eliminar os antígenos e fornecer imunidade.

Retrovírus: nome comum ao HIV e outros vírus cujo material genético é carregado na forma de RNA no lugar de DNA. Esses vírus também têm a enzima transcriptase reversa que transcreve RNA em DNA. Esse processo é o oposto do que normalmente acontece em animais e plantas onde o DNA é transformado em RNA, de onde o “retro” do prefixo.

SF: nome de uma cepa do vírus HIV.

SHIV: um vírus “híbrido” criado por engenharia genética com um envelope de HIV e cerne de SIV. O SHIV é amplamente usado para testar vacinas em macacos.

Significação estatística: a probabilidade de que uma diferença observada (por exemplo, entre dois braços de um ensaio de vacinas) seja devida à intervenção (vacina, medicação, aconselhamento etc.) em lugar de ser devida ao acaso. Essa probabilidade é determinada usando testes estatísticos para avaliar os dados coletados.

SIV (vírus da imunodeficiência dos símios): um vírus semelhante ao HIV que infecta macacos e causa uma doença semelhante à AIDS em algumas espécies.

Soroconversão: desenvolvimento de anticorpos para um antígeno particular. Quando as pessoas desenvolvem anticorpos para o HIV ou para uma vacina experimental para HIV, eles “soroconvertem” de negativos para anticorpos a positivos para anticorpos. A soroconversão induzida por vacina não é uma infecção.

Subtipo (também chamado **clade**): grupo de cepas de HIV relacionadas e classificadas por seu grau de semelhança genética. Há três grupos principais (ou tipos) identificados até agora: M, O e N. O grupo M consiste de pelo menos dez subtipos, de A até J.

Vaccinia: um vírus da varíola bovina, antigamente usado em vacinas de varíola humana e agora como vetor em algumas vacinas para o HIV em experimentação.

Vacina de subunidade: vacina que consiste de só uma proteína do vírus ou de outro patógeno. As vacinas de sub-unidade para o HIV produzidas por engenharia genética são chamadas de vacinas de subunidade recombinante.

Vacina de DNA: uma tecnologia de vacina experimental na qual um ou mais genes que codificam para antígeno(s) específico(s) são injetados diretamente no corpo com o intuito de produzirem antígeno(s) no receptor e suscitem respostas imunitárias. A tecnologia é altamente promissora para a produção de vacinas simples, baratas e estáveis para mudanças de temperaturas.

Vacina de vetor vivo: uma vacina que usa um organismo que não causa doença (vírus ou bactéria) para transportar genes do HIV ou outros genes estranhos (codificando antígenos) para o interior do corpo. Esse tipo de vacina gera frequentemente respostas de CTL.

Vacina polivalente: para o HIV, vacina produzida de múltiplas cepas virais.

Vetor: bactéria ou vírus que não causa doença em humanos e é usado em vacinas criadas para transportar genes que codificam antígeno para dentro do corpo e desse modo induzir uma resposta imunitária. Entre os exemplos, está a vaccinia e o vírus da varíola dos canários ou canarypox.

Vírus da varíola dos canários (canarypox): um vírus que infecta pássaros e está sendo usado para carregar genes do HIV para o interior de células humanas em várias candidatas a vacina contra o HIV atualmente em ensaio clínico. O vírus da varíola dos canários não pode crescer em células humanas, o que é um traço importante para a segurança das vacinas que compõe.

Esta é uma versão extraída e editada a partir de um glossário do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA. Pode ser consultado na íntegra, em inglês: www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm

Agradecemos a colaboração da Dra. Sigrid dos Santos (ANCA-HCUP) ■

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

Para entender as vacinas anti-HIV 2

Brasil

Faculdade de Medicina da USP pesquisa vacina contra o HIV para soronegativos usando 'pedaços' do próprio vírus..... 3

Dia Mundial Por Uma Vacina contra a AIDS 7

Oficina de Consulta para construção da agenda de pesquisa sócio-comportamental no campo do desenvolvimento de vacinas contra a AIDS ... 8

Esboço de categorias para uma agenda para a pesquisa sócio-comportamental relacionada a estudos de vacinas e outras formas de prevenção biomédica 10

O acesso aos antiretrovirais emtricitabina e à combinação tenofovir mais emtricitabina no Brasil 12

Comitê Comunitário de Vacinas Brasileiro opina ao UNAIDS 13

Prevenção

Linha do Tempo de futuros resultados de ensaios de Prevenção Biomédica para o HIV..... 14

Estudo conclui que Acyclovir não reduz risco de transmissão do HIV, mas encontra importante relação com os níveis do HIV..... 15

Duas pesquisas que poderiam redesenhar a prevenção 17

Circuncisão, um santo remédio 18

Profilaxia pré-exposição

Cientistas testam pilula de prevenção à AIDS 26

Prevenção Positiva

Para além do preservativo: Prevenção em casais sorodiscordantes para o HIV 28

Internacional

Estratégias de prevenção do HIV geram empolgação na XVI Conferência de Retrovirus e Infecções Oportunistas 33

Estudo in vitro mostra como vacina pode ter aumentado o risco de infecção pelo HIV 38

Conferência de Keystone 40

Ensaio de Fase I para vacina contra o HIV a iniciar na Índia 42

Vacina Terapêutica para o HIV leva a carga viral mais alta 45

Glossário

Dicionário Prático 47

Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Junho de 2009

Esta publicação é uma realização do Grupo de Incentivo à Vida (GIV).

O GIV é um grupo de ajuda mútua para pessoas com sorologia positiva para o HIV e dirigido também por portadores(as). Não tem finalidades lucrativas nem vinculações de natureza político-partidária ou religiosa, bem como é destituído de quaisquer preconceitos.

Coordenador do projeto/Editor

Jorge A. Beloqui

Colaborador

João Gonçalves Abrantes Filho

Jornalista responsável

Alessandra Nilo - 1876

Copidesque

Paulo Giacomini

Conselho Editorial

Alexandre do Valle, Liandro Lindner, Rubens Raffo,
Sandra Perin, Márcio Villard e Wladimir Reis

Diretoria do GIV

Presidente: Cláudio T. S. Pereira
Tesoureiro: Luiz Donizeti Rocha
Tesoureiro suplente: Hugo Hagstrom
Secretário: Jorge A. Beloqui
Secretário suplente: João Carlos Pires Casanova

Arte

Carlos José Takachi

Impressão e acabamento

Agil Gráfica

Tiragem

8.000 exemplares

Financiamento

Esta edição foi financiada pelo Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde em convênio com a UNESCO.

Apoio

Este número do *Boletim de Vacinas* conta com o solidário apoio financeiro da IAVI (Iniciativa Internacional para uma Vacina contra a AIDS), de Nova York, EUA.

Grupos representantes das ONGs/AIDS no Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV/AIDS:

GIV, Grupo Pela VDDA/RJ, GTP+, RNP/POA e Solidariedade/MG..

GIV - Grupo de Incentivo à Vida

Rua Capitão Cavalcanti, 145. Vila Mariana. CEP 04017-000. São Paulo – SP
Fone: (11) 5084-0255 Fax (11) 5084-6397
e-mail: giv@giv.org.br
Home page: www.giv.org.br

This Bulletin is a community initiative developed by GIV and other Brazilian NGOs, funded by the PNDST/AIDS, M. of Health and supported by IAVI.

Phone-fax number: (55 11) 5084-0255

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brazil

www.giv.org.br

