

**BOLETIM**

# VACINAS

**ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 30**

**PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2016**



## **BRASIL**

PrEP: ensaio  
com medicamento  
injetável

**Página 21**

## **PrEP**

Austrália  
estima em 15 mil homens  
gays aptos à estratégia

**Páginas 27 a 29**

## **RISCO ZERO**

Estudo Partners não registra  
transmissão do HIV  
com carga viral indetectável

**Páginas 30 a 31**

# ÍNDICE

|                                   |  |           |
|-----------------------------------|--|-----------|
| <b>EDITORIAL</b>                  | Retorno do Boletim: atualizações para PrEP, cura, estudo START e ToP                       | <b>1</b>  |
| <b>PRIMEIRA LEITURA</b>           | Para entender as vacinas anti-HIV  | <b>2</b>  |
| <b>O ESTUDO START</b>             | START fornece evidências definitivas dos benefícios do tratamento precoce do HIV           | <b>3</b>  |
| <b>DISCRIMINAÇÃO</b>              | Estigma persiste na era da carga viral indetectável  | <b>7</b>  |
| <b>ACOMPANHAMENTO COMUNITÁRIO</b> | Conselho de Acompanhamento Comunitário para PrEP Injetável                                 | <b>8</b>  |
| <b>ARTIGO</b>                     | O fim do fim da AIDS   | <b>9</b>  |
| <b>AUTOTESTE</b>                  | Promover a testagem de HIV   | <b>11</b> |
| <b>PREP</b>                       | Dois casos de PrEP insuficiente com tenofovir sozinho                                      | <b>13</b> |
|                                   | Uso de PrEP excede 79.000 pessoas, segundo pesquisa em farmácias nos EUA                   | <b>15</b> |
|                                   | PrEP pode reduzir ainda mais o risco de infecção por HIV                                   | <b>17</b> |
|                                   | CROI 2016: primeiros dados de eficácia de uma injeção trimestral para PrEP                 | <b>19</b> |
|                                   | Brasil: Às vésperas da chegada da PrEP, SUS terá de se reinventar para prevenir HIV        | <b>20</b> |
|                                   | Brasil: Prevenção Renovada   | <b>21</b> |
|                                   | Finalizado na França, IPERGAY alcança 97% de eficácia                                      | <b>22</b> |
|                                   | Quantas pílulas devo tomar para a PrEP fazer efeito?                                       | <b>26</b> |
|                                   | Austrália adota plano ambicioso de uso da PrEP para 'praticamente eliminar' o HIV até 2020 | <b>27</b> |
| <b>TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO</b>  | Nenhuma transmissão de pessoas com carga viral indetectável no estudo PARTNER              | <b>30</b> |
|                                   | Testar e tratar: grande estudo não mostra impacto sobre novas infecções pelo HIV           | <b>32</b> |
|                                   | Pequeno risco de transmissão sexual do HIV durante os primeiros seis meses de TAR          | <b>35</b> |
|                                   | HIV: terapia antirretroviral precoce pode ser melhor                                       | <b>36</b> |
|                                   | Homens que tomam TAR supressiva têm HIV indetectável no líquido pré-seminal                | <b>38</b> |
|                                   | Mulheres jovens tratadas com TAR muito precocemente  | <b>39</b> |
| <b>CURA</b>                       | Abordagens combinadas para a cura do HIV   | <b>41</b> |
|                                   | À procura do próximo 'Paciente de Berlin'  | <b>43</b> |
| <b>VACINAS</b>                    | Vacina preventiva contra o HIV: tudo pronto para um novo ensaio de eficácia                | <b>45</b> |
| <b>GLOSSÁRIO</b>                  | Dicionário prático   | <b>47</b> |

30



## RETORNO DO *BOLETIM*: ATUALIZAÇÕES PARA PREP, CURA, ESTUDO START E TCP

**D**epois de um longo tempo voltamos a publicar o *Boletim Vacinas!* Com efeito, o número anterior é de novembro de 2014. Não tivemos financiamento durante este período, no qual ocorreram algumas novidades importantes.

Por motivos de espaço não trazemos os vários resultados deste período; no entanto escolhemos alguns, na nossa opinião, indispensáveis para embasar discussões daqui em diante.

Certamente, o mais importante foi o estudo START, cujos resultados foram divulgados em julho de 2015, durante a Conferência da Sociedade Internacional de AIDS, em Vancouver, Canadá. Ele mostrou os benefícios do tratamento precoce para as pessoas com HIV assintomáticas e com contagens de células CD4 superiores a 500 por ml. E daqui decorre a política de tratar todas as pessoas com HIV, independentemente de outras considerações. Porém, o nível de CD4 permanece importante para começar também uma profilaxia para doenças oportunistas, se necessário, para determinar a urgência desse começo e para acompanhamento das pessoas com HIV.

A 21ª Conferência Internacional de AIDS, ocorrida em Durban, África do Sul, em julho de 2016, trouxe novidades. Entre elas, há informações sobre Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), pesquisa de Cura do HIV e Tratamento como Prevenção (TcP).

Sobre PrEP há muitas novidades, desde a implementação na Austrália, Quênia, África do Sul e França à pesquisa de PrEP

com antirretrovirais injetáveis de longa duração. O Brasil participará de um ensaio sobre esta abordagem.

As pesquisas da cura continuam, incluindo o uso de infusão com anticorpos altamente neutralizadores. O transplante de medulas continua perigoso. E pegar e tratar as infecções muito recentes pode ser um alvo de cura em alguns casos.

Quanto ao Tratamento como Prevenção, incluímos os resultados de um estudo da Agência Nacional de Pesquisa em AIDS e Hepatites Virais da França, que não comprovou diminuição do número de infecções em povoados africanos que forneceram o tratamento para todos os diagnosticados. O maior obstáculo foi a pouca retenção dos pacientes nos serviços. Compare-se isto com os estudos “ecológicos”, isto é, em que não é possível atribuir uma causalidade, na Dinamarca, Colúmbia Britânica (Canadá) e San Francisco (EUA).

Por fim, o estigma permanece preocupante na era do Tratamento como Prevenção. Numa pesquisa no Reino Unido, várias PVHA mencionam não ter visto mudanças e, inclusive, ter sofrido estigma nos serviços de saúde.

*Boletim Vacinas* começou a divulgar seus artigos via internet, para não perder atualidade. Contudo, pensamos que a apresentação impressa com artigos reunidos num único exemplar constitui material indispensável para ampla informação e difusão que evita a dispersão.

Boa Leitura!

# PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

A existência de uma vacina preventiva anti-HIV pode levar à erradicação da AIDS, como já aconteceu com a varíola. Para isso, ela 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 vírus após reação do sistema imunitário. Em Recife houve a pesquisa de uma vacina terapêutica.

Mais de 60 candidatas já foram experimentadas, seja em Fase I ou II (antes do teste em larga escala, com muitas pessoas). 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.

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

### COMO SE TESTA UMA VACINA?

Antes do teste em seres humanos, uma candidata a vacina 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 uma 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.), 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 em um 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, em um 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, ou seja, 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.

## 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

### 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. O ensaio RV144 desenvolvido na Tailândia mostrou eficácia na prevenção do HIV, ainda que pequena. (Ver *Boletim Vacinas 22*)

### 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.
4. Em 2009 foram divulgados os resultados de um ensaio de eficácia de uma combinação de duas vacinas realizado na Tailândia. Elas mostraram eficácia, embora pequena, na prevenção da infecção pelo HIV.

### OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

1. A resposta imunitária é ínfima e lenta.
2. As reações que devem ser desenvolvidas pelo sistema imunitário com capacidade para neutralizar o vírus não são conhecidas.
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. 

# START FORNECE EVIDÊNCIAS DEFINITIVAS DOS BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO PRECOCE DO HIV

EVENTOS MAIS COMUNS FORAM TUBERCULOSE E CÂNCER; TAR DEVE SER FORNECIDA A TODOS, INDEPENDENTEMENTE DA CONTAGEM DE CD4

Traduzido e condensado por Jorge A Beloqui a partir de artigo no *New England Journal of Medicine*, texto da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de Liz Highleyman

## RESUMO

O estudo START (sigla de Strategic Timing of Anti-Retroviral Treatment, em português: Momento Estratégico de Tratamento Antirretroviral) envolveu 4.685 pessoas em 215 locais de 35 países. Vinte e sete por cento dos participantes eram mulheres, e cerca de metade homens gays. O estudo analisou as taxas de AIDS e doenças graves definidoras de AIDS ou morte. Os voluntários foram randomizados para receber a terapia antirretroviral (TAR) imediatamente ou esperar até que a sua contagem de CD4 caísse abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup> (tratamento diferido). A mediana das contagens de CD4 inicial foi de 651 células/mm<sup>3</sup> no grupo de tratamento imediato. No grupo diferido, a contagem de CD4 mediana no início da TAR foi de 408 células/mm<sup>3</sup>. O acompanhamento foi de três anos em média. Um total de 86 eventos (morte, AIDS e eventos graves não-AIDS) ocorreu entre aqueles com o início do tratamento diferido, ao passo que 41 eventos ocorreram entre aqueles começando TAR imediatamente, o que representa uma redução de 57% nos resultados negativos entre aqueles tratados precocemente. Em ambos os grupos, a maioria dos eventos ocorreu quando as contagens de CD4 foram maiores do que 500 células/mm<sup>3</sup>. O estudo também mostrou que a TAR

imediate reduziu eventos relacionados com AIDS e os não relacionados com AIDS, mas o benefício foi maior para os eventos relacionados à AIDS. A tuberculose (TB), Sarcoma de Kaposi e linfoma – os eventos mais comuns relacionadas com a AIDS – ocorreram com menos frequência no grupo de TAR imediato. As taxas de câncer (combinando AIDS e neoplasias malignas não AIDS) foram menores no grupo de TAR imediato, mas as taxas de doenças cardiovasculares foram semelhantes entre os grupos. Estes efeitos foram consistentes entre países de níveis de diferentes rendas e em todas as regiões geográficas.

Os resultados finais do estudo START foram apresentados na VIII Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS 2015), em Vancouver, Canadá, e publicados simultaneamente na edição online de 20 de julho do *New England Journal of Medicine*.

O Professor Jens Lundgren, da Universidade de Copenhagen, relatou que 1,8% dos participantes do estudo no grupo de tratamento imediato experimentou um desfecho combinado de eventos graves relacionadas com a AIDS, eventos graves não-AIDS e morte, em comparação com 4,1% no grupo de terapia diferida – uma redução de 57%. Os eventos mais comuns em ambos os braços foram tuberculose (TB) e câncer.

Estes resultados sugerem que o HIV causa danos persistentes ao sistema imunológico logo após a infecção, e “indicam claramente que a TAR deve ser fornecida para todos, independentemente da contagem de CD4”, afirmou Lundgren.

É sabido que iniciar a TAR antes que as contagens de células CD4 caiam para níveis baixos reduz drasticamente a frequência de infecções oportunistas e melhora a sobrevivência. Um crescente corpo de evidências mostra que o tratamento precoce está associado com reduções da progressão da doença e da morte, bem como minimiza o risco de transmissão do HIV.

Mas o tratamento muito precoce do HIV pode ter inconvenientes, também, incluindo o maior tempo de exposição à terapia potencialmente tóxica. Além disso, alguns críticos do tratamento precoce têm expressado preocupação de que as pessoas com HIV poderiam ser pressionadas a iniciar o tratamento antes de estarem prontas, para beneficiar os outros, em vez de sua própria saúde.

## PROJETO START

Investigadores do Grupo de Estudo INSIGHT projetaram o estudo START para lançar mais luz sobre o momento ideal de início da TAR para o HIV, especialmente para pessoas com contagens de células CD4 na faixa normal. O estudo começou o recrutamento em março de 2011.

Os participantes entraram no estudo com uma contagem de CD4 acima das 500 células/mm<sup>3</sup>. Eles foram aleatoriamente alocados para iniciar o tratamento imediatamente ou retardar a terapia até que sua contagem de CD4 fosse inferior a 350 células/mm<sup>3</sup> ou eles desenvolvessem sintomas da AIDS. Eles usaram uma variedade de esquemas antirretrovirais selecionados pelos médicos do estudo.

### Os participantes foram aleatoriamente alocados para iniciar o tratamento imediatamente ou retardar a terapia até que sua contagem de CD4 fosse inferior a 350 células/mm<sup>3</sup> ou eles desenvolvessem sintomas da AIDS

O estudo envolveu 4.685 adultos vivendo com HIV em 35 países de todo o mundo. Mais da metade foram de países de renda baixa e média. Quase três quartos eram homens e a média de idade foi de 36 anos. Cerca de 45% eram brancos, 30% negros, 14% eram hispânicos/latinos e 8% eram asiáticos. Pouco mais da metade eram homens que fazem sexo com homens.

No início do estudo, os participantes haviam sido diagnosticados com o HIV durante uma média de um ano antes e nunca tinham usado TAR. Cerca de um terço tinham contagens de CD4 entre 500-600 e outro terço entre 600-700 células/mm<sup>3</sup>, e 11% tinham mais de 900 células/mm<sup>3</sup>. A carga viral do HIV pré-tratamento era na maioria entre 3000 e 30.000 cópias/ml, mas 10% tinham mais de 100.000 cópias/ml.

## RESULTADOS PRIMÁRIOS

Em maio de 2015, o Comitê de Segurança de Dados e Monitoramento (DSMB) sugeriu suspender a parte aleatória do ensaio ou seja, antes do previsto. Durante esta análise, o Comitê determinou que já havia provas suficientes para mostrar um benefício

significativo de tratamento imediato. A todos os participantes restantes não tratados foi oferecida a opção de iniciar a terapia. Eles continuarão a ser acompanhados para resultados a longo prazo, e um conjunto de sub-estudos está examinando manifestações específicas, incluindo a função neurológica, a função arterial, densidade óssea e doença hepática (ver neste *Boletim Vacinas*).

“A comunidade de pesquisa do HIV precisa ter provas sólidas para fazer recomendações globais sobre tratamento... Agora temos provas que associam o benefício individual e o benefício de prevenção sem danos (Jens Lundgren)”.

Na época em que o estudo foi interrompido, os participantes tinham sido acompanhados por uma média de três anos, acumulando um total de 14.060 pessoas-anos de tempo de seguimento. A maioria (94%) no grupo de TAR imediata estavam ainda em tratamento e 28% no grupo diferido tinham começado a TAR. A retenção de voluntários no START foi “excelente” de acordo com os pesquisadores, e a adesão foi boa, uma vez que o tratamento foi iniciado.

As pessoas no grupo diferido iniciaram o tratamento três anos após a entrada (em mediana) – menos do que os quatro anos previstos.

Num conjunto ordenado de números, a mediana é o valor numérico que separa a metade superior da metade inferior. Neste caso significa que 50% dos participantes iniciaram a TAR após três anos da entrada no estudo e 50% menos de 3 anos após a entrada no estudo.

Quase um terço começaram a TAR com uma contagem de CD4 entre 250 e 350 células/mm<sup>3</sup>, mas 8% não o fizeram até que caiu abaixo de 250 células/mm<sup>3</sup>.

O resto o fez em níveis mais elevados do que o limiar de tratamento de início do estudo, incluindo 8% que começaram com mais de 750 células/mm<sup>3</sup>. Ao longo do acompanhamento, as pessoas no grupo de terapia diferida tinham contagens de CD4 inferiores a 194 células/mm<sup>3</sup>, em média, do que aqueles que iniciaram o tratamento imediatamente.

## DESFECHO COMBINADO

Para o desfecho primário combinado de eventos graves relacionadas com AIDS, eventos graves não-AIDS ou morte, houve 42 desses eventos (1,8%, ou 0,60 por 100 pessoas-anos [PA]) entre as pessoas em tratamento imediato, em comparação com 96 eventos (4,1%; 1,38 por 100 PA) no grupo de tratamento diferido, para um risco 57% inferior (risco relativo [RR] 0,43; IC de 95% 0,30-0,62, p <0,001).

Os pesquisadores também analisaram separadamente os componentes do desfecho. Eventos graves relacionados com AIDS incluíram infecções oportunistas e câncer definidor de AIDS (câncer do colo do útero, sarcoma de Kaposi [SK] e certos tipos de linfoma), enquanto os eventos graves não-AIDS incluíram doença cardiovascular, estágio final da doença renal, doença hepática descompensada e câncer não-AIDS (todos os outros tumores malignos).

Depois de 3 anos, 4,1% dos pacientes do grupo diferido apresentaram algum desfecho, comparados com 1,5% dos pacientes do grupo de tratamento imediato. Isto mostra que para estas altas contagens de CD4, mais de 95% dos pacientes não desenvolveram eventos graves. Ou seja, como observam os pesquisadores, as diferenças absolutas foram pequenas entre os subgrupos, o que significa que alguns pacientes podem ainda optar por adiar a TAR, por algum tempo.

## EVENTOS GRAVES DE AIDS

Houve 14 eventos graves de AIDS (0,20 por 100 PA) no grupo de tratamento imediato e 50 eventos (0,72 por 100 PA) no grupo de TAR diferida, para uma redução do risco de 72% (HR 0,28; IC 95% 0,15-0,50,  $p < 0,001$ ). A diferença nas taxas de eventos AIDS para cada grupo tornou-se aparente após 24 meses e, em seguida, continuou a divergir, relatou Lundgren.

### a tuberculose foi o evento mais comum em ambos os braços de tratamento imediato e diferido

Olhando para os tipos de evento, a tuberculose foi o mais comum em ambos os braços de tratamento imediato e diferido (6 versus 20 casos, respectivamente). Doenças oportunistas incluindo linfoma (3 vs 10 casos), SK (1 vs 11 casos) e pneumonia por *Pneumocystis* (1 vs 5 casos) ocorreram muito mais frequentemente no grupo de tratamento tardio. Isto aconteceu mesmo que a maioria das pessoas que atrasaram o tratamento tivesse passado a maior parte de seu tempo no estudo com uma contagem de CD4 bem acima da tradicional “zona de perigo” abaixo de 200 ou 350 células/mm<sup>3</sup>.

## EVENTOS GRAVES NÃO-AIDS

Quanto aos eventos graves não-AIDS – incluindo mortes devido a outras causas não-AIDS houve 29 eventos (0,42 por 100 PA) no grupo de tratamento imediato e 47 eventos (0,67 por 100 PA) no grupo de tratamento diferido, para uma redução do risco de 39% (HR 0,61; IC 95% 0,38-0,97,  $p = 0,04$ ). Nesse caso, as curvas para a ocorrência desses eventos de cada grupo “não se separaram mais rapidamente ou marcadamente” como no caso dos eventos de AIDS, disse Lundgren.

Os eventos mais frequentes não-AIDS foram cânceres não-AIDS (9 no grupo imediato vs 18 no grupo diferido) e doença cardiovascular (12 vs 14 casos, respectivamente). Grave doença hepática ou renal foram raras nos dois grupos (1 caso no grupo imediato contra 2 no diferido).

## MORTES

As mortes por todas as causas foram 12 (0,17 por 100 pa) no grupo imediato e 21 (0,30 por 100 pa) no grupo diferido. No entanto, esta redução de 42% no risco não foi estatisticamente significativa (HR 0,58; IC 95% 0,28-1,17,  $p = 0,13$ ).

### Em ambos os braços, as principais causas de morte foram acidentes, violência ou suicídio (quatro no imediato e seis no grupo diferido)

Em ambos os braços, as principais causas de morte foram acidentes, violência ou suicídio (quatro no imediato e seis no grupo diferido). Houve um óbito devido ao HIV/AIDS no grupo imediato em comparação com quatro no grupo diferido. Mas outras causas de morte foram espalhadas entre os dois grupos com números muito pequenos e “nenhum padrão claro”, segundo Lundgren.

## CÂNCER E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Quanto ao câncer, houve 14 casos de qualquer tipo (0,20 por 100 PA) no grupo de tratamento imediato e 39 casos (0,56 por 100 PA) no grupo diferido, uma redução de risco de 64% que foi significativa (HR 0,36; IC 95% 0,19-0,6,  $p = 0,001$ ). Esta diferença entre os dois grupos tornou-se evidente após 12-16 meses e a partir de então houve uma separação clara, disse Lundgren.

Malignidades definidoras de AIDS como SK (1 vs 11 casos) e linfoma (3 vs 10 casos) foram muito mais frequentes

no grupo de tratamento diferido. Mas, para outros tipos de câncer os números foram pequenos e não houve diferenças notáveis. Isto aconteceu tanto para os cânceres causados por agentes infecciosos – tais como o vírus do papiloma humano (HPV) para o câncer anal e do colo do útero – e para aqueles sem nenhuma causa infecciosa conhecida.

Eventos cardiovasculares graves ocorreram com frequência semelhante nos grupos imediato e diferido (12 vs 14 casos). Houve três mortes cardiovasculares no braço de TAR imediata em comparação com uma no grupo diferido, mas estes números são pequenos demais para tirar conclusões. De qualquer forma, segundo Lundgren, não há nenhuma evidência deste estudo que demonstre benefícios do tratamento precoce para a doença cardiovascular, mas isso também não pode ser descartado.

## EVENTOS ADVERSOS

Finalmente, os pesquisadores observaram os eventos adversos no estudo, avaliados nos dois grupos. Separadamente, as taxas de eventos adversos graves (grau 4), como hospitalizações não programadas e as mortes por qualquer causa não diferiram significativamente nos braços TAR imediato e diferido. No entanto, quando combinados houve uma vantagem significativa no grupo de tratamento precoce (HR 0,82;  $p = 0,01$ ). O único evento adverso específico com uma diferença notável foram as infecções bacterianas, significativamente mais comuns no grupo de tratamento diferido.

**As taxas de eventos adversos graves (grau 4), como hospitalizações não programadas e as mortes por qualquer causa não diferiram significativamente nos braços TAR imediato e diferido**

Apesar das preocupações de longa data, sobre se a TAR precoce levasse a efeitos colaterais adicionais, Lundgren afirmou que “não há aumento da toxicidade aparente”, observada neste estudo (Nota do Tradutor: esta avaliação depende dos medicamentos utilizados. Quiçá com medicamentos que atualmente não estão mais em uso, os resultados de eventos adversos fossem diferentes).

## IMPLICAÇÕES DO ESTUDO START

Os participantes que iniciaram o tratamento imediato tiveram benefícios similares, independentemente de sexo, idade, raça/etnia ou região geográfica. É importante ressaltar que os benefícios da TAR imediata foram comparáveis em países ricos e de renda baixa ou média.

### É importante ressaltar que os benefícios da TAR imediata foram comparáveis em países ricos e de renda baixa ou média

No entanto, a equipe de pesquisadores reconheceu que os participantes do estudo eram mais jovens do que o esperado e apresentaram menos eventos do que inicialmente previsto. São necessárias mais pesquisas sobre as complicações entre as pessoas que envelhecem com HIV.

Como observado, a maioria das pessoas nos dois grupos passou a maior parte de seu tempo no estudo com uma contagem de CD4 superior a 500 células/mm<sup>3</sup>, e mais de dois terços dos eventos AIDS e não-AIDS ocorreram neste nível.

### Não podemos contar com a contagem de CD4 para capturar totalmente as deficiências imunológicas na infecção precoce pelo HIV

Com base nestes resultados, Lundgren sugeriu que não podemos contar com a contagem de CD4 para capturar

totalmente as deficiências imunológicas na infecção precoce pelo HIV. “Este ensaio demonstra que, mesmo em pessoas com altos níveis de CD4, há um buraco no sistema imunológico se você é HIV-positivo”, explicou. A TAR é capaz de preencher essas lacunas, pelo menos parcialmente, mas até mesmo a terapia com carga viral indetectável pode não ser capaz de reverter completamente o dano imunológico uma vez acontecido. Lundgren acrescentou que será importante desenvolver novos tipos de tratamento para além de antirretrovirais, destinados a restabelecer a função imunológica perdida.

Quando o DSMB do START suspendeu o ensaio prematuramente, os primeiros resultados foram comunicados aos painéis da Organização Mundial da Saúde (OMS) trabalhando em diretrizes globais atualizadas para o tratamento do HIV. A OMS anunciou, em julho de 2015, que suas próximas orientações recomendarão tratamento para todos, independentemente da contagem de CD4 [N. do Editor: em suas diretrizes, divulgadas em setembro de 2015, a OMS já recomenda tratamento para todas as pessoas com HIV/AIDS]. Em 2013, as Orientações dos EUA adotaram o tratamento universal para pessoas com HIV. A Associação Britânica de HIV adotou idêntica posição na versão preliminar das novas Diretrizes, emitidas em junho, após a divulgação dos resultados preliminares do START.

## COMENTÁRIOS

“A comunidade de pesquisa do HIV precisa ter provas sólidas para fazer recomendações globais sobre o tratamento”, disse Lundgren a *aidsmap*. “Queremos construir uma base de evidências e não apressar as coisas. Mas agora temos provas que alinham o benefício individual e o benefício da prevenção sem danos. Estou muito feliz, fomos capazes de fornecer elementos de prova e a OMS está respondendo a isto.”

“Temos que traduzir esses achados em programas o mais rapidamente possível”, concordou Deborah Birx, Coordenadora Global de AIDS dos EUA, em um painel sobre as implicações do START após a apresentação de Lundgren. “Todos nós temos uma obrigação moral agora.”

### “Todas as pessoas vivendo com HIV têm o direito a um tratamento, para salvar suas vidas”, disse o Diretor Executivo do UNAIDS, Michel Sidibé

“Todas as pessoas vivendo com HIV têm o direito a um tratamento, para salvar suas vidas”, disse o Diretor Executivo do UNAIDS, Michel Sidibé. “As novas diretrizes da OMS são um passo muito importante no sentido de assegurar que todas as pessoas que vivem com HIV tenham acesso imediato ao tratamento antirretroviral (TAR).”

Mas outros alertam que as pessoas com HIV não devem ser obrigadas ou coagidas para começar a TAR antes de estarem prontas.

“Como uma rede de pessoas que vivem com o HIV, estamos empenhados em garantir que o acesso universal ao tratamento e prevenção seja uma realidade para todos”, disse a diretora executiva da Rede Global de Pessoas Vivendo com HIV (GNP+), Suzette Moisés-Burton. “No entanto, é imperativo que o acesso aos cuidados seja oferecido sem coerção, garantindo os direitos e a dignidade das pessoas vivendo com HIV. Conclamamos os governos a garantir que a liberdade de fazer escolhas sobre o tratamento e a prevenção seja mantida à medida que revisem suas Diretrizes Nacionais e programas.” 

**Referência:** JD Lundgren et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*, 20 de julho de 2015.

# ESTIGMA PERSISTE NA ERA DA CARGA VIRAL INDETECTÁVEL

PRECONCEITO CONTINUA AFETANDO A VIDA DAS PESSOAS COM HIV, TAMBÉM NO REINO UNIDO

Roger Pebody, aidsmap, 28 de julho de 2016

**D**e acordo com os resultados da Pesquisa de Estigma de Pessoas que Vivem com o HIV do Reino Unido de 2015, relatados na 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), em Durban, África do Sul, numa era de tratamento generalizado do HIV e carga viral indetectável, o estigma continua a ser uma característica persistente na vida de quase metade das pessoas que vivem com HIV diagnosticadas no Reino Unido. No entanto, a maioria das pessoas que vivem com HIV têm pontuação alta em medidas de resiliência psicológica, habilitando-se a lidar melhor com o estigma.

**Resiliência:** *fig.* capacidade de se recobrar facilmente ou se adaptar à má sorte ou às mudanças.

## A PESQUISA

Um total de 1.576 pessoas recrutadas a partir de 120 organizações comunitárias e 47 clínicas de HIV em todo o Reino Unido completaram uma pesquisa on-line anônima. Os participantes representaram amplamente a demografia de pessoas com acesso ao tratamento do HIV no Reino Unido. Além disso, 40 entrevistas semiestruturadas foram realizadas com uma sub-amostra.

Os pesquisadores mediram a adaptação dos participantes, usando dez perguntas e uma escala validada.

## RESULTADOS

Em resposta à afirmação “Tenho tendência a me recuperar depois de enfrentar dificuldades”, 63% disseram que isto acontecia frequentemente ou era verdade quase sempre. Em relação a “Eu sou capaz de lidar com sentimentos desagradáveis ou dolorosos”, 52% disseram que isto acontecia frequentemente ou quase sempre.

Ao todo, 27% dos participantes da pesquisa apresentaram baixa resiliência, 39% mostraram resiliência média e 34%, alta resiliência.

**Aqueles com baixa resiliência eram mais propensos a experimentar o estigma e a relatar experiências negativas de viver com o HIV**

Aqueles com baixa resiliência eram mais propensos a experimentar o estigma e a relatar experiências negativas de viver com o HIV. Especificamente, apresentavam mais propensão do que as pessoas com alta resiliência para: terem sido diagnosticadas com depressão (71% X 22%), terem experimentado discriminação social (46% X 23%), terem demonstrado ansiedade (53% X 24%) ou terem evitado experiências sociais ou sexuais (54% X 32%).

A análise temática de experiências de vida com HIV dos participantes identificou que aqueles com baixa resiliência informaram mais comumente isolamento social e experiências negativas. Por outro lado, aqueles com alta resiliência focaram na adoção de comportamentos mais saudáveis e experiências de fortalecimento (*empowerment*) pessoal.

## RELATOS

A resiliência foi um tema importante durante as entrevistas em profundidade:

“Eu não sinto que exija aceitação ou aprovação dos outros. Eu não sinto que esse status muda fundamentalmente a pessoa que eu sou, mas a minha vontade de acreditar em mim mesmo como não diminuída requer que eu me aprofunde internamente e seja corajoso.”

“Eu fui diagnosticado com uma contagem de 10 de CD4. Meu CD4 estava entre a vida e a morte, numa linha fina... A vida é maravilhosa, eu aproveito ao máximo o que eu tenho.”

Durante quase todas as entrevistas em profundidade foram relatadas instâncias de estigma antecipado (a pessoa com HIV esperava que alguém tivesse uma opinião rasa ou uma má reação sobre ela). Por exemplo, uma mulher disse:

“Na minha igreja, eu realmente nunca aludi a ter HIV, porque eu não sei o que eles pensariam.”

A antecipação do estigma foi, na maioria das vezes, experimentada quando se considerava falar sobre a sorologia para o HIV com um parceiro sexual potencial.

“É surpreendente que, apesar dos avanços no tratamento, as atitudes das pessoas ainda sejam exatamente as mesmas. Igual a muito tempo atrás, quando ele [o tratamento] começou.”

No entanto, o entendimento sobre o impacto do tratamento antirretroviral na infectividade fortaleceu algumas pessoas.

“Eu acho que deu mais confiança às pessoas que vivem com HIV. Muito mais pessoas estão dizendo agora ‘eu não transmito a infecção. Bem, então vou em frente e serei um pouco mais confiante pra tentar encontrar alguém.’”

## ESTIGMA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE

O serviço de saúde continua a ser um importante local de estigma. Os pesquisadores descobriram que 40% dos entrevistados tinham experimentado

tratamento negativo em um ambiente de cuidados de saúde, incluindo o uso excessivo de barreiras de proteção, comentários negativos e 'ser' a última consulta do dia. Problemas do passado foram associados com preocupação pela interação futura com profissionais de saúde (estigma antecipado) e evitar cuidados, na maioria das vezes com um clínico geral (CG) ou dentista.

**40% dos entrevistados tinham experimentado tratamento negativo em um ambiente de cuidados de saúde, incluindo o uso excessivo de barreiras de proteção, comentários negativos e 'ser' a última consulta do dia**

## ESTIGMA E ETNIA

Pessoas de outras etnias experimentaram maiores problemas com a divulgação e a discriminação. Entre elas, 21% não tinham revelado o estado sorológico para ninguém fora de contextos (serviços, profissionais) de saúde, em comparação com 12% das pessoas brancas britânicas ou irlandesas que tiveram os mesmos problemas. Quando a revelação tivesse ocorrido, eles foram menos propensos a sentir que haviam recebido apoio adequado.

Entre as pessoas de outras etnias, 19% relataram terem sofrido experiências com fofoca, 16% por rejeição sexual, 10% de assédio verbal e 5% de exclusão de encontros sociais ou familiares.

## MULHERES E MULHERES TRANS

As mulheres também relataram mais casos de estigma que os homens. Elas foram especialmente propensas a terem preocupações sobre o potencial de fofocas ou rejeição sexual (estigma antecipado). Talvez, como resultado, 29% evitaram relações sexuais e 10% evitaram encontros familiares.

“Eu não me senti confortável em não ser aberta sobre isso... eu achei muito difícil não ser capaz de ser completamente honesta com as pessoas.”

As mulheres transexuais (19 participaram) relataram altos níveis de discriminação nos serviços de saúde. 

# CONSELHO DE ACOMPANHAMENTO COMUNITÁRIO - A PARTICIPAÇÃO DA COMUNIDADE EM ESTUDOS CLÍNICOS

**Andrea Paula Ferrara (GIV e Membro do CAC CRT/USP)  
Henrique Contreiras  
(Coordenador de Educação Comunitária do Núcleo de Pesquisa do CRT)**

**C**om a chegada ao País de dois ensaios com financiamento estadunidense: o HPTN 083 (de PrEP injetável) e o Reprise (uso de estatina na prevenção de doença cardiovascular em pessoas vivendo com HIV) foi criado em 2016, um Conselho de Acompanhamento Comunitário (CAC) conjunto entre o Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS e a Faculdade de Medicina da USP.

Os centros de pesquisa garantem o respeito às perspectivas da comunidade e direitos dos voluntários. A exigência dos conselhos aplica-se a estudos em

outros países, se financiados pelos EUA. No Brasil, não há norma prevendo participação popular em pesquisas, como existe, por exemplo, para o SUS.

Nos anos 2000, após o cancelamento de ensaios de PrEP na Ásia e África por atritos com a população, o Unaid

**O desafio é desenvolver a prática participativa, articular as iniciativas semelhantes em curso e fomentar a discussão do papel da sociedade civil na produção de pesquisa no Brasil**

publicou um guia, o Boas Práticas de Participação (BPP), revisto em 2011. Na época, a obra foi recebida com otimismo e, no Brasil, aumentou a discussão acerca da extensão do modelo para todas as pesquisas. Em São Paulo, havia inclusive, um CAC ligado a uma pesquisa de Vacina anti-HIV, encerrado em 2013.

O desafio, agora, é desenvolver a prática participativa em São Paulo, articular iniciativas semelhantes em outras cidades (há CACs no Rio e Porto Alegre) e fomentar a discussão do papel da sociedade civil na produção de pesquisa em nosso País. 

# O FIM DO FIM DA AIDS

David Wilson e Marelize Gorgens (\*)

Publicado em 09/08/2016, originalmente em <https://blogs.worldbank.org/health/end-end-aids>

A recente 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), ocorrida em Durban, em julho de 2016, comemorou o sucesso do tratamento da aids na redução da doença e da morte. A nuvem de desespero e dos desperdícios em mortes que pairava sobre a 13ª Conferência Internacional de AIDS ocorrida em Durban no ano 2000 foi realmente dissipada. Em KwaZulu-Natal, onde a Conferência foi realizada, o tratamento da aids tem aumentado a expectativa de vida da comunidade em 11 anos, revertendo décadas de declínio. Com efeito, a expectativa de vida em KwaZulu-Natal é maior hoje do que antes da epidemia de HIV. Este é sem dúvida um dos grandes sucessos da saúde global.

## UMA AVALIAÇÃO DO MOMENTO ATUAL

Porém, o horizonte está escurecendo, e a tempestade cresce e se fortalece. A menos que equilibremos nossa celebração do sucesso do tratamento da aids com uma avaliação sóbria e uma resposta a estas ameaças, corremos o risco de uma perigosa reversão de ganhos.

A Conferência de 2016 forneceu evidência definitiva de que o financiamento internacional para o HIV caiu de US\$ 8,6 bilhões, em 2014, para US\$ 7,5 bilhões, em 2015. Além disso, o financiamento internacional é perigosamente dependente de um único doador, os Estados Unidos, que fornece dois terços de todo o financiamento internacional para o HIV. Um financiamento

nacional e internacional mais amplo e diversificado atenuaria os riscos de tal concentração.

O compromisso político diminuiu e está mudando de poder para simbolismo. Congratulamo-nos com o papel que os príncipes, princesas, estrelas do rock e de cinema tiveram para aumentar a visibilidade da Conferência. Mas queríamos que mais chefes de governo, legisladores experientes, ministros de finanças e de desenvolvimento a tivessem assistido.

A incidência do HIV entre os adultos permanece tenazmente alta. Uma análise independente do IHME (sigla em inglês para Instituto para a Mensuração e Avaliação da Saúde, da Universidade de Seattle, nos EUA) mostra que as novas infecções pelo HIV estão se estabilizando em 2,5 milhões por ano, e 74 países experimentam um aumento nas novas infecções. Mesmo que a incidência do HIV se estabilizasse, o número absoluto de pessoas com HIV continuaria aumentando, porque a maior geração humana da história está exposta ao vírus.

AIDS 2016 marca o fim de “acabar com a epidemia de HIV” como uma meta viável com as ferramentas que temos. Precisamos de novas e melhores ferramentas. A conversa de acabar com a aids levou a uma percepção generalizada na comunidade mais ampla de saúde e desenvolvimento, de que esta crise acabou. Não acabou! Mas as exortações contínuas de que podemos acabar com a epidemia de aids com nosso arsenal atual podem comprometer ainda mais o reconhecimento global e compromisso para resolver esta epidemia.

## IHME DE 2016

A Conferência de 2016 também ressalta as limitações do tratamento-come-prevenção (TcP – tratar a todos para o benefício da saúde pública de reduzir ainda mais a transmissão do HIV) como uma bala mágica no mundo real para acabar com esta epidemia. Num estudo randomizado de aglomerados populacionais em KwaZulu-Natal, o TcP não reduziu as novas infecções pelo HIV. Em Botsuana, Suazilândia e África do Sul, a incidência do HIV permanece tristemente alta, mesmo nos aproximando ou alcançando o ambicioso objetivo 90-90-90:

1. 90% das pessoas com HIV conhecendo sua sorologia;
2. 90% das pessoas que conhecem a sorologia em terapia antirretroviral;
3. 90% das pessoas em terapia com supressão viral.

Sem menosprezar os efeitos transformadores do tratamento na redução da doença e morte por aids e na transmissão do HIV, está claro que não vamos acabar com esta epidemia com comprimidos. Nós nunca eliminamos uma epidemia global sem uma cura ou vacina, e o HIV não é exceção.

Precisamos ir além de palavras de ordem poderosas, em direção a uma focalização implacável sobre uma realidade complexa. As metas 90-90-90 têm sido um grito de guerra eficaz, mas sua progressão implícita para a cobertura e imunidade do rebanho não capta a complexidade da dinâmica da transmissão do HIV. Com efeito, isto

(\*) David Wilson é o Diretor do Programa Global de AIDS do Banco Mundial; Marelize Gorgens é funcionária do Banco Mundial.

nos obriga em primeiro lugar a alcançar – e depois reter – aqueles com infecção aguda, de alta carga viral e altas taxas de mudança de parceiro ou compartilhamento de seringas – muitos dos quais enfrentam múltiplas vulnerabilidades sobrepostas tanto sociais como de saúde. Precisamos de uma abordagem mais específica, diferenciada e abrangente para dar conta da complexidade epidemiológica, social e de implementação.

## O QUE PODEMOS MELHORAR PARA NAVEGAR NO VENDAVAL QUE ENFRENTAMOS?

Precisamos sustentar o financiamento internacional para o HIV – os países não estão preparados para uma transição abrupta.

Porém, devemos dobrar os nossos esforços para integrar o HIV na arquitetura mais vasta do desenvolvimento da assistência à saúde, uma área em que o Banco [Mundial] tem um papel importante a desempenhar. Temos de nos concentrar em maior financiamento interno e combater o deslocamento destes fundos. Muitos países responderam ao aumento do financiamento da saúde global reduzindo o investimento doméstico: isso não pode continuar!

Devemos acelerar a evolução de uma resposta de curto prazo e de emergência, para uma resposta de desenvolvimento sustentado, em que o HIV esteja dentro do orçamento e integrado nos planos nacionais e orçamentos e coberturas de saúde universal (UHC) e sistemas de saúde – uma área onde o Banco [Mundial] tem igualmente um papel fundamental.

Precisamos manter o compromisso internacional, enquanto construímos veículos nacionais duradouros – a resposta ao HIV será uma viagem longa, não um pulo. Idealmente, o apoio internacional para o HIV deve fornecer os

turbocompressores e impulsionadores da resposta global, e não as rodas e os chassis.

Precisamos fortalecer nosso foco sobre os determinantes sociais e estruturais da transmissão do HIV. O ensino secundário, renda, maior oportunidade econômica e compartilhada, e o crescimento com inclusão [social] reforçam a prevenção do HIV – e são prioridades centrais do Banco [Mundial].

Os programas de prevenção do HIV também devem expandir seu foco em metas para incluir preocupações associadas, tais como a gravidez não planejada na adolescência.

Devemos repensar a prevenção do HIV – não há bons resultados se não fecharem a torneira de novas infecções pelo HIV. É necessário revitalizar a prevenção abrangente, incluindo prevenção baseada na terapia antirretroviral (TAR), prevenção nas populações-chave e circuncisão masculina na África Oriental e Austral, reforçada pela educação mais ampla, a proteção social e as intervenções estruturais lideradas por outros setores.

Temos de encontrar novas formas de comprometer chefes de governo e ministros de finanças e desenvolvimento: eles podem pensar que a crise do HIV terminou e podem não compreender as implicações de longo prazo de uma epidemia, tanto financeiras como de desenvolvimento, em que novas infecções pelo HIV permanecem teimosamente altas e os custos do tratamento sobem inexoravelmente.

Não há nenhuma bala mágica, mas nós temos uma aljava de flechas parcialmente eficazes, que se direcionadas, implantadas e implementadas na escala adequada e em conjunto, vão desacelerar as novas infecções.

Ao tempo em que abraçamos a promessa inquestionável da profilaxia pré-exposição sexual (PrEP), devemos prestar atenção às lições do TcP e resistir às ilusões de uma nova bala mágica.

Precisamos de prioridades mais diferenciadas de implementação da prevenção que acompanhem a dinâmica da transmissão do HIV – e as complexidades de implementação concomitantes e as realidades da implementação parcial, desigual, misturada, variável e, por vezes, lenta. Nós também precisamos dobrar nossos investimentos em novas tecnologias de prevenção, incluindo o anel vaginal, antirretrovirais de ação prolongada e implantáveis e, acima de tudo, uma vacina.

## CONCLUSÃO

A Conferência de 2016 esteve felizmente livre da escuridão de 16 anos atrás. No entanto, o clima foi também sombrio, pois estamos diante de uma verdade decepcionante. A ciência foi sobrepassada pelas palavras de ordem, e criou-se a expectativa irreal de que temos as ferramentas para acabar com a aids. Na realidade, estamos diante de uma luta longa contra um vírus obstinado.

Devemos revitalizar o compromisso internacional contra o HIV e o financiamento, paralelamente ao aumento do financiamento interno, integrar o HIV nos orçamentos nacionais e sistemas de saúde, intensificar as intervenções de prevenção abrangentes e pesquisa e dobrar o nosso foco na implementação em grande escala, baseada na complexidade da dinâmica de transmissão do HIV e na confusão inerente aos desafios operacionais do mundo real.

O notável sucesso do tratamento da Aids continua a ganhar tempo, que deve ser utilizado para implementar uma prevenção abrangente, em escala adequada e buscar as novas ferramentas científicas que precisamos para vislumbrar um fim para a aids. Devemos abraçar esta oportunidade com urgência renovada, propósito e apreensão perante a enormidade do caminho ainda a ser percorrido. 

# PROMOVER A TESTAGEM DE HIV

## RESULTADOS DO MAIOR ESTUDO DE AUTOTESTE DE HIV DO MUNDO

Roger Pebody (*aidsmap*) • 22 de julho de 2016

Segundo os primeiros dados do STAR, o maior estudo para autoteste de HIV, existe uma forte demanda para o autoteste no Zimbábue rural. Outros estudos examinaram se kits de autoteste podem ajudar os parceiros de mulheres grávidas com a testagem e se este uso pode, às vezes, ser coercitivo.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define autoteste de HIV como “um processo em que um indivíduo que quer conhecer a sua sorologia para o HIV recolhe uma amostra, realiza um teste e interpreta o resultado por si mesmo, muitas vezes em privado”. Ao dar às pessoas a oportunidade de testar de forma discreta e conveniente, o autoteste de HIV pode aumentar a absorção de testes de HIV entre as pessoas não alcançadas por outros serviços de testagem do HIV, incluindo pessoas que nunca realizaram um teste.

### O ESTUDO STAR

O objetivo do projeto STAR é o de explorar uma gama de métodos de distribuição para compreender a sua eficácia em alcançar os usuários e facilitar sua vinculação com a assistência. O projeto de quatro anos tem como objetivo “catalisar” o mercado de autotestes de HIV e gerar evidências sobre a viabilidade, a aceitabilidade, aumento de escala, custos e custo-eficácia das diferentes abordagens.

O projeto visa influenciar as orientações da OMS e as políticas nacionais, como também ajudar as empresas e os decisores políticos a compreender a dimensão do mercado para o autoteste de HIV. Isto poderia incentivar os fabricantes a investir mais nesta área.

**mais de 730.000 autotestes de HIV estão sendo distribuídos em Maláui, Zâmbia e Zimbábue; a segunda fase será estendida à África do Sul e distribuirá de dois milhões de testes**



Distribuidor comunitário de testes, Harrison Gwaze, explica os benefícios de realizar um autoteste de HIV no Zimbábue

Na primeira fase do estudo (2015-2017) mais de 730.000 autotestes de HIV estão sendo distribuídos em Maláui, Zâmbia e Zimbábue. A segunda fase do projeto (2017-2019) será estendida à África do Sul e proporcionará mais de dois milhões de testes por meio dos modelos de distribuição mais bem sucedidos a fim de demonstrar o impacto do autoteste de HIV na saúde no nível da população.

Entre os modelos de distribuição a ser examinados estão:

- O **acesso aberto**, através de farmácias de varejo.
- **Distribuição semi-restrita** por agentes comunitários de saúde, educadores profissionais do sexo e mobilizadores para a circuncisão médica masculina voluntária.
- **Distribuição mais restritiva** por médicos em vários contextos: estabelecimentos de saúde pública, clínicas de circuncisão masculina, locais de testagem do HIV e profissionais de saúde privados.

### PROJETO PILOTO

A 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016) ouviu dados de um projeto piloto usando voluntários da comunidade pagos em uma área rural do Zimbábue. Um processo de consulta à comunidade identificou 79 voluntários que tinham a confiança dos seus pares para ir de porta em porta para explicar e distribuir kits de autoteste.

A demanda pelos dispositivos superou a oferta, com 8.095 kits distribuídos em um mês. Os voluntários foram bem sucedidos em alcançar tanto homens quanto mulheres: estimou-se que 61% dos homens adultos e 52% das mulheres adultas receberam kits de teste.

Os profissionais de saúde da região, às vezes expressam a opinião de que o autoteste seria melhor se feito sob a supervisão de um profissional de saúde, de modo a assegurar o aconselhamento e o resultado ser lido com precisão. Esta era uma opção no projeto, mas a esmagadora maioria das pessoas (85%) preferiu fazer o teste em privado.

Algumas semanas depois foram realizadas discussões em grupos focais na comunidade. A maioria dos entrevistados

apreciou tanto a oferta do autoteste quanto os voluntários da comunidade experientes e úteis. No entanto, algumas pessoas disseram que poderia ser difícil recusar a oferta dos testes “*porque você respeita o voluntário e eles fizeram um grande esforço para vir à sua casa*”.

**algumas pessoas disseram que poderia ser difícil recusar a oferta dos testes “porque você respeita o voluntário e eles fizeram um grande esforço para vir à sua casa”**

Durante as discussões em grupos focais tornou-se evidente que algumas pessoas com HIV previamente diagnosticadas, utilizaram um autoteste, a fim de “verificar” o seu estado sorológico.

Em um segundo estudo no Zimbábue, assistentes sociais trouxeram uma unidade móvel de teste para ambas as comunidades rurais e periurbanas. Dada a escolha entre ser testado por um profissional de saúde e usando um kit de autoteste, 70% escolheram o autoteste.

## ENSAIO COM AUTOTESTE PARA APOIAR A TESTAGEM DO PARCEIRO MASCULINO

Nos países da África e em outros lugares, as mulheres são geralmente testadas durante a gravidez, enquanto que os seus parceiros masculinos raramente acessam o teste de HIV. Várias estratégias têm sido tentadas para incentivar os homens a se testar durante a gravidez da parceira, com resultados mistos.

Poderiam os kits de autoteste fornecidos para as mulheres que frequentam clínicas pré-natais facilitar a testagem dos seus parceiros? Pesquisadores no Quênia realizaram um ensaio randomizado com três grupos, com o objetivo de aumentar as taxas de testes dos homens. O estudo envolveu 1.410 mulheres grávidas e seus parceiros.

Entre os homens que receberam uma carta referindo-os para locais de testagem, 28% testaram-se. Entre aqueles que receberam uma carta de encaminhamento melhorada, 37% testaram-se. No entanto, entre homens a cuja parceira foram fornecidos dois kits de autoteste, 83% testaram para o HIV.

## entre homens a cuja parceira foram fornecidos dois kits de autoteste, 83% testaram para o HIV

Quando as mulheres receberam os kits de autoteste, elas foram orientadas sobre as formas adequadas de discutir seu uso com o seu parceiro. As mulheres que tinham preocupações sobre reações violentas de um parceiro não receberam kits de autoteste.

Os dados qualitativos do estudo destacaram várias barreiras aos testes de HIV para homens, incluindo o estigma difundido para o HIV. Trabalhos que mantinham os homens ocupados durante o horário de funcionamento da clínica, que pode ser muito distante para ser acessível, também desencorajavam a testagem dos homens.

Além disso, alguns homens foram descritos como desdenhando o pedido de mulheres para se testar: “*Meu marido apenas ri e acha que sou tola.*”

Entre os parceiros do sexo masculino, a privacidade e a possibilidade do teste conjunto do casal foram ambos sentidos como importantes estimuladores da testagem.

“*Ele pode ter medo de ir para a clínica próxima, porque talvez o médico que você vai encontrar lá, vive na sua área ou ele te conhece. Sim, você disse que há privacidade, mas como você tem certeza de que ele não compartilhará [a informação] com outra pessoa?*”

“*Entre os dois processos, em casa e no hospital, é mais fácil fazê-lo em casa, porque se os kits são dados aos dois, ambos vão se testar juntos.*”

## COERÇÃO

Uma preocupação sobre o autoteste do HIV refere-se a saber se ele poderia ser usado coercitivamente, com uma pessoa forçando outra a se testar. Em muitos países onde o autoteste está sendo considerado como uma intervenção de saúde pública, já existem altos índices de violência baseada no gênero - é seguro fornecer kits de autoteste neste contexto?

## Em muitos países onde o autoteste é considerado intervenção de saúde pública já existem altos índices de violência baseada no gênero

Os investigadores que trabalham em um projeto de pesquisa de autoteste em Blantyre, Maláui, registraram 36

casos de violência baseada em gênero durante o período do estudo, incluindo dois casos que estimou-se ligados ao autoteste para HIV.

Algumas de suas descobertas foram paradoxais. Os homens eram mais propensos que as mulheres a dizer que seu parceiro os tinham ‘coagido’ a se testar. As mulheres, muitas vezes, levaram kits de autoteste para o lar e os pesquisadores consideram que a sua utilização muitas vezes possa empoderar as mulheres.

Um homem contou: “*Quando recebi o kit, passei dois dias sem me testar; então minha esposa disse que não ia comer naquele dia se eu não me testasse. Ela entrou no quarto e jogou água sobre as minhas roupas. Havia força, eu sabia que se eu não testasse não haveria sexo para mim.*”

A testagem coercitiva foi vista como aceitável ou benéfica em alguns contextos. Uma mulher disse: “*Às vezes é bom... se um de vocês na relação recusa-se a fazer o teste você pode duvidar dele. Por isso, é bom às vezes forçar alguém a fazer o teste de forma que todos saibam seu status de HIV.*”

Pessoas em relacionamentos estáveis eram mais propensas a ser coagidas a testar. As pessoas que regularmente sofriam de uma doença eram mais propensas a ser coagidas a se testar por membros da família.

“*É necessário, porque eles estão desejando-lhe bem. As pessoas têm que saber como eles estão [sorologia para o HIV] antes que seja tarde demais.*”

Um dos objetivos do projeto de pesquisa STAR de autoteste de HIV, descrito no início deste artigo, é entender melhor o quão comuns são a coerção e outros danos sociais possíveis, depois de ocorrido o autoteste. 

**Referências:** Sibanda EL et al. *Community-based distribution of HIV self-test kits: results from a pilot of door-to-door distribution of HIV self-test kits in one rural Zimbabwean community.* 21st International AIDS Conference, Durban, abstract LBPE041, 2016.

Napierala Mavedzenge S et al. *Acceptability, feasibility, and preference for HIV self-testing in Zimbabwe.* 21st International AIDS Conference, Durban, abstract WEPEC209, 2016.

Gichangi A et al. *Provision of oral HIV self-test kits triples uptake of HIV testing among male partners of antenatal care clients: results of a randomized trial in Kenya.* 21st International AIDS Conference, Durban, abstract WEPEC218, 2016.

Lora W et al. *Understanding coercion in the context of semi-supervised HIV self-testing in urban Blantyre, Malawi.* 21st International AIDS Conference, Durban, abstract WEPED293, 2016.

# DOIS CASOS DE PREP INSUFICIENTE COM TENOFOVIR SOZINHO COLOCAM QUESTÕES SIGNIFICATIVAS PARA A PESQUISA

Gus Cairns, *aidsmap* • 14 de janeiro de 2016

**E**m relatório apresentado originalmente na Conferência 2015 da BHIVA (Associação Britânica para HIV), foram detalhados dois casos onde níveis terapêuticos de tenofovir isolado inequivocamente não conseguem evitar a infecção pelo HIV em homens homossexuais. No primeiro, apesar do tenofovir aparentemente suprimir a carga viral no plasma sanguíneo, ele não consegue impedir o vírus de infectar as células do sistema imunológico.

O tenofovir isolado foi testado como profilaxia pré-exposição (PrEP) em dois grandes estudos: Partners PrEP e o estudo Tenofovir Bangkok, com resultados entre moderados e bons. Foi assumido com base em estudos de tenofovir isolado em animais que ele pode ser suficiente para prevenir o HIV, embora os resultados tenham sido mistos.

Não foi relatado, até o momento, caso inequívoco do fracasso de tenofovir mais emtricitabina (*Truvada*®). Porém, estes casos levantam uma série de questões interessantes:

- se os níveis de tenofovir necessários para prevenir a infecção precisam ser maiores do que aqueles utilizados para o tratamento;
- se a coinfeção com hepatite B pode ter tornado a infecção pelo HIV mais provável;
- se os homens teriam sido infectados se tivessem tomado tenofovir + emtricitabina (*Truvada*®); e se não,
- quais são as contribuições exatas para a prevenção de cada uma das duas drogas.

Indivíduos não tomavam tenofovir apenas como PrEP, mas também como tratamento para a hepatite B crônica. Um tinha tido infecção persistente da hepatite B por seis anos e usado tenofovir por quatro anos. O outro teve hepatite B por sete anos e tomou tenofovir por três anos.

**Em relatório apresentado originalmente na Conferência 2015 da BHIVA foram detalhados dois casos em que níveis terapêuticos de tenofovir isolado inequivocamente não conseguem evitar a infecção pelo HIV em homens homossexuais**

## OS PACIENTES

No caso do primeiro paciente (paciente A), a data de infecção pelo HIV pôde ser identificada quase exatamente. Com efeito, ele testou positivo apenas 12 dias após um teste de anticorpos western blot confirmatório de HIV ter resultado negativo. Embora este seja um período de tempo anormalmente curto para o desenvolvimento de anticorpos anti-HIV, não é desconhecido. Estima-se que a data mais provável para a sua exposição real ao HIV, com base no seu relato de sexo anal receptivo sem preservativo com um parceiro casual foi um dia após seu resultado de teste negativo para o HIV. Seis dias mais tarde ele relatou sintomas gripais leves sugestivos de doença de soroconversão ao HIV e foi testado novamente.

O segundo paciente (paciente B) não tinha tido um teste de HIV negativo recente, mas foi hospitalizado com

uma doença semelhante à gripe grave, com fadiga e dores musculares, sugestivo de soroconversão ao HIV. Baseado em seu primeiro teste positivo de HIV, no qual não havia anticorpos, mas sim para a proteína p24, e também em seu relato de sexo anal receptivo sem preservativo, estima-se que o tempo provável de infecção foi de cerca de duas semanas anteriores ao teste.

Ambos os homens pareciam ter excelente adesão ao tenofovir com base na contagem de comprimidos. Mais exatamente, os níveis de tenofovir foram avaliados no dia em que testaram positivo.

O paciente A tinha tomado o tenofovir 24 horas antes de seu teste de nível de medicamento e estava, portanto, no nível mais baixo de sangue que seria de esperar. O seu nível de tenofovir foi de cerca de 75 nanogramas por mililitro de sangue (ng/ml), o que significa que ele tinha níveis mínimos mais baixos do que cerca de 80% dos pacientes, mas ainda dentro do nível terapêutico para o tratamento de hepatite B e HIV. (A IC95 de tenofovir, que é a quantidade de fármaco no sangue suficiente para reduzir a replicação do HIV em 95%, é de 6,8 a 35 ng/ml).

O paciente B tinha tomado tenofovir sete horas antes de seu resultado do teste de HIV e tinha um nível de sangue de 230 ng/ml ou superior a 75% da média dos pacientes, sete horas depois de uma dose. Ambos os resultados indicam que a absorção de tenofovir era normal.

**enquanto o paciente A tinha uma relação CD4/CD8 relativamente normal de 1,16, o paciente B tinha a relação “invertida”, tipicamente observada em pessoas com HIV**

Ambos os pacientes tinham contagens de células CD4 entre 550 e 600 células/mm<sup>3</sup> – notavelmente mais baixas do que a contagem de CD4 típicos observados em pessoas HIV-negativas – e enquanto o paciente A tinha uma relação CD4/CD8 relativamente normal de 1,16, o paciente B tinha a relação “invertida”, tipicamente observada em pessoas com HIV: 0,49 [pessoas soronegativas normalmente têm mais células CD4 do que CD8. Em pessoas com HIV este quociente é geralmente invertido imediatamente após a infecção aguda e permanece assim sem tratamento]. De qualquer forma, estes números mostram que, apesar do tenofovir, ambos tinham sofrido danos imunitários significativos durante a infecção aguda pelo HIV – como geralmente acontece.

## DIFERENÇAS

A maior diferença entre os dois pacientes foi que, no paciente A o tenofovir, apesar de não prevenir a infecção pelo HIV, parecia estar suprimindo sua carga viral de HIV no sangue. Embora testasse positivo para o HIV e ter HIV integrado em sua célula (ver abaixo), em nenhum momento ele teve uma carga viral acima de 50 cópias/ml. Este ‘embotamento’ da carga viral do HIV tem sido visto antes em casos de falha de PrEP, especificamente nos estudos em animais que estabeleceram sua eficácia. Isso significa que o seu HIV não podia ser testado para ver se ele tinha adquirido, ou já possuía resistência ao tenofovir. Este paciente iniciou o tratamento com Eviplera (rilpivirina/tenofovir/emtricitabina), assim que testou HIV-positivo.

O paciente B tinha uma carga viral de pouco mais de 100.000 cópias/ml – não especialmente alta para infecção aguda ou recente. Apesar de ter replicação ativa do HIV em presença

de níveis elevados de tenofovir, ele não tinha mutações de resistência, ilustrando, como outros estudos têm feito, que a resistência ao tenofovir raramente se desenvolve nos casos em que as pessoas com HIV tomam PrEP. No entanto, para evitar a resistência, o paciente B foi inserido em um tratamento intensificado de três classes de antirretrovirais: *Truvada*<sup>®</sup> (tenofovir / emtricitabina), darunavir reforçado e raltegravir, o que resultou na supressão bem sucedida de sua carga viral.

**Estes casos podem ser os primeiros a mostrar que uma dose diária de tenofovir não consegue impedir a infecção pelo HIV**

Estes casos podem ser os primeiros a mostrar que uma dose diária de tenofovir não consegue impedir a infecção pelo HIV. Num dos maiores estudos randomizados de PrEP, Partners PrEP, houve seis casos de infecção por HIV (Donnell) em pessoas que, na visita em que foram diagnosticados com HIV, tinham níveis de tenofovir consistente com a dose diária (dois deles também tomavam emtricitabina).

Porém, em todos os casos, menos em um, os participantes se infectaram com o HIV em qualquer momento nos últimos três meses desde sua última visita. Portanto, podiam não estar tomando a PrEP no momento real em que eles foram infectados.

## CASO ÚNICO

Num caso, o participante tinha um nível de tenofovir consistente com a dose diária um mês antes de ser diagnosticado com HIV e na visita em que ele foi diagnosticado. Este é o único caso anterior conhecido em que a falha de PrEP em proteger contra a infecção, apesar da presença de níveis de medicamento de proteção, parece a interpretação mais provável dos dados.

Os pesquisadores comentam que seus casos mostram que “a PrEP com monoterapia de tenofovir em homens que fazem sexo com homens tem dados

de eficácia limitada e que a aquisição do HIV pode ocorrer em presença de níveis de tenofovir dentro do intervalo terapêutico necessário para tratar o HIV”. Eles apontam que nunca foi realmente determinado se o nível de tenofovir (ou qualquer outro medicamentos isolado) suficiente para tratar o HIV é suficiente para prevenir a infecção.

**Como observam os pesquisadores, a esmagadora maioria dos casos da chamada “falha de PrEP” é devida a pessoas que não estão realmente tomando a PrEP**

Eles também suscitam a hipótese de que a infecção por hepatite B pode aumentar a susceptibilidade ao HIV, mesmo quando ele aparece em grande parte suprimido virologicamente. Como observam os pesquisadores, a esmagadora maioria dos casos da chamada “falha de PrEP” é devida a pessoas que não estão realmente tomando a PrEP, e deve estimular mais pesquisas sobre os esquemas de PrEP ainda mais protetores, e pode adicionar tensão sobre recomendar esquemas de PrEP intermitente.

No entanto, como observam os pesquisadores, a esmagadora maioria dos casos da chamada “falha de PrEP” são devidas a pessoas que não estão realmente tomando a PrEP: o fato de esses dois casos serem relatados sublinha que a infecção pelo HIV em situações em que parece que as pessoas têm tomado PrEP consistentemente é extremamente rara. 

## REFERÊNCIAS:

- Fox J et al. *Tenofovir disoproxil fumarate fails to prevent HIV acquisition or the establishment of a viral reservoir: two case reports*. Journal of Infectious Disease and Therapy, early online publication. DOI 10.1007/s40121-015-0102-x. 2016.
- Fox J et al. *Pre-exposure prophylaxis fails to prevent HIV-1 infection or the establishment of a significant viral reservoir*. 21st annual BHIVA conference, Brighton. Abstract P10. 2015..
- Donnell D et al. *HIV Protective Efficacy and Correlates of Tenofovir Blood Concentrations in a Clinical Trial of PrEP for HIV Prevention*. JAIDS 66(3): 340–348. 2014

# USO DE PREP EXCEDE 79.000 PESSOAS, SEGUNDO PESQUISA EM FARMÁCIAS NOS EUA

## ALGUNS GRUPOS, PORÉM, NÃO TÊM SE BENEFICIADO COMO PODERIAM

Liz Highleyman, em colaboração com [hivandhepatitis.com](http://hivandhepatitis.com)  
19 de julho de 2016

Foto: Jan Brittenson/hivandhepatitis.com



Em AIDS 2016, Scott McCallister apresenta dados de uso de PrEP adquirida em farmácias nos EUA

**D**e acordo com os últimos resultados de uma pesquisa de farmácias realizada pela farmacêutica Gilead Sciences, mais de 79.000 pessoas nos EUA começaram o uso do *Truvada*® (TDF+FTC, ou seja tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina, dois antirretrovirais usados para o tratamento de pessoas com HIV) para profilaxia pré-exposição (PrEP) nos últimos quatro anos. Estes resultados foram apresentados na 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), em Durban, África do Sul. No entanto, enquanto se observaram grandes ganhos no uso da PrEP entre

os homens em cidades com grandes comunidades gay, alguns grupos não estão se beneficiando tanto quanto poderiam.

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) aprovou o *Truvada*® (tenofovir / emtricitabina) para a prevenção do HIV em julho de 2012. A adoção foi inicialmente lenta, mas no final de 2013 começou a subir acentuadamente, pois homens gays e bissexuais começaram a promover a PrEP em suas comunidades. No entanto, tem sido difícil estimar o número total de pessoas que usaram a PrEP, porque essa informação não é recolhida de forma centralizada.

Em uma conferência em 2013, pesquisadores da Gilead apresentaram pela primeira vez os resultados de uma pesquisa com pouco mais da metade das farmácias, mostrando que menos de 1.300 prescrições de *Truvada*® para PrEP foram dispensadas em 2012. Cerca de metade dos beneficiários eram mulheres. Uma atualização apresentada no ano seguinte levou o total para cerca de 3.250 e, em uma reunião em outubro de 2015 o pesquisador de PrEP, Robert Grant, disse que os números mais recentes da pesquisa mostraram que as prescrições de PrEP tinham mais do que duplicado, para cerca de 8.500, ao passo que a proporção de farmácias respondedoras tinha caído.

**Em 2015, os números mais recentes da pesquisa mostraram que as prescrições de PrEP tinham mais do que duplicado, para cerca de 8.500, ao passo que a proporção de farmácias respondedoras tinha caído**

### OS NÚMEROS MAIS RECENTES

Durante AIDS 2016, Scott McCallister, da Gilead, apresentou os resultados de uma análise de dados de prescrição, preservando o anonimato dos pacientes, de 80% das farmácias dos EUA que dispensaram *Truvada*® entre janeiro de 2012 e dezembro de 2015.

30

BOLETIM VACINAS

15

Os pesquisadores usaram um algoritmo para filtrar as prescrições de *Truvada*<sup>®</sup> que provavelmente não eram para PrEP, excluindo as pessoas que o usaram para o tratamento do HIV (indicado por um diagnóstico de HIV registrado, doenças oportunistas ou uso de outros antirretrovirais), profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP) ou tratamento da hepatite B.

Especialistas concordam que o número de pessoas iniciando a PrEP com *Truvada*<sup>®</sup> nesta pesquisa de farmácias da Gilead, subestimam o número total de usuários de PrEP nos EUA. Por exemplo, o levantamento não inclui as pessoas que recebem PrEP através do sistema Medicaid ou programas privados de PrEP, tais como Kaiser Permanente, em San Francisco.

Em seu relatório, o Dr. McAllister afirma que somente no ano de 2015, a PrEP foi prescrita para um total de 2.936 pessoas em Nova York; 1.094 em San Francisco; 1.001 em Chicago; e 840 em Washington, DC. Em contraste, uma recente pesquisa informal de grandes provedores de PrEP em San Francisco elevou o número acumulado em mais de 6.000 prescrições. Embora estes números não sejam estritamente comparáveis, eles dão um sentido da diferença nos números relatados.

## DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E IDADE

Desses usuários de PrEP, 60.872 eram homens e 18.812 eram mulheres. Se as mulheres representavam quase metade (2.740 de 6.210) dos que começaram a PrEP em 2012, a proporção caiu para cerca de um quarto (5.051 de 21.906) em 2015. Embora o número absoluto de mulheres que tomam PrEP tenha aumentado ligeiramente ao longo dos quatro anos, um aumento muito maior do uso por homens baixou a proporção de mulheres no total.

**Embora o número absoluto de mulheres que tomam PrEP tenha aumentado ligeiramente ao longo dos quatro anos, um aumento muito maior do uso por homens baixou a proporção de mulheres no total**

A idade média do total de pessoas que iniciaram a PrEP foi de 36 anos, as mulheres um pouco mais jovens do que os homens (33 vs 37 anos, respectivamente). Além disso, enquanto 28% das mulheres não tinham menos de 25 anos, este foi o caso de apenas 11% dos homens.

## DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A distribuição geográfica mostrou que cinco estados – Califórnia, Nova York, Texas, Flórida e Illinois – foram responsáveis por pouco mais da metade de todas as prescrições de *Truvada*<sup>®</sup> para PrEP em todo o país. Além do tamanho, alguns desses estados possuem cidades com grandes populações de homens homossexuais que têm promovido o uso e conduzido aumentos rápidos da PrEP em suas comunidades, como em San Francisco, Nova York, Chicago e Seattle. Mas, um estado menor – Massachusetts – teve a maior porcentagem de seus moradores usando PrEP, em 0,073%.

## RAÇA E ETNIA

McAllister justificou que a análise de dados sobre a raça/etnia dos usuários de PrEP era mais difícil porque esta informação geralmente não está incluída nas prescrições das farmácias. afirmou, porém, que aqueles cujos dados estavam disponíveis eram desproporcionalmente brancos. Na recente Conferência ASM Microbe, Staci Bush, da Gilead, relatou que entre os 44% dos usuários de PrEP com dados disponíveis, 74% eram pessoas brancas, enquanto os hispânicos correspondiam a 12%, os afro-americanos 10% e asiáticos 4%, representando proporções muito menores.

## DISTRIBUIÇÃO DOS USUÁRIOS DE PREP E DA EPIDEMIA

O apresentador observou que esta distribuição dos usuários da PrEP não reflete a distribuição da epidemia do HIV nos EUA. De acordo com os CDC, 44% dos novos diagnósticos de HIV ocorrem entre afro-americanos, estes compõem cerca de 12% da população dos EUA. Jovens gays e bissexuais negros estão em risco especialmente elevado, e as mais altas taxas de incidência são majoritariamente observadas em estados do sudeste.

**De acordo com os CDC, 44% dos novos diagnósticos de HIV ocorrem entre afro-americanos, estes compõem cerca de 12% da população dos EUA**

“Apesar desta tendência dos EUA de aumento do uso de [tenofovir / emtricitabina para] PrEP, as barreiras devem ser abordadas e diminuídas para aqueles com alto risco de infecção pelo HIV, incluindo as mulheres, os menores de 25 anos e em estados com altas taxas de infecção”, concluíram os pesquisadores.

Questionado em uma coletiva de imprensa de AIDS 2016 sobre as razões para as disparidades na utilização da PrEP em diferentes populações, o Dr. McAllister sugeriu que homossexuais e, talvez, as pessoas transexuais possam ter um nível de conforto superior usando a PrEP, porque os seus fornecedores são mais experientes e suas comunidades têm feito mais educação entre pares. As mulheres, por outro lado, podem ter menos “pontos de contato” para acesso à PrEP, já que as clínicas de saúde reprodutiva e obstetras/ginecologistas podem não estar informados como as clínicas de saúde sexual que servem os homens homossexuais, destacando a necessidade de esforços de educação e sensibilização mais abrangentes. [⚡](#)

**Referência:** Rawlings K et al (Apresentação McAllister S). FTC / TDF (*Truvada*<sup>®</sup>) para utilização da profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) nos Estados Unidos: 2013-2015. 21<sup>a</sup> Conferência Internacional de AIDS 2016, Durban, África do Sul, sumário TUAX0105.

# PREP PODE REDUZIR AINDA MAIS O RISCO DE INFECÇÃO POR HIV DEPOIS QUE PARCEIRO INICIAR TRATAMENTO

4 NOVAS INFECÇÕES PELO HIV DAS 83 ESPERADAS SEM PREP E SEM TAR RESULTARAM NUMA REDUÇÃO DE 95% DO RISCO RELATIVO

Liz Highleyman, em colaboração com [hivandhepatitis.com](http://hivandhepatitis.com), 21 de julho de 2016

Foto: Jan Brittenson / [hivandhepatitis.com](http://hivandhepatitis.com)



Jared Baeten apresenta em AIDS 2016 resultados recentes de estudo de PrEP

## O ESTUDO PARTNERS PREP

Jared Baeten, da Universidade de Washington, em Seattle (EUA), apresentou os resultados do Projeto de Demonstração Partners PrEP, que estudou a viabilidade no mundo real de TAR mais PrEP para casais sorodiscordantes na África.

O estudo original Partners PrEP, que o pesquisador apresentou na Conferência da Sociedade Internacional de AIDS, em 2011, distribuiu aleatoriamente parceiros HIV-negativos em casais heterossexuais sorodiscordantes no Quênia e Uganda para receber TDF-FTC (as drogas em *Truvada*®), tenofovir sozinho ou um placebo.

O projeto de demonstração foi realizado em quatro centros no Quênia e Uganda, que participaram do ensaio randomizado Partners PrEP. Foi recrutada uma nova coorte de 1.013 casais heterossexuais sorodiscordantes em que nenhum dos parceiros tinha tomado medicamentos antirretrovirais.

Na época, as Diretrizes da Organização Mundial de Saúde e do país recomendavam o início da TAR com base na contagem de células CD4, e não necessariamente para todos os diagnosticados com HIV.

O acompanhamento do Projeto de Demonstração Partners PrEP visava mostrar se uma combinação integrada de PrEP para os parceiros negativos

**P**esquisadores relataram, durante a 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), em Durban, África do Sul, que o uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) com TDF-FTC (tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina ou *Truvada*®) ao parceiro HIV-negativo, em um casal sorodiscordante, nos primeiros seis meses após o parceiro soropositivo iniciar a terapia antirretroviral (TAR) pode servir como uma “ponte” de proteção contra a infecção pelo HIV.

Alguns estudos têm mostrado que o tratamento antirretroviral eficaz de uma pessoa com HIV, reduz drasticamente

o risco de transmissão do HIV – um conceito conhecido como Tratamento como Prevenção (TcP) –, em torno de 90%. Por sua vez, a PrEP utilizada por uma pessoa sem HIV reduz o risco de infecção em mais de 90%. Em ambos os tratamentos deve ser respeitada a adesão, isto é, os medicamentos devem ser tomados de forma continuada e regular. A combinação dessas duas abordagens tem se revelado altamente eficazes e podem preencher eventuais lacunas que ocorrem, por exemplo, se uma pessoa tiver começado recentemente a TAR e ainda não tenha alcançado uma carga viral indetectável.

além da TAR para parceiros positivos poderia reduzir ainda mais o risco de transmissão do HIV. No momento em que este estudo foi iniciado, em novembro de 2012, havia ampla evidência de que tanto a PrEP quanto o Tratamento como Prevenção eram eficazes. Por isso, todos os participantes receberam ambas as intervenções neste estudo aberto (não-randomizado).

A idade mediana dos participantes era de 30 anos [mediana: valor que divide um grupo em duas metades. Neste caso, metade tinha menos de 30 anos e a outra metade tinha mais de 30 anos]. Em dois terços dos casais a mulher era HIV-positiva. Os parceiros positivos tinham uma contagem mediana de células CD4 de 436 células/mm<sup>3</sup> e uma carga viral mediana superior a 37.000 cópias/ml. A maioria (65%) disse ter tido relações sexuais desprotegidas no mês anterior ao recrutamento.

**A PrEP foi mantida por tanto tempo quanto o parceiro positivo atrasasse o início do tratamento, ou pelos primeiros seis meses após o início da TAR, dando tempo para que a carga viral se tornasse indetectável**

Após o recrutamento, foi oferecida a TAR ao parceiro HIV-positivo de acordo com as Diretrizes nacionais – menos de 350 células/mm<sup>3</sup>, até meados de 2013 e depois tratamento universal. Já ao parceiro HIV-negativo foi oferecido *Truvada*<sup>®</sup> diário. A PrEP foi mantida por tanto tempo quanto o parceiro positivo atrasasse o início do tratamento, ou pelos primeiros seis meses após o início da TAR, permitindo que a carga viral se tornasse indetectável. A PrEP era prorrogada se o parceiro positivo tivesse interrupções de tratamento ou adesão insuficiente conhecida.

O projeto de demonstração selecionou casais com base em um algoritmo de risco que dava notas de 1 a 10, dependendo do risco informado para o HIV, incluindo os critérios de idade mais jovem, convivências em vez de casamen-

to, sexo desprotegido recente, parceiros masculinos não circuncidados e parceiros positivos com uma alta carga viral. Casais com uma pontuação de cinco ou superior eram elegíveis para o estudo.

Na Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas de 2015 (CROI 2015), Baeten relatou resultados provisórios, quando informou a soroconversão de dois parceiros inicialmente soronegativos. No lugar de um grupo usando placebo, os pesquisadores utilizaram a taxa de incidência no grupo de placebo do estudo randomizado original Partners PrEP para estimar que 40 novas infecções ocorreriam na ausência de TAR e PrEP – uma redução de risco de 96%.

**Até junho de 2016, a cerca de 30 dias da recente Conferência de Durban, 91% dos parceiros positivos tinham começado a TAR e quase todos tinham alcançado a supressão viral (<400 cópias/ml). A maioria (97%) dos parceiros negativos aceitou a PrEP oferecida**

## RESULTADOS

Em AIDS 2016, Baeten apresentou resultados finais atualizados com dados. Até junho de 2016, a cerca de 30 dias da recente Conferência de Durban, 91% dos parceiros positivos tinham começado a TAR e quase todos tinham alcançado a supressão viral (<400 cópias/ml). A maioria (97%) dos parceiros negativos aceitou a PrEP oferecida. Os casais usaram TAR isolada por 39% do tempo de acompanhamento, PrEP isolada por 20%, e TAR e PrEP por 33%, e nem TAR nem PrEP durante 7% do tempo de acompanhamento.

Até o final do acompanhamento ocorreram quatro novas infecções pelo HIV, em comparação com as 83 esperadas sem TAR ou PrEP, resultando numa redução do risco relativo de 95%. A proteção foi semelhante, independentemente do sexo, da idade ou da carga viral pré-tratamento.

A adesão à combinação de PrEP e TAR foi boa durante o projeto de demonstração, pois 82% das amostras de sangue

apresentaram tenofovir detectável entre os parceiros HIV-negativos que começaram a PrEP e foram selecionados aleatoriamente para o teste de nível de medicamento.

## ANÁLISE DOS PARTICIPANTES INFECTADOS DURANTE O ENSAIO

No entanto, nenhum dos indivíduos recém-infectados estava realmente usando PrEP [nem o parceiro usando TAR] consistentemente – e, de fato, eles estavam em casais em que ambos não usaram nenhum dos dois.

Uma mulher tinha terminado com seu parceiro positivo e parou a PrEP, enquanto uma segunda mulher tinha um parceiro que ainda não queria começar o tratamento e ela também parou a PrEP; nenhuma das duas mulheres tinha tenofovir detectável no seu sangue no momento da infecção. Uma terceira mulher era uma profissional do sexo que usava a PrEP de forma inconsistente. O único homem infectado tinha rejeitado a PrEP e teve múltiplas parceiras sexuais.

“Neste projeto de demonstração de rótulo aberto de fornecimento integrado de TAR e PrEP para a prevenção do HIV em casais sorodiscordantes, foi observada a virtual eliminação da incidência do HIV”, concluíram os pesquisadores.

“Intervenções como essa poderiam ter um efeito substancial sobre a epidemia do HIV”, salientou o Dr. Baeten, investigador principal do estudo numa coletiva de imprensa durante AIDS 2016. “Tanto a PrEP como a TAR são intervenções extremamente importantes que podem virtualmente eliminar a transmissão do HIV.” 

**Referência:** Baeten J et al. *Integrated delivery of PrEP and ART results in sustained near elimination of HIV transmission in African HIV serodiscordant couples: final results from The Partners Demonstration Project.* 21st International AIDS Conference, Durban, abstract WEAC0105, 2016.

# CROI 2016: PRIMEIROS DADOS DE EFICÁCIA DE UMA INJEÇÃO TRIMESTRAL, COM CABOTEGRAVIR COMO PREP

PARTICIPANTES MOSTRARAM GRANDE ACEITAÇÃO AO MÉTODO PROFILÁTICO, EMBORA AS INJEÇÕES TENHAM SIDO MAIS DOLOROSAS DO QUE O ESPERADO

Francesc Martinez, *aidsmap*, gtt • 25/02/2016

O estudo apresentado na Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), ocorrida em fevereiro de 2016 na cidade de Boston (EUA), avaliou o uso de uma formulação injetável de administração trimestral do antirretroviral cabotegravir, atualmente em pesquisa, como profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP, na sigla em inglês).

O Estudo Eclair observou dois eventos imprevistos: a absorção da formulação foi mais rápida do que o esperado e a dor no local da injeção foi maior do que o esperado. Porém, poucas pessoas deixaram o estudo por este motivo e a maioria se mostrou interessada pelo método preventivo, caso liberado.

## O ESTUDO ECLAIR

Durante 81 semanas, o estudo ECLAIR desenvolveu um importante método de pesquisa. Antes de administrar injeções de liberação prolongada, os participantes receberam quatro semanas de cabotegravir via oral para descartar a intolerância ao medicamento. Um quinto dos 126 participantes (n = 21) recebeu placebo durante todo o estudo (tanto na etapa oral como na etapa de injeção).

Nas semanas 5, 17 e 29 foram administradas duas injeções de 2ml contendo 800mg de cabotegravir ou soro no grupo controle. Após o término do efeito da última injeção (semana 41) foi iniciada a etapa de acompanhamento do estudo.

A população do estudo consistiu inteiramente de homens. A faixa etária foi de 18 a 64 anos. Um estudo prévio avaliou uma população considerada de baixo risco

de adquirir o HIV, porque ele foi dirigido principalmente para avaliar a segurança, medindo a eficácia somente como um objetivo secundário. A idade média foi de 30,5 anos, 57% eram brancos e 32% eram afroamericanos. Dos participantes, 80% eram homens gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH).

Durante a etapa oral do estudo, 11 pessoas que tomavam cabotegravir e uma que tomava placebo deixaram o estudo. Este fato, nas palavras dos pesquisadores, poderia ser devido à precaução dos médicos de não permitir a entrada na etapa de injeção de ninguém com efeitos colaterais, mesmo que leves.

## REAÇÕES À INJEÇÃO

No estágio das injeções, sete pessoas – todas do grupo que usava cabotegravir – deixaram a pesquisa. Durante a etapa injetável, os principais efeitos colaterais foram reações no local da injeção, que ocorrera em 93% das pessoas com cabotegravir e 57% com o placebo.

As medições dos níveis de cabotegravir mostraram absorção mais rápida do que o esperado. A concentração máxima de cabotegravir no sangue foi maior do que o esperado (5-6 µg/mL) e a concentração mínima foi menor do que o esperado (0,3 a 0,6 µg/mL). Por isto, é muito possível que em estudos futuros uma administração bimestral seja avaliada, já que a concentração mínima aproximou-se da concentração inibitória de 90% (IC90, na sigla em inglês, é a concentração que inibe a replicação de 90% dos vírus e é considerada o limite inferior aceitável).

**O diagnóstico de infecção do participante em uso de cabotegravir ocorreu na semana 53 e foi considerada uma infecção não relacionada com cobertura profilática inadequada pelo cabotegravir**

No estudo, houve dois casos de infecção pelo HIV (um participante no grupo do placebo e outro grupo do cabotegravir). O diagnóstico de infecção do participante em uso de cabotegravir, no entanto, ocorreu na semana 53 (cerca de 6 meses após a última injeção) e foi considerada uma infecção muito recente, que não está relacionada – ao menos pelos pesquisadores – com cobertura profilática inadequada pelo cabotegravir.

A pesquisa mostrou que o cabotegravir injetável seria um método aceitável de PrEP. Estudos futuros enfrentam os desafios resultantes deste ensaio (absorção rápida, dor das injeções). Atualmente, uma nova pesquisa avalia esta estratégia em mulheres e num futuro próximo é esperada a comparação de sua eficácia com aquela do tenofovir / emtricitabina (*Truvada*®).

Das pessoas em uso de cabotegravir, 62% ficaram satisfeitas com a estratégia e 74% mostraram-se propensas a usá-lo se o medicamento for licenciado. A maioria preferiu a injeção trimestral à ingestão oral diária. 

**Referência:** Markowitz M et al. *ÉCLAIR: phase 2a safety and PK study of cabotegravir LA in HIV-infected men*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 106.

# ÀS VÉSPERAS DA CHEGADA DA PREP, SUS TERÁ DE SE REINVENTAR PARA PREVENIR HIV

Henrique Contreiras • Agência de Notícias da AIDS, 10/04/2015

O Sistema Único de Saúde (SUS) se readapta à grande mudança que o campo do HIV sofreu nos últimos anos. O maior desafio é reorganizar o atendimento e incluir os soronegativos sob risco. A prevenção, que antes se limitava a métodos comportamentais como o preservativo, agora contará cada vez mais com remédios. A nova estratégia é chamada de prevenção combinada.

Dos três métodos preventivos medicamentosos que emergem, um é antigo, mas nunca emplacou no Brasil, sendo pouco usado por aqui. É a profilaxia pós-exposição (PEP, do inglês *post-exposure prophylaxis*), o coquetel de emergência que deve ser tomado até 72 horas após uma situação de risco.

O segundo método é uma releitura: o Tratamento como Prevenção (TcP). Em 2011, provou-se que tratar o soropositivo impede que ele transmita o vírus. Se antes o objetivo do tratamento era melhorar a saúde do portador, agora é também proteger seus parceiros. A consequência prática do TcP foi que em muitos países o coquetel passou a ser recomendado assim que a pessoa descobre ter o vírus, mesmo que esteja saudável. No Brasil, o Ministério da Saúde aderiu à medida em 2013.

O terceiro método é inovador. A profilaxia pré-exposição (PrEP, do inglês *pre-exposure prophylaxis*) consiste no uso contínuo de um coquetel reduzido por pessoas soronegativas que estejam sob alto risco de se infectar. A PrEP está em uso nos Estados Unidos desde 2012 e foi endossada pela OMS em 2014. No Brasil,



está em avaliação por meio de pesquisa conduzida pela Fiocruz, em parceria com a USP e o CRT-AIDS de São Paulo.

**A PrEP está em uso nos Estados Unidos desde 2012 e foi endossada pela OMS em 2014. No Brasil, está em avaliação por meio de pesquisa conduzida pela Fiocruz, em parceria com a USP e o CRT-AIDS de São Paulo**

## NOVA FRENTE DE ATENDIMENTO

Um dos desafios, portanto, é ampliar o uso da PEP – um método que qualquer brasileiro sexualmente ativo pode um dia precisar. A PEP demorou a ser liberada no país e ainda hoje seu uso no SUS é restrito e elitizado. Com o advento da prevenção combinada, porém, o método ganha destaque. E não só no Brasil – a OMS, que restringia a PEP a estupros, mudou de posição em dezembro último.

Depois de anos de oferta restrita e má divulgação, gestores do SUS passam a valorizar a PEP. Os protocolos de atendimento estão passando por revisão em Brasília e a tendência é que se aumente sua disponibilidade

nas emergências. O Ministério da Saúde também já está investindo em pesquisas sobre o método.

**A chegada da PrEP no SUS significa a abertura de uma nova frente de atendimento – o acompanhamento regular de soronegativos com maior risco de se infectar**

Mas, o que vai exigir mais criatividade e ousadia dos gestores é mesmo a PrEP. A chegada da PrEP no SUS significa a abertura de uma nova frente de atendimento – o acompanhamento regular de soronegativos com maior risco de se infectar. Homens bissexuais, gays, mulheres trans e profissionais do sexo são considerados grupos preferenciais para o método por conta do maior risco de infecção no caso de uma exposição.

“Por enquanto, só temos PrEP para gays, pela pesquisa. Mas queremos também oferecer para héteros que têm exposições repetidas”, espera Denize Lotufo, médica infectologista do CRT. Pesquisa no CRT mostrou que 11% usaram a PEP mais de uma vez. “No uso repetido, seria mais lógico fazer PrEP”.

Para o pesquisador da USP Alexandre Grangeiro, “os serviços de saúde estão muito pouco preparados para programas de suporte contínuo a essas populações mais expostas”.

De fato, a relação da pessoa vulnerável com o SUS sempre foi pontual – um exame aqui, um aconselhamento ali, às vezes uma PEP. Até que se infecta e ganha uma matrícula num posto de HIV.

Mas, poderia ser diferente – o serviço poderia acompanhar essas pessoas, discutindo a minimização de seu risco e intervindo sobre fatores sociais e psicológicos envolvidos.

(\*) Henrique Contreiras, médico e colaborador da Agência de Notícias da Aids (henrique@agenciaaids.com.br)

Agora, com a PrEP, que exige consultas médicas trimestrais e exames, terá que se criar um serviço para soronegativos sob risco, o que pode ser a oportunidade para um trabalho mais amplo. Críticos do entusiasmo com a PrEP temem que a intervenção se reduza ao remédio.

Segundo Denize, ainda não há consenso sobre como será este novo serviço. “Não vamos colocar o soronegativo para ser atendido no ambulatório de HIV, que é o lugar dos soropositivos. Estamos avaliando qual seria o local. Tradicionalmente, o lugar do soronegativo é o Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), que teria de se reinventar.” A infectologista prevê dificuldades. “O nosso serviço atende seis mil pessoas com HIV. É uma doença crônica, as pessoas estão vivendo e entram novas. Tem serviço na cidade de São Paulo em que há falta de profissional. Está difícil atender os positivos, imagina os negativos!”

### CASAIS DE POSITIVO COM NEGATIVO

O Tratamento como Prevenção (TcP) também traz o soronegativo para o SUS – aquele que tem um parceiro soropositivo. Grangeiro discute as implicações do TcP para o atendimento a esses casais, chamados sorodiscordantes.

**Temos que começar a acompanhar esse negativo, fazer exames periódicos, discutir as formas de exposição, a adesão do parceiro positivo ao medicamento.**

“Antes, o parceiro negativo aparecia na hora que precisava de PEP. Isso deve diminuir. Temos que começar a acompanhar esse negativo, fazer exames periódicos, discutir as formas de exposição, a adesão do parceiro positivo ao medicamento. Se o positivo optou por se tratar e tem a carga viral indetectável, se o casal tem um melhor gerenciamento das práticas sexuais, não tem sentido o negativo ficar usando PEP ou PrEP.”

Para Denize, um dos aspectos positivos do TcP será o estímulo a uma adesão correta à medicação. “Tomar o remédio com disciplina será também uma forma de proteger o parceiro”. 

# PREVENÇÃO RENOVADA

**Ricardo Vasconcelos (\*)**

**D**esde o primeiro caso descrito de infecção por HIV, em 1981, o número de pessoas que vivem com o vírus no mundo nunca parou de aumentar. É verdade que, devido a todos os esforços, campanhas e estratégias de prevenção nesses 35 anos de epidemia, temos os casos aumentando em ritmo menos acelerado hoje do que na década de 1990. Entretanto, ainda temos no Brasil em torno de 40.000 novos casos da infecção notificados anualmente.

Este número em 2016 nos lembra que, se no campo do tratamento dos soropositivos houve desenvolvimento notável, capaz de atingir com a terapia antirretroviral a carga viral indetectável no sangue, no campo da prevenção das novas infecções ainda temos muito trabalho por fazer.

**se no campo do tratamento dos soropositivos houve desenvolvimento notável [...], no campo da prevenção das novas infecções ainda temos muito trabalho por fazer**

Em outras palavras, aprendemos primeiro a tratar as pessoas que vivem com HIV, já que a urgência da enfermidade exigia, agora precisamos aprender a zerar os novos casos.

Num primeiro momento, isso pode parecer uma caminhada longa, mas desde 2010 foi possível vislumbrar o seu fim. Foi a partir desse ano que, somando as evidências de que a terapia antirretroviral eficaz eliminava o risco de transmissão sexual do vírus, com a eficácia de estratégias medicamentosas de prevenção como PEP e PrEP (profilaxias pós e pré-exposição, respectivamente), que pela primeira vez se pensou que o fim da epidemia seria possível.

Os primeiros estudos de PrEP demonstraram que o uso diário do comprimido de Tenofovir+Emtricitabina era bastante eficaz em evitar novas infecções por HIV entre indivíduos que, por não conseguirem se proteger com estratégias tradicionais, como o uso de preservativo, eram considerados altamente vulneráveis.

Esses trabalhos também mostraram que a PrEP dependia de uma boa adesão para atingir os níveis máximos de proteção. E assim, as pesquisas passaram a buscar soluções que facilitassem o oferecimento do antirretroviral ao usuário da estratégia.

Dessa maneira, foi demonstrado sucesso no bloqueio de novas infecções com o uso dos comprimidos de Tenofovir+Emtricitabina sob demanda, próximo à relação sexual de risco. Posteriormente, foram descritos bons níveis de proteção quando utilizados anéis vaginais de troca mensal impregnados com o antirretroviral Dapivirina.

**o próximo passo no desenvolvimento da PrEP segue o mesmo caminho dos anticoncepcionais**

Seguindo esse fluxo de raciocínio o próximo passo no desenvolvimento da PrEP segue o mesmo caminho dos anticoncepcionais e, depois do comprimido diário e do anel vaginal, está prestes a se iniciar a investigação da eficácia na proteção com o uso de uma medicação injetável intramuscular chamada Cabotegravir, de aplicação bimestral.

O HPTN 083, estudo que avaliará essa possibilidade, contará no Brasil com quatro centros (FIOCRUZ-RJ, USP-SP, CRT-SP e Hospital N. Senhora. da Conceição-RS). Serão incluídos, a partir do início de 2017, 4.500 participantes com alta vulnerabilidade ao HIV em todo mundo para uso da “PrEP injetável”, com um seguimento previsto de até 4,5 anos. Os estudos preliminares com a droga mostraram eficácia na prevenção, e boa aceitação da injeção, mesmo havendo dor no local da aplicação.

Essa nova via de administração da PrEP servirá para ampliar ainda mais as opções disponíveis no cardápio da prevenção, permitindo que cada vez mais seja possível que qualquer indivíduo vulnerável possa encontrar uma estratégia que se adeque à sua vida.

Somente com a combinação das estratégias disponíveis para prevenção será possível atingir o controle da epidemia de HIV. 

(\*) Ricardo Vasconcelos é médico infectologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP) e PrEP Brasil.

# FINALIZADO NA FRANÇA, IPERGAY ALCANÇA 97% DE EFICÁCIA; MINISTRÁ DA SAÚDE AUTORIZA IMPLEMENTAÇÃO DA PREP NO PAÍS

ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE APONTA QUE A PREP REQUER UM INVESTIMENTO INICIAL SIGNIFICATIVO

Condensado de *aidsmap*, 29 de julho de 2016 e de REMAIDES # 96 (\*)

O ensaio Ipergay de PrEP intermitente concluiu sua extensão de fase aberta no final de junho de 2016, trazendo ao fim o único estudo de PrEP usando um esquema específico de dois comprimidos-antes-e-dois-depois do sexo. Esta modalidade de PrEP chama-se **PrEP por demanda** (ou seja, relacionada com o momento da relação sexual).

## FASE DUPLO CEGO E RANDOMIZADA

A fase inicial do Ipergay foi uma fase randomizada e duplo cego. Nela, nem os voluntários nem os pesquisadores sabiam o que cada voluntário tomava: podia ser PrEP com *Truvada*® (ou seja, a combinação dos antirretrovirais Tenofovir disoproxil fumarato e Emtricitabina) ou podia ser placebo. Esta fase foi encerrada em outubro de 2014, quando verificou-se que as pessoas que usavam PrEP tiveram 86% menos infecções do que as pessoas que receberam placebo.

## FASE ABERTA

Nesse momento, das 400 pessoas incluídas no estudo randomizado, 335 (84%) permaneceram e todos, menos dois destes, continuaram a fase de rótulo aberto, em que todos os participantes sabiam que estavam tomando PrEP. Foram adicionadas 29 novas

personas, perfazendo um total de 362 participantes. Durante os 18,4 meses do estudo de rótulo aberto, 63 pessoas descontinuaram (mais da metade dizendo que queriam parar de tomar a PrEP), o que significa que a retenção na fase aberta foi essencialmente a mesma que na fase randomizada: 83%.

## INFECÇÕES

Houve três infecções em um total de 734 pacientes-ano em PrEP: uma infecção por HIV no ensaio aberto, e duas infecções em pessoas do grupo que recebeu PrEP do ensaio randomizado. Isto contrasta com 14 infecções em 212 pacientes-ano no grupo placebo. A incidência anual foi:

- 6,6%, no grupo que usava placebo na fase duplo cego;
- 0,91% no grupo que usava PrEP na fase duplo cego;
- 0,19% no ensaio clínico aberto e,
- 0,4% durante todo o tempo em PrEP (juntando fase duplo cego e fase aberta).

**as taxas de infecção por HIV em pessoas que fazem uso da PrEP foram 97% menores do que aquelas que tomaram placebo**

Isto significa que as taxas de infecção por HIV em pessoas que fazem uso da PrEP foram 97% menores do que

aquelas que tomaram placebo. Mas isto não é cientificamente rigoroso, porque não havia nenhum grupo de comparação simultânea no estudo aberto.

A infecção ocorrida na fase aberta foi em um homem que tinha parado de tomar PrEP meses antes do final do ensaio randomizado e duplo cego, mas que ainda assim queria ser incluído no estudo aberto, presumivelmente para que ele pudesse começar de novo se ele se sentisse em risco. Ele estava em um relacionamento estável aparentemente monogâmico. Ele foi diagnosticado com HIV aos 40 dias de participação no estudo aberto, e foi comprovado que seu parceiro tinha HIV também.

## ADESÃO

A “adesão” é difícil de definir em um estudo de PrEP por demanda, onde esta é, por definição, deixada para o participante. Porém, a mediana do número de comprimidos tomados a cada mês (por contagem de comprimidos) foi de 18 [mediana é o valor que divide o grupo em metades]. Neste caso, metade tomou mais de 18 comprimidos e metade menos de 18 comprimidos.

Também Jean-Michel Molina advertiu que a verdadeira adesão poderia ser ainda menor, porque algumas pessoas estocaram suas pílulas de *Truvada*® até novembro de 2015 devido à incerteza sobre a continuação da PrEP na Fran-

ça. Segundo autorrelatos, apenas 50% dos atos sexuais foram cobertos por uma dose “correta” de PrEP – embora a definição seja, de fato, pelo menos um comprimido antes e um depois do sexo, em vez do esquema total, que é de dois antes-e-dois-após. Por isso, o autorrelato pode superestimar o número de pessoas que aderiram estritamente ao esquema.

No entanto, os níveis de medicamento medidos no sangue estão de acordo com esta avaliação: 46% de todas as amostras mostraram níveis de tenofovir no sangue de mais de 40 nanogramas por mililitro (ng/ml), considerados como uma dose terapêutica contra o HIV e indicativa do uso da PrEP nos últimos dias. Já 14% estavam com níveis acima de 10 ng/ml, indicando uso bastante recente. No entanto, 31% não mostraram nenhuma evidência de uso de PrEP no último mês.

### Os números da contagem de pílulas mostram todas as variedades de adesão à PrEP, desde quase diária continuada até uso apenas ocasional

Os números da contagem de pílulas mostram, como fizeram no ensaio aberto, todas as variedades de adesão à PrEP, desde quase diária continuada até uso apenas ocasional. Porém, o padrão mais frequente é a descontinuidade: uma maioria de participantes passaram alguns dos períodos de dois meses entre as visitas tomando a PrEP bastante continuamente e outros períodos de dois meses não tomando nada.

### EFEITOS COLATERAIS

Das 299 pessoas, três tiveram que parar de tomar a PrEP na fase aberta, devido à função renal declinante, embora em dois casos esta foi apenas moderada (redução contínua da depuração de creatinina para cerca de 70 mililitros por minuto). Treze por cento experimen-



taram alguns efeitos colaterais gastrointestinais, na mesma proporção que na fase randomizada; taxas de náusea foram mais baixas e as de diarreia um pouco mais elevadas.

### COMPORTAMENTO SEXUAL

Como já relatado, houve uma diferença significativa no comportamento sexual entre as fases randomizada e aberta do ensaio. Durante a fase randomizada do estudo, a proporção dos que usaram preservativo na última relação variou entre 25 e 40%, sem tendência significativa. O uso do preservativo na última relação sexual na fase aberta foi geralmente mais baixo e diminuiu significativamente, de 23 a 14% durante o ensaio.

### INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Houve um aumento nos diagnósticos de infecções sexualmente transmissíveis (IST). Gonorreia e clamídia foram diagnosticadas em um terço dos participantes cada uma, na fase aberta *versus* um em cada cinco na fase randomizada, e 19%

foram diagnosticados com sífilis em comparação com 10%. No total, 58% dos participantes tiveram pelo menos uma IST diagnosticada *versus* 37% no estudo randomizado.

A taxa para IST foi definida como a porcentagem de participantes diagnosticados com, pelo menos uma IST numa pessoa-ano e esta foi de 35% na fase randomizada e 41% na fase aberta.

“A alta taxa de IST precisa ser abordada”, disse Jean-Michel Molina. No entanto, “a PrEP melhorou o prazer e removeu o medo durante a atividade sexual”, acrescentou.

### MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE

Finalmente, informou-se sobre um estudo sobre o custo de instituir um programa de PrEP por demanda, como no ensaio Ipergay. Tanto o custo por paciente como por infecção evitada mostrou que no ano inicial, pelo menos, o custo da prestação de PrEP excederia consideravelmente o custo do tratamento das infecções por HIV que teriam ocorrido, a menos que os preços dos medicamentos caíssem para o nível próximo do custo.

**Tanto o custo por paciente como por infecção evitada mostrou que no ano inicial o custo da prestação de PrEP excederia consideravelmente o custo do tratamento das infecções por HIV que teriam ocorrido**

O estudo supôs o *Truvada*® fornecido ao seu preço completo de lista de € 6.098,21 anuais, e que seria tomado 50% do tempo. Nos custos dos testes, tratar das IST e das consultas também foram incluídos. O custo do “placebo”, que na verdade significa não fazer nada, mas fornecer tratamento de saúde sexual normal, sem quaisquer consultas e tratamentos adicionais, foi fixado em zero. Isto resultou em um custo da PrEP anual por pessoa de € 4.812, dos quais dois terços é o custo do *Truvada*® e outros 16,5% é o custo do tratamento das IST.

Na França, o custo por paciente do tratamento do HIV é estimado em € 20.170. No entanto, no Ipergay o crucial “número necessário de pessoas para tratar” (NNT) para evitar uma infecção pelo HIV é um pouco menos de 18 (na verdade 17,6) [ou seja que nessa população é necessário tratar 17,6 pessoas com PrEP para evitar uma infecção pelo HIV]. Isto significa que o custo do uso da PrEP para evitar uma infecção pelo HIV é € 84.691 (ou seja € 4.812 x 17,6) – mais de quatro vezes o custo de permitir que a infecção pelo HIV aconteça, e bem distante de critérios de custo-efetividade.

Estes resultados consideram o medicamento fornecido a preço total. Isabelle Durand-Zaleski também apresentou análises com base em uma redução de 30% no preço do *Truvada*® (com base nos descontos máximos atualmente negociados) e 88% (o que representaria o máximo desconto provável para o genérico tenofovir / emtricitabina). Neste último caso, o custo por infecção evitada seria de € 22.052, o que é custo-efetivo. No entanto, por enquanto, disse ela, o custo por infecção evitada é provável que seja de 2 a 3 vezes o custo de não usar PrEP.

## LIMITAÇÕES DO MODELO

Este não foi um modelo de custo-efetividade total. É meramente calculado em relação ao custo de um ano de PrEP em comparação com o custo de um ano de tratamento do HIV. Como Durand-Zaleski disse, por causa de seu horizonte de tempo de um ano, o estudo não levou em consideração o fato de que, mais cedo ou mais tarde as pessoas vão deixar de tomar a PrEP enquanto elas não poderiam parar o tratamento do HIV. Se isso foi levado em conta, transformando, assim, o modelo em totalmente longitudinal, isso faria uma grande diferença para o valor acumulado da PrEP.

**Estima-se que cada pessoa infectada na França infecta, em média, entre 1,6 e 2,3 outras pessoas**

O modelo também não levou em conta as infecções secundárias. Com efeito, Durand-Zaleski disse que estima-se que cada pessoa infectada na França infecta, em média, entre 1,6 e 2,3 outras pessoas, e isto também deve ser levado em conta. Além disso, este modelo é baseado na redução observada de 86% nas infecções por HIV vistos na fase randomizada do Ipergay. Se a eficácia da PrEP fosse ainda maior, o NNT diminuiria, levando também a uma diminuição do custo.

Finalmente, Durand-Zaleski disse que alguns dos benefícios da PrEP podem não ser capturáveis em estudos de custo-efetividade: isto inclui “uma melhor qualidade de vida” e “melhorar o acesso aos cuidados de saúde para as populações vulneráveis”.

**Finalmente, Durand-Zaleski disse que alguns dos benefícios da PrEP podem não ser capturáveis em estudos de custo-efetividade: isto inclui “uma melhor qualidade de vida” e “melhorar o acesso aos cuidados de saúde para as populações vulneráveis”**

## USO DE PREP NA FRANÇA

Até julho de 2016, 1.077 pessoas, 96,4% deles homens homossexuais, começaram a profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) através do sistema público de saúde na França, disse Jean-Michel Molina, investigador principal do estudo Ipergay, aos delegados da 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016). Noventa clínicas já oferecem avaliação e prescrição para PrEP e 273 médicos foram credenciados para PrEP.

Metade dos destinatários de PrEP estão na área de Paris/Île de France, enquanto mais de 10% são das regiões Auvergne, Rhone/Alpes e Provence/Côte d’Azur. No entanto, todas as regiões da França na Europa – excluindo os territórios fora do país – incluem agora alguns destinatários da PrEP.

A aprovação da PrEP pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 22 de julho significa que a França agora pode fornecer PrEP como uma parte dos cuidados de saúde, em vez de fornecê-lo através da Recomendação Temporária de Emergência para Uso (RTU).

Molina disse que dois terços dos usuários de PrEP na França optaram por tomar PrEP intermitente de acordo com o esquema utilizado no ensaio Ipergay; dois comprimidos nas 24 horas antes do sexo e um nos dois dias seguintes, ou diariamente se o sexo for continuado. Esta forma de uso da PrEP relacionada com a relação sexual chama-se *PrEP por demanda*. O outro terço optou por usá-la diariamente.

A média de idade dos destinatários da PrEP foi de 38 anos, e todos, exceto 3,6% deles, eram homens homossexuais. Das nove mulheres, três delas eram mulheres transexuais.

Houve duas infecções entre os 1.077 destinatários. Um deles resultou positivo na sua visita à clínica após um mês, e foi verificado que teve uma infecção aguda pelo HIV no dia em que começou a PrEP.

Ele desenvolveu resistência à emtricitabina. O outro foi avaliado para PrEP em novembro, mas decidiu que não podia arcar com os custos iniciais que são em grande parte recuperáveis através do sistema de saúde. Ele decidiu por conta própria obter doses sub-ótimas de PrEP com amigos. Ele testou HIV-positivo quatro meses depois.

Na própria clínica de Molina em Paris, onde 396 pessoas começaram a PrEP até 1 de julho, uma em cada seis pessoas que a procuraram já tinham usado 'PrEP informal' e mais da metade tinha usado profilaxia pós-exposição (PEP). Molina disse que 39% tinham ouvido falar sobre PrEP por amigos, 25% a partir da Internet e 19% por meio da linha de apoio dirigida por AIDES, uma ONG/AIDS francesa. Três (0,7%) estavam infectados pelo HIV no início do estudo. Vinte e dois por cento foram encaminhados para serviços psiquiátricos. "Esta é uma população vulnerável", justificou Molina.

### **Houve a necessidade de formação de enfermeiros de saúde sexual, não apenas para a avaliação da PrEP, mas para satisfazer a crescente necessidade de tratamento de IST (infecções sexualmente transmissíveis) devido à ocorrência de mais diagnósticos**

A PrEP estava se comprovando difícil de implementar, disse ele. Médicos dispostos a prescrever a PrEP tiveram de concordar com pelo menos dez consultas por semana, além de sua carga de trabalho existente, incluindo duas a três consultas à noite. Houve a necessidade de formação de enfermeiros de saúde sexual, não apenas para a avaliação da PrEP, mas para satisfazer a crescente necessidade de tratamento de IST (infecções sexualmente transmissíveis) devido à ocorrência de mais diagnósticos. Não houve suficiente orientação para PrEP amigável para o paciente. Foram necessários mais recursos para o aconselhamento por pares oferecido por AIDES para o envolvimento comunitário.

## **IMPLEMENTAÇÃO DA PREP NA FRANÇA**

A Ministra da Saúde da França, Marisol Touraine, em um decreto de 10 de junho de 2016, autorizou os médicos com experiência no tratamento do HIV e praticando nos CeGIDD (centros gratuitos de informação, rastreamento e diagnóstico do HIV, hepatite viral e IST, semelhantes aos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) no Brasil) a prescrever *Truvada*® como um tratamento preventivo para a infecção pelo HIV (PrEP).

Já era esperado que os CeGIDD fossem escolhidos como locais para a prescrição da PrEP. A decisão ministerial é a consequência lógica da aprovação da Lei de Saúde que estendeu a missão dos CeGIDD, incluindo o tratamento preventivo da infecção pelo HIV.

A Ministra fez o anúncio no início de junho de 2016, durante visita a Nova York para a reunião da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre o fim da AIDS. Esta autorização reforçará o dispositivo das consultas hospitalares (cerca de 66 consultas) a primeira das quais teve início em novembro de 2015. Em outras palavras, este é o fim do hospital como local exclusivo do acesso à PrEP. "Esta fórmula abre a possibilidade de prescrição aos médicos generalistas", que sabem de HIV, observa Fabrice Pilorge, encarregado da ONG AIDES, em uma entrevista ao site *Pourquoidoctor.fr* (por quê, doutor?).

### **O objetivo da medida é permitir o acesso mais fácil a esta ferramenta de prevenção para as pessoas com maior risco de infecção, muitos dos quais estão distantes do sistema de saúde**

O objetivo da medida é permitir o acesso mais fácil a esta ferramenta de prevenção para as pessoas com maior risco de infecção, muitos dos quais estão distantes do sistema de saúde. Este

é particularmente o caso das mulheres migrantes, das pessoas transexuais, dos trabalhadores e trabalhadoras do sexo. "A restrição da prescrição ao meio hospitalar representava um obstáculo para a sua acessibilidade", disse AIDES num comunicado no dia 10 de junho. "Não é suficiente que uma ferramenta de prevenção seja licenciada para que tenha um impacto sobre a epidemia. Ela também deve ser facilmente acessível para as pessoas às quais se destina", lembrou Aurélien Beaucamp, presidente da AIDES. Ao multiplicar os locais de prescrição (há, por exemplo, 20 CeGIDD na região da Île-de-France), permitindo a entrega de *Truvada*® em estruturas mais acessíveis que os serviços hospitalares como os CeGIDD. A aposta é que mais pessoas tenham acesso à PrEP.

Hoje, em sua grande maioria, a PrEP é prescrita a gays e é desconhecida e subutilizada por pessoas para as quais ela seria útil. Especificamente, os indivíduos podem, desde o dia 11 de junho, se apresentar a um CeGIDD (mais próximo de casa, do município ou território de saúde etc.) para uma consulta, por vezes com o apoio oferecido por uma ONG. As pessoas iniciam o protocolo da PrEP e, em seguida, um médico faz a prescrição [para iniciar a PrEP é necessário realizar alguns exames previamente].

Eles vão para a farmácia com o seu cartão de saúde e retiram o *Truvada*®. A medicação é totalmente coberta pela Segurança Social. O local atual pode causar problemas para as pessoas sem cobertura de saúde. 

**Referências:** Molina J-M. *PrEP rollout in France*. 21st International AIDS Conference, Durban, symposium WEWS0804, 2016. Molina J-M. *Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study*. 21st International AIDS Conference, Durban, abstract WEAC0102, 2016. Durand-Zaleski I. *Cost effectiveness of on demand PrEP in men who have sex with men (MSM) in the ANRS IPERGAY study*. 21st International AIDS Conference, Durban, abstract THAE0304, 2016.

# QUANTAS PÍLULAS DEVO TOMAR PARA A PREP FAZER EFEITO?

Jorge A. Beloqui

**D**urante a VIII Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS, na sigla em inglês) realizada em julho de 2015, em Vancouver, no Canadá, foram apresentados estudos sobre diferentes modos de administrar a Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP).

Foram conduzidos ensaios randomizados (HPTN-067 ADAPT) e independentes entre si, com homens que têm sexo com homens (HSH) em Bangkok, com HSH do bairro de Harlem, em Nova Iorque, e mulheres da Cidade do Cabo, África do Sul.

Foram apresentados três estudos que demonstram que, para algumas pessoas e em alguns locais, esquemas de PrEP de menor frequência e com tomadas associadas à atividade sexual são exequíveis, sendo muitas as práticas sexuais protegidas pela PrEP. Isto poderá representar mais opções para as pessoas que querem tomar a PrEP, e para os seus médicos, pois permite encontrar um padrão de tomada da PrEP mais adaptado a cada pessoa. O estudo era aberto, ou seja, todos sabiam o que tomavam.

Os pesquisadores anteciparam que as características sociais, culturais e demográficas tão diferentes entre estas populações poderiam determinar esquemas de PrEP mais adequados, segundo a população. Os esquemas foram:

1. uma vez por dia, sete vezes por semana;
2. duas vezes por semana (com uma dose extra antes e após a relação sexual);
3. duas tomadas nas 24 horas anteriores à relação sexual e uma no dia seguinte e outra no dia subsequente.

Houve seis semanas de PrEP com tratamento observado diretamente (TOD) e após isto, 24 semanas de auto-administração.

**Tanto o esquema diário como os não diários tiveram bons resultados para os participantes de Bangkok (zero soroconversões entre 178 voluntários)**

Tanto o esquema diário como os não diários tiveram bons resultados para os participantes de Bangkok (zero soroconversões entre 178 voluntários) que eram, na sua maioria, pessoas com escolaridade elevada e com empregos. Nos outros dois locais, onde as condições sociais difíceis são mais comuns, a adesão à dose diária teve a preferência. Os resultados sugerem alguma flexibilidade sobre as formas como a PrEP pode ser prescrita. Mas, estes pequenos estudos demonstram exequibilidade e não eficácia. A melhor evidência sobre a proteção contra a infecção vem de estudos sobre PrEP diária. A dose pós sexo foi a mais esquecida.

## A POSTURA DOS VOLUNTÁRIOS NO ESTUDO DE PREP

Uma profissional da equipe realizou um estudo entre voluntários participantes para analisar os facilitadores da participação no ensaio. Identificou que algumas pessoas tinham muito ceticismo, e que muitas tinham um alto valor sobre a reciprocidade com a comunidade. Havia suspeitas sobre a segurança e a integridade do estudo, outros com incerteza (posso confiar

ou não?), outros com a atitude “vou tentar” e, por último, os que foram firmemente convencidos. Ela recomendou no final:

1. não pensar que os voluntários entram neutros no estudo;
2. permitir que sejam céticos.

## É POSSÍVEL REDUZIR A PREP A MENOS DE 3 PÍLULAS POR ATO SEXUAL?

Jean Michel Molina, pesquisador principal do ensaio IPERGAY, examinou a possibilidade de redução das quatro pílulas do esquema intermitente usado no estudo (o esquema 3 citado acima). Para a PrEP é utilizada a combinação de tenofovir disoproxil fumarato com emtricitabina (TDF + FTC). Os dois são antirretrovirais utilizados também para o tratamento das pessoas com HIV, com mais alguns outros medicamentos. Depois de analisar amostras de seres humanos como em estudos em macacos, Molina afirmou que esta redução não seria possível com os medicamentos em uso. Afirmou, ainda, que as experiências em macacos mostram que a concentração de TDF aparece alta só 24 horas após a ingestão, enquanto o FTC aparece em níveis adequados apenas duas horas após a administração. Por fim, que depois de cinco doses diárias houve uma redução de risco de 96%. [🔗](#)

**depois de cinco doses diárias houve uma redução de risco de 96%**

# AUSTRÁLIA ADOTA PLANO AMBICIOSO DE USO DA PREP PARA 'PRATICAMENTE ELIMINAR' O HIV ATÉ 2020

ÁFRICA DO SUL E QUÊNIA TAMBÉM REVELAM PLANOS DE IMPLEMENTAÇÃO DA PREP

Gus Cairns, *aidsmap* • 21 de julho de 2016



Foto: The Kirby Institute

A pesquisadora Iryna Zablotska (à esquerda), após sua apresentação em AIDS 2016

**A** Austrália planeja um ambicioso programa de fornecimento de profilaxia pré-exposição (PrEP) para os homens gays com alto risco para o HIV. O objetivo é “praticamente eliminar” o vírus da comunidade até em 2020.

Durante a 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), Iryna Zablotska, da Universidade de Nova Gales do Sul, afirmou que, para enfrentar os custos do fornecimento da PrEP gratuita para um número estimado de 14.000 usuários, seriam usados tenofovir genérico e emtricitabina em vez de Truvada®. Para que isto aconteça,

o início da PrEP se daria por meio de estudos científicos de implementação, um por cada estado australiano.

O programa de Nova Gales do Sul foi lançado sob o nome de EPIC-NSW. Programas em Victoria e Queensland devem começar em breve e outros estados seguirão o mesmo caminho no próximo ano.

“Há quatro coisas essenciais que tiveram que acontecer para estabelecer um programa de PrEP como este”, disse ela. “Nós temos um Ministério da Saúde empenhado ativamente em tornar a PrEP real; um consenso positivo para PrEP entre os profissionais médicos; uma rede de apoio

de clínicas de saúde sexual e amigáveis para os gays; e uma comunidade de saúde LGBT pró-ativa que inventou a consciência inovadora e campanhas de mídia social.”

Na Austrália, após um pico de 2.411 novos casos em 1989, os diagnósticos anuais caíram para 750 em 1999, mas, desde então subiram lentamente para 1.081 casos em 2014, e não mostram sinais de abrandamento. Três quartos das infecções pelo HIV no país acontecem em homens homossexuais. A “cascata” de tratamento australiana é de 88% diagnosticados, 73% deles em tratamento e 92% deles com supressão viral,

ou seja, 59% de todas as pessoas com HIV com carga viral indetectável, 13% aquêm das metas 90/90/90 do UNAIDS.

Austrália, no entanto, é o primeiro país que fornece PrEP a sugerir que esta poderia ser a estratégia que fará a diferença quando se trata de reverter a epidemia de HIV, e trazer a incidência para baixo. Iryna Zablotska concordou com a coordenadora da sessão, Helen Rees, que este era o objetivo: “Temos sido muito bem sucedidos com testagem e tratamento; a PrEP pode ser a última ferramenta de que precisamos”, afirmou.

### Um em cada 40 gays ligados à comunidade diz que já tomou PrEP adquirindo-a on-line ou de amigos

Pesquisas realizadas entre 2011 e 2015 mostram aceleração da consciência sobre a PrEP. Um em cada 40 gays ligados à comunidade diz que já tomou PrEP adquirindo-a on-line ou de amigos e, dependendo da pesquisa, entre um em 30 e um em cada dez homens correria o tipo de risco que seria coberto pelos critérios do estudo de implementação. Um estudo em 2012 descobriu que apenas 21% dos gays em situação de risco disseram que estariam interessados em tomar a PrEP, mas no ano seguinte, essa percentagem aumentou para 71%.

O estudo EPIC-NSW foi lançado no dia 1 de março deste ano, dois meses antes da PrEP ser aprovada para uso como prevenção pela agência de licenciamento de medicamentos do país. Os estudos sobre a adoção de PrEP incluíram dois estudos piloto de Prep: Prelúdio e VICPrEP, iniciados em Nova Gales do Sul e Victoria, respectivamente, em 2014, ainda estão em curso. A eles acrescentou-se o QPREP, em Queensland, que começou neste ano. Os três, no entanto, têm apenas 465 homens recrutados. Estima-se que 100.000 homens homossexuais estejam em risco para o HIV na Austrália (um em cada 230

australianos) e quase 15.000 no tipo de risco que satisfaz os critérios para os estudos de implementação de PrEP.

### Estima-se que 100.000 homens homossexuais estejam em risco para o HIV na Austrália (um em cada 230 australianos) e quase 15.000 no tipo de risco que satisfaz os critérios para os estudos de implementação de PrEP

Estes critérios são baseados em estudos de incidência demonstrando que a incidência anual de HIV entre homens que se apresentam com gonorreia retal é de 7%, e com clamídia, 3,2%. Entre as pessoas com um parceiro HIV-positivo que não estava em supressão viral a incidência é de 5,4%. Já entre os homens que tiveram relações sexuais sem preservativo recentemente com um parceiro de sorologia positiva ou desconhecida a incidência é de 2,3%, e entre os usuários de metanfetamina é de 1,9%. Os critérios para o EPIC-NSW são que a pessoa deve ter tido um desses fatores de risco mencionados, nos últimos três meses. A incidência de base dos participantes no estudo PrELUDE foi estimada em 4%.

Com base nestes critérios, estima-se que 3.700 homens que fazem sexo com homens (HSH) em Nova Gales do Sul seriam elegíveis para a PrEP. O objetivo é completar o recrutamento do EPIC-NSW até o dia 31 de dezembro. “Parece, porém, que nós subestimamos o efeito do lançamento e do número de participantes”, afirmou Iryna Zablotska. Na verdade, mil homens gays foram matriculados nas primeiras sete semanas do estudo. O EPIC-NSW continuará até dezembro de 2018. O estudo equivalente no estado de Victoria visa recrutar 2.600 homens, e foi iniciado no dia 26 de julho.

## QUÊNIA E PROGRAMAS DA ÁFRICA DO SUL

Em países com renda mais baixa ou prevalência mais elevada do HIV, a PrEP terá de ser introduzida de forma grada-

tiva, ou ter seu custo suportado pelos financiadores globais do HIV.

O Quênia tem 1,5 milhões de pessoas que vivem com HIV em uma população de 42 milhões (prevalência de 3%) e uma incidência constante de 71.000 novas infecções a cada ano, número que quase não variou nos últimos dez anos.

Michel Kirugu, da organização não-governamental queniana LVCT Saúde, disse na Conferência que existe evidência para a eficácia da PrEP no Quênia. Com efeito, ela está baseada em uma série de estudos, incluindo o projeto de demonstração Partners PrEP e outros, como o de prevenção combinada MP3 para jovens, e aqueles efetuados pela própria LVCT Saúde e a organização de trabalhadores do sexo SWOP, alguns dos quais estavam em curso. Seguindo estes estudos e a decisão do Quênia de licenciar o uso da PrEP no início deste ano, o financiamento foi acordado para a implantação da PrEP para mais pessoas.

O financiador global PEPFAR, dos EUA, forneceria a PrEP para as mulheres jovens por meio do seu projeto SONHOS; Partners PrEP continuaria seu projeto de demonstração entre casais; e JHPIEGO, a ONG internacional de saúde pública dirigida pela Universidade Johns Hopkins, estabeleceria programas de PrEP para HSH e profissionais do sexo em colaboração com LVCT no Quênia como parte de um projeto chamado “Ponte para a Escala”, que, como o seu título indica, foi concebido para preencher a lacuna de programas nacionalmente executados.

Kirugu disse que o financiamento para fornecer a PrEP era apenas uma parte de uma implementação bem sucedida. O treinamento de profissionais de saúde seria extremamente importante, e sua vontade de recomendar e prescrever a PrEP seria inevitavelmente influenciada por seus valores pessoais e nível de conhecimento. A

PrEP implica grandes mudanças nos “paradigmas inúteis de comunicar mensagens de prevenção de algumas pessoas”, afirmou. Em particular, “É necessário menos ênfase em estratégias negativas, como o reforço do medo de riscos para o HIV, investir e tais como o aumento da autoestima e intimidade.”

**“É necessário menos ênfase em estratégias negativas, como o reforço do medo de riscos para o HIV, investir e tais como o aumento da autoestima e intimidade.”**

Ele acrescentou que os programas quenianos ainda precisavam tomar decisões sobre o que eles consideravam ser o risco “substancial” do HIV; precisam de cautela sobre a avaliação de risco de modo a não reforçar o estigma; precisam decidir como monitorar a adesão; e esses programas precisam decidir não apenas sobre vias de encaminhamento e critérios para o início da PrEP, mas também critérios para interrompê-la. A PrEP também implica a adoção de modelos alternativos e inovadores para a prestação de serviços como o seu fornecimento na comunidade, uma vez que a educação e o *advocacy* liderados pela comunidade seriam cruciais para que sejam concebidas formas de acesso à PrEP que as pessoas realmente venham a usar.

## ÁFRICA DO SUL

Hasina Subedar, da Seção de HIV/AIDS do Departamento de Saúde sulafricano falou sobre a implementação da PrEP no país anfitrião da AIDS 2016.

A PrEP foi licenciada pela África do Sul em dezembro de 2015; as suas primeiras orientações foram concluídas em março, e sua primeira destinatária recebeu as pílulas financiadas pelo programa do Departamento de Saúde em 1º de junho de 2016.

## as profissionais do sexo foram escolhidas como o primeiro grupo a receber PrEP em 11 clínicas que oferecem serviços de saúde sexual especificamente para mulheres profissionais do sexo

A África do Sul, com o seu enorme potencial de demanda e recursos limitados, decidiu de forma pragmática realizar etapas sequenciais de PrEP para diferentes grupos populacionais de alto risco de infecção. Isto não é apenas porque o custo potencial não pode ser imediatamente atendido, mas porque os serviços de saúde sexual para grupos como homens que têm sexo com homens (HSH) ainda não concluíram os seus procedimentos de encaminhamento e fornecimento.

Como constituem um pequeno grupo, mas de prevalência potencial muito elevada, um grande número de contatos, grande vulnerabilidade e um forte potencial de infecção, as profissionais do sexo foram escolhidas como o primeiro grupo a receber PrEP em 11 clínicas que oferecem serviços de saúde sexual especificamente para mulheres profissionais do sexo. São sete locais urbanos na província de Gauteng, Durban, Pietermaritzburg e Cidade do Cabo e as outras quatro estão em paradas de rodovias na zona rural.

O número de trabalhadoras do sexo que iniciou a PrEP de fato não foi tão grande. No primeiro mês do programa, 833 trabalhadoras do sexo foram testadas, das quais 154 (18,5%) resultaram positivas; 60 (39%) delas imediatamente começaram a TAR. Em contraste, apenas 94 das 679 que apresentaram resultados negativos (14%) começaram a PrEP, 43 no mesmo local. Isto em parte refere-se à baixa informação que as trabalhadoras do sexo têm sobre a PrEP. Contraditoriamente, em alguns lugares elas mostraram conhecimentos bastante sofisticados. Helen Rees disse que as pacientes da clínica que originalmente

rejeitaram a PrEP em ensaios retornaram depois do licenciamento da PrEP dizendo que “agora que o governo deu a licença, sentimos que a PrEP é segura e não é apenas um experimento”.

## os profissionais de saúde precisam ser treinados para superar a incerteza e relutância iniciais em recomendar ou prescrever a PrEP. Em clínicas de trabalhadoras do sexo já implementadas, enfermeiros testam as mulheres e prescrevem a TAR

O fornecimento lento está relacionado ao fato de que os profissionais de saúde precisam ser treinados para superar a incerteza e relutância iniciais em recomendar ou prescrever a PrEP. Em clínicas de trabalhadoras do sexo já implementadas, enfermeiros testam as mulheres e prescrevem a TAR. E os locais nos caminhões “são novos tanto para o HIV como para serviços de saúde sexual. Não precisam, portanto, de mais apoio para iniciar”.

Embora a PrEP seja fornecida em instalações projetadas para profissionais do sexo, Hasina Subedar disse que, se outras pessoas em situação de risco solicitassem a PrEP, ela seria fornecida. O primeiro usuário masculino de PrEP foi, de fato, um policial cuja parceira era uma profissional do sexo, e ele solicitou e recebeu PrEP porque reconheceu que também estava em risco.

**Referências:** Zablotska I. *Expanded implementation of PrEP across Australia*. 21st International AIDS Conference, Durban, scientific workshop presentation no WEWS0805, 2016.

Faça o download da apresentação de slides direto no website da conferência.)

Kirugu M. *PrEP rollout in Kenya*. 21st International AIDS Conference, Durban, scientific workshop presentation no WEWS0802, 2016.

Pillay Y, presenter Subedar H. *Strategic approaches of the South African government as it considers PrEP implementation*. 21st International AIDS Conference, Durban, scientific workshop presentation no WEWS0803, 2016.

# MAIOR CONFIANÇA NO RISCO ZERO: NENHUMA TRANSMISSÃO DE PESSOAS COM CARGA VIRAL INDETECTÁVEL FOI OBSERVADA NO ESTUDO PARTNER

CHANCES DE TRANSMISSÃO SÃO MENORES; MAIS DADOS AINDA SÃO NECESSÁRIOS EM HOMENS GAYS, AFIRMAM PESQUISADORES

Gus Cairns, *aidsmap* • 19 de julho de 2016

**H**á dois anos, o estudo PARTNER foi manchete de jornal ao estabelecer que a chance de uma pessoa HIV-positiva com carga viral indetectável transmitir seu vírus era muito baixa e muito possivelmente zero. Novos dados divulgados durante a 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016) refinaram ainda mais essa estimativa.

Em 2014, o estudo não encontrou transmissão alguma do HIV entre 767 casais sorodiscordantes, quando o parceiro HIV-positivo tinha uma carga viral inferior a 200 cópias/ml. O número de relações sexuais sem preservativo entre eles foi estimado em 44.400.

## O ESTUDO

A última estimativa inclui 888 casais, 38% deles formados por casais homossexuais masculinos. Todos foram acompanhados por 1.238 casal-ano completamente (1,6 anos por casal em média), o que abrangiu um número estimado de 58,213 atos sexuais – 31% a mais que em 2014.

O estudo envolve 75 clínicas em 14 países europeus. Os exames de sangue e dados comportamentais são coletados a cada quatro a seis meses. Para ser elegível para o estudo, durante cada período de 4-6 meses, o casal tem que informar a realização de sexo sem preservativo na relação, sem o uso de PEP ou PrEP, pelo menos uma vez durante este período, e o parceiro soropositivo tem que manter uma carga viral abaixo de 200 cópias/ml. Dos

888 parceiros HIV-positivos, 55 (6,2%) relataram uma carga viral detectável em algum ponto no estudo.

**Dos 888 parceiros HIV-positivos, 55 (6,2%) relataram uma carga viral detectável em algum ponto no estudo**

## RESULTADOS

A carga viral autoinformada tendia a subestimar a supressão viral: 6% dos homens homossexuais, 13% dos homens heterossexuais e 16% das mulheres acreditavam que tinham uma carga viral detectável ou não a conheciam quando ela era, de fato, indetectável.

A falta de transmissões, obviamente, significa que a menor estimativa da probabilidade de um parceiro soropositivo indetectável transmitir o HIV é **zero**. Mas, quanto mais tempo e maior número de atos sexuais forem incluídos, a estimativa superior da probabilidade de transmissão cai, simplesmente porque a precisão da estimativa aumenta – o quadro retratado pelos dados fica menos confuso, por assim dizer.

Assim, em 2014, a estimativa superior da probabilidade de transmissão entre casais através de qualquer relação sexual foi de 0,5%; os novos dados restringem o “limite superior do intervalo de confiança” a 0,3%. Mas é importante ter em mente que, como disse o apresentador Alison Rodger, que

zero transmissões significa que “a taxa estimada de transmissão é zero”.

Analogamente, a estimativa superior da probabilidade de transmissão por via sexual anal se reduz de 1,0% para 0,71% ao ano em todos os casais e 0,89% em homens homossexuais (aliás, os heterossexuais contribuíram com 20% das 522 casais-hora de sexo anal no estudo). E isto não significa que a transmissão por sexo anal seja mais provável em homens homossexuais do que heterossexuais: é simplesmente que, à medida em que o número de casais-ano que fornecem dados fica menor, o quadro estatístico fica mais confuso.

**o limite superior para a estimativa de transmissão por meio de sexo anal, quando o parceiro negativo era o homem em casais heterossexuais e do parceiro insertivo em casais homossexuais, foi de 0,88% entre todos os casais**

Analogamente, o limite superior para a estimativa de transmissão por meio de sexo anal, quando o parceiro negativo era o homem em casais heterossexuais e do parceiro insertivo em casais homossexuais, foi de 0,88% entre todos os casais e de 1% em casais homossexuais.

## INFECÇÕES

Houve 11 novas infecções pelo HIV nos parceiros HIV-negativos durante o estudo: dez em homens gays e um em

heterossexuais. Mas o sequenciamento genético mostrou que em todos os casos, o vírus adquirido pelo parceiro HIV-negativo foi bem diferente do vírus do seu parceiro – em dois casos, era um subtipo do HIV completamente diferente. Das 11 pessoas infectadas, oito relataram que tinham tido recentemente sexo sem preservativo com alguém fora da relação principal.

O maior número de infecções em homens gays não constitui surpresa alguma; 33% deles relataram sexo sem preservativo com pessoas fora do seu relacionamento *versus* 4% dos heterossexuais, e 17,5% dos homens homossexuais foram diagnosticados com uma IST (infecção de transmissão sexual) aguda no último período informado em comparação com 6% dos heterossexuais.

## CONCLUSÃO

Com base nestes dados, a apresentadora Alison Rodger, do Hospital Royal Free, de Londres, comentou: “Nós podemos dizer com segurança razoável que a chance de transmissão de uma pessoa HIV-positiva com supressão viral durante o sexo heterossexual é insignificante.”

**“Nós podemos dizer com segurança razoável que a chance de transmissão de uma pessoa HIV-positiva com supressão viral durante o sexo heterossexual é insignificante”**

No entanto, acrescentou, “nós precisamos recolher mais dados sobre os homossexuais antes de afirmar isto com igual grau de certeza”.

O estudo PARTNER continuará até 2017 e os dados finais serão apresentados em 2018; a menos que uma transmissão inesperada venha a acontecer, isso deve reduzir ainda mais a nossa incerteza sobre as verdadeiras possibilidades de transmissão por alguém com uma carga viral indetectável.

**Referência:** Rodger A. Associação entre a atividade sexual sem preservativo e o risco de transmissão do HIV em casais serodiscordantes quando o parceiro HIV-positivo está usando a terapia antirretroviral supressiva: o estudo PARTNER. Conferência AIDS2016, Durban, África do Sul. TUAC0206 abstract.

Uma versão de texto completo livre destes achados foi publicada no *Journal of the American Medical Association*: ver <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2533066>

Abaixo, a tradução do Resumo publicado em *JAMA*:

## Atividade sexual sem preservativos e risco da transmissão do HIV em casais sorodiferentes nos quais o parceiro HIV positivo usa tratamento antirretroviral supressivo

**Importância:** Um fator chave na avaliação da eficácia e custo-efetividade da terapia antirretroviral (TAR) como estratégia de prevenção, é o risco absoluto de transmissão do HIV por meio de relações sexuais sem preservativo com carga viral suprimida, tanto para o sexo anal como para o sexo vaginal.

**Objetivo:** Avaliar a taxa de transmissão do HIV dentro do casal (heterossexuais e homens que fazem sexo com homens [HSH]) durante períodos de sexo sem preservativos e quando o parceiro soropositivo tenha carga de RNA HIV-1 inferior a 200 cópias/mL.

**Desenho, ambiente e participantes:** o estudo observacional, prospectivo PARTNER (Parceiros de Pessoas em TAR – uma nova avaliação dos riscos) foi conduzido em 75 centros clínicos de 14 países europeus e recrutou 1166 casais sorodiscordantes para o HIV (HIV-positivos usando TAR com carga viral suprimida) que relataram sexo sem preservativo (setembro de 2010 a maio de 2014). Os critérios de elegibilidade para a inclusão de casal-ano de acompanhamento foram sexo sem preservativo e carga viral inferior a 200 cópias/mL. Foi realizada a análise anônima comparando sequências filogenéticas das proteínas polimerase e do envelope dos casais, se um parceiro HIV-negativo se tornasse infectado para determinar transmissões filogeneticamente relacionadas. Ou seja, para saber se a transmissão tinha ocorrido dentro do casal.

**Exposições:** atividade sexual sem preservativo com um parceiro soropositivo tomando TAR viralmente supressiva.

**Principais resultados e medidas:** risco de transmissão do HIV para o parceiro HIV-negativo dentro do casal.

**Resultados:** Entre 1166 casais inscritos, 888 (média de idade, 42 anos [IQR, 35-48]; 548 heterossexuais [61,7%] e 340 HSH [38,3%]) forneceram 1238 casal-ano elegíveis de seguimento (mediana de acompanhamento, 1,3 anos [IQR, 0,8-2,0]). No

início do estudo, os casais relataram sexo sem preservativo por uma mediana de 2 anos (IQR, 0,5-6,3) [mediana: valor que separa a metade de um grupo]. No caso, metade fez sexo sem preservativo por menos de dois anos e metade por mais de dois anos. Sexo sem preservativo com outros parceiros foi relatado por 108 HSH HIV-negativos (33%) e 21 heterossexuais (4%). Durante o acompanhamento, os casais relataram sexo sem preservativo, uma mediana de 37 vezes por ano (IQR, 15-71). Os casais HSH relataram cerca de 22.000 atos sexuais sem preservativo e os casais heterossexuais aproximadamente 36.000. Apesar de 11 parceiros HIV-negativos tornaram-se HIV-positivos (10 HSH; um heterossexual; oito relataram sexo sem preservativo com outros parceiros), não ocorreram transmissões filogeneticamente relacionadas durante o acompanhamento. Isto resultou numa taxa de transmissão do HIV dentro do casal de **zero**, com um limite superior de confiança de 95% de 0,30/100 casal-ano de acompanhamento. O limite superior de confiança de 95% para o sexo anal sem preservativo foi de 0,71 por 100 casal-ano de acompanhamento.

**casais HSH relataram cerca de 22.000 atos sexuais sem preservativo e os casais heterossexuais aproximadamente 36.000**

**Conclusões e relevância:** entre casais heterossexuais e HSH sorodiscordantes em que o parceiro soropositivo estava usando TAR supressiva e que relataram sexo sem preservativo durante o período de acompanhamento médio de 1,3 anos por casal, não houve casos documentados de transmissão do HIV dentro do casal (O limite superior do intervalo de confiança de 95%, foi de 0,30/100 anos-casal de acompanhamento). Um prazo adicional de acompanhamento é necessário para fornecer estimativas mais precisas de risco. 

# TESTAR E TRATAR: GRANDE ESTUDO NÃO MOSTRA IMPACTO SOBRE NOVAS INFECÇÕES PELO HIV

## AUMENTO DE TESTES É VIÁVEL, MAS AS PESSOAS DIAGNOSTICADAS COM HIV DEMORARAM PARA ENTRAR NOS SERVIÇOS DE TRATAMENTO

Roger Pebody • Publicação: 23 julho de 2016

O primeiro grande estudo de pesquisa da estratégia Testar e Tratar (T&T) como intervenção de saúde pública a ter seus resultados finais relatados concluiu que a estratégia não conseguiu reduzir novas infecções por HIV nas comunidades onde foi implementada.

Em declarações à 21ª Conferência Internacional sobre AIDS (AIDS 2016), em Durban, África do Sul, François Dabis, da Universidade de Bordeaux, disse que a coleta de dados para o estudo ANRS 12249 só foi concluída um mês antes da Conferência. Por isso, a sua equipe ainda não tivera tempo de ir fundo na análise dos dados para explicar os resultados.

Mas já é evidente que muitas pessoas diagnosticadas com HIV não foram vinculadas com serviços de saúde ou levaram muitos meses para fazê-lo. Apenas 49% dos indivíduos diagnosticados iniciaram o tratamento.

O estudo foi muito mais bem sucedido em termos de levar o teste de HIV para as pessoas que necessitavam dele: 92% das pessoas com HIV conheciam seu estado sorológico. E o tratamento foi altamente eficaz nas pessoas que o tomaram: 93% alcançaram uma carga viral indetectável. Estes resultados foram obtidos em uma área rural pobre de KwaZulu-Natal, África do Sul.

Por conseguinte, nos termos das metas 90-90-90, o estudo alcançou 92-49-93. A fraqueza na fase crucial do meio pode explicar a falta de impacto



Legenda: O professor François Dabis apresenta resultados do estudo ANRS 12249 em AIDS 2016

sobre as novas infecções pelo HIV. Mas as razões para a fraca vinculação à assistência terão de ser decifradas.

**nos termos das metas 90-90-90, o estudo alcançou 92-49-93. A fraqueza na fase crucial do meio pode explicar a falta de impacto sobre as novas infecções pelo HIV. Mas as razões para a fraca vinculação à assistência terão de ser decifradas**

### OBJETIVO DO ESTUDO

O estudo ANRS 12249 visava descobrir qual é a eficácia de um Tratamento para o HIV como intervenção de Preven-

ção (TcP) ao nível da população, em uma comunidade africana profundamente atingida pelo HIV.

Enquanto estudos como o HPTN 052 e PARTNER examinaram o impacto do tratamento do HIV nos indivíduos e casais, este é o primeiro de cinco estudos randomizados em massa, desenhado para examinar o impacto na população de ampliação do TcP ou “testagem e tratamento universais” em países africanos. O estudo também tinha como objetivo verificar se a abordagem era de realização viável e aceitável para as comunidades locais, mas o seu principal objetivo foi o de reduzir o número de novas infecções.

Por conseguinte, o desfecho primário foi a incidência de HIV medida na população em geral.

O estudo foi realizado no subdistrito de Hlabisa de KwaZulu-Natal. Localizado a três horas de carro de Durban, lá três em cada dez pessoas estão vivendo com o HIV – a maior prevalência na África do Sul e uma das mais altas do mundo. Estudos observacionais anteriores na área tinham mostrado que nos bairros em que mais pessoas com HIV tomavam regularmente os antirretrovirais, as novas infecções diminuía. Logo, a pergunta que surgiu foi: um aumento do tratamento seria viável e melhoraria os resultados?

## DESENHO DO ESTUDO E INTERVENÇÕES

Este foi um estudo randomizado controlado de aglomerações populacionais, no qual a unidade de randomização foi formada de áreas geográficas (aglomerações populacionais) de cerca de 1.000 habitantes cada. Houve 22 destas aglomerações na área estudada, divididas em dois grupos, 11 grupos de intervenção e 11 grupos de controle.

A cada seis meses aconselhadores treinados ofereciam de porta em porta testes e aconselhamento para HIV. Em cada casa, às pessoas maiores de 16 anos era oferecido o teste rápido e aconselhamento individuais, em espaço confidencial dentro da casa

**A cada seis meses aconselhadores treinados ofereciam de porta em porta testes e aconselhamento para HIV. Em cada casa, às pessoas maiores de 16 anos era oferecido o teste rápido e aconselhamento individuais, em espaço confidencial dentro da casa**

Esta abordagem, já utilizada com sucesso na região, ajuda a superar algumas das barreiras de acesso aos serviços de testagem. Pode acessar indivíduos mais difíceis de se envolver com outras abordagens, incluindo ado-

lescentes, residentes em áreas rurais e àqueles com acesso limitado ao sistema formal de saúde.

Posteriormente, foi oferecido tratamento imediato com antirretrovirais às pessoas diagnosticadas com HIV nos grupos de intervenção, independentemente dos sintomas ou da contagem de células CD4. Nos grupos de controle, os indivíduos diagnosticados com HIV receberam a TAR conforme as diretrizes nacionais sulafricanas.

Quando o ensaio foi iniciado, em 2012, havia uma clara diferença entre a intervenção T&T e as diretrizes nacionais, que recomendavam tratamento para pacientes com uma contagem de células CD4 inferiores a 350 células/mm<sup>3</sup>. No entanto, esse nível foi alterado em janeiro de 2015 para 500 células/mm<sup>3</sup>. As diretrizes estão prestes a mudar novamente, para recomendar o tratamento para todos – já no grupo de intervenção.

É importante ressaltar que a única diferença entre os grupos de intervenção e de controle foi a elegibilidade para o tratamento do HIV. Em outros aspectos, houve poucas diferenças entre os grupos: a todos foi oferecido o teste porta a porta; clínicas extramuros de tratamento de HIV (a até 45 minutos de caminhada de todas as casas) foram fornecidas a todos os grupos.

**houve poucas diferenças entre os grupos: a todos os grupos foi oferecido o teste porta a porta; clínicas extramuros de tratamento de HIV (a até 45 minutos de caminhada de todas as casas) foram disponibilizadas a todos os grupos**

Assim, embora os investigadores descrevam a estratégia testada como “testagem e tratamento universais”, qualquer diferença que pudesse ter sido observada entre os grupos de intervenção e controle só seria devido à mudança de elegibilidade para o tratamento. Ao contrário de alguns outros estudos baseados na estratégia

Testar e Tratar, o braço de intervenção não incluiu um oferecimento mais intenso de testes de HIV ou mudanças adicionais que facilitassem o uso dos serviços médicos.

## RESULTADOS

No início do ensaio, 28.153 pessoas na população entraram em estudo. Foram recrutados menos homens (37%) do que mulheres (63%). A maioria das pessoas alcançadas tinha entre 22 e 50 anos de idade, com uma idade mediana de 30 [mediana: valor que divide o grupo em duas metades]. Neste caso, metade da população tinha menos de 30 anos e metade tinha mais de 30 anos.

Como esperado, 31% das pessoas já estavam vivendo com HIV. E apenas 34% delas estavam em tratamento para o HIV.

**Como esperado, 31% das pessoas já estavam vivendo com HIV. E apenas 34% delas estavam em tratamento para o HIV**

O programa de testes de porta a porta forneceu testes de HIV, pelo menos uma vez, a 88% das pessoas contactadas. A cada rodada mais de 70% das pessoas contactadas aceitaram a oferta de repetição do teste.

Mas, quando os indivíduos foram diagnosticados, a vinculação para o tratamento foi pobre:

- ✓ 3 meses após o diagnóstico, 28% tinham frequentado uma clínica para tratamento antirretroviral;
- ✓ 6 meses após o diagnóstico, aumentou para 36%;
- ✓ 12 meses após o diagnóstico, foram alcançados 47%.

Esses números foram praticamente idênticos tanto para os grupos controle quanto para os grupos de intervenção. Mas, tal como previsto, muito mais pessoas nos grupos de intervenção (91%) do que nos grupos de controle (52%) iniciaram o tratamento do HIV logo após a vinculação à assistência. Quase todas as pessoas que iniciaram o tratamento alcançaram uma carga viral indetectável.

Nos termos das metas 90-90-90, tanto o 'primeiro 90' e o 'último 90' foram alcançados e superados – tanto nas comunidades de intervenção como nas de controle. Mas os resultados para o 'segundo 90', refletindo os números dos que começaram o tratamento, foram pobres:

1. Proporção diagnosticada: 92,3% e 93,4% das pessoas com HIV nas comunidades com intervenção e de controle, respectivamente;
2. Proporção de tratamento: 49,2% e 46,0% das pessoas diagnosticadas, em comunidades de intervenção e de controle, respectivamente;
3. Proporção com supressão viral: 93,4% e 93,6% das pessoas em tratamento, em comunidades de intervenção e de controle, respectivamente.

Como resultado dos problemas na segunda etapa, apenas 42,4% das pessoas com HIV nas comunidades de intervenção e 40,2% das pessoas nas comunidades de controle tinham uma carga viral indetectável. (Se cada 90 tivesse sido alcançado, 73% de todas as pessoas com HIV estariam com carga viral indetectável).

**Resultado dos problemas na segunda etapa, apenas 42,4% das pessoas com HIV nas comunidades de intervenção e 40,2% das pessoas nas comunidades de controle tinham uma carga viral indetectável**

É importante notar também a semelhança entre os resultados dos grupos de intervenção e de controle.

## RESULTADOS: NOVAS INFEÇÕES PELO HIV

No total, houve 495 novas infecções de HIV registradas, mais de 22.434 pessoas-anos de acompanhamento. Isso equivale a uma incidência anual de 2,21% (isto é, a cada ano, 2,21 pessoas em cada 100 adquiriram o HIV).

A incidência não diferiu entre as aglomerações de intervenção (2,13%) e as aglomerações de controle (2,27%) – esta diferença não foi estatisticamente significativa.

“A estratégia de Testagem e Tratamento universais não teve nenhum efeito mensurável sobre a incidência do HIV ao longo do ensaio”, resumiu François Dabis.

No entanto, ele ressaltou duas “boas notícias” do estudo. Em primeiro lugar, houve boa aceitação da oferta de testagem repetida para o HIV em casa: quase todas as pessoas foram testadas pelo menos uma vez. Em segundo lugar, a resposta viral ao tratamento do HIV foi excelente nas pessoas que o iniciaram.

## EXPLICANDO OS RESULTADOS

A análise apresentada foi uma análise preliminar (a coleta de dados só foi concluída a um mês de AIDS 2016). Dabis disse que análises posteriores tentarão obter uma melhor compreensão de como os resultados diferem entre homens e mulheres, e para pessoas de diferentes idades.

**será que a explicação reside na forma em que os serviços de saúde são prestados, fatores individuais ou estigma na comunidade?**

Os pesquisadores tentarão esclarecer as razões pelas quais as pessoas não se vincularam à assistência – será que a explicação reside na forma em que os serviços de saúde são prestados, fatores individuais ou estigma na comunidade? Eles procurarão entender melhor as diferenças entre o perfil dos indivíduos acessados e não sensibilizados pelas intervenções.

Durante a discussão, Myron Cohen, da Universidade da Carolina do Norte (EUA), sugeriu que os atrasos na vinculação aos serviços de saúde faz com que indivíduos com infecção recente pelo HIV contribuam despro-

porcionalmente para a transmissão do vírus. Além disso, será importante compreender o impacto da migração e redes sexuais que escapavam à área do estudo, o que pode contribuir para novas infecções pelo HIV.

**Myron Cohen, da Universidade da Carolina do Norte (EUA), sugeriu que os atrasos na vinculação aos serviços de saúde faz com que indivíduos com infecção recente pelo HIV contribuam desproporcionalmente para a transmissão do vírus**

François Dabis respondeu que, embora a hipótese do estudo fosse mostrar um efeito do TcP após quatro anos de acompanhamento, pode ser que este efeito demore mais tempo para ter um impacto sobre a incidência, à luz da lentidão da vinculação com a assistência.

Outros delegados sugeriram que os grupos de intervenção podem não ter recebido um pacote de intervenções suficientemente intensivas, em comparação com os grupos de controle. Por exemplo, uma abordagem mais intensiva para ajudar as pessoas na vinculação com a assistência, como a iniciação do tratamento para o HIV em casa, o que poderia resultar um impacto maior.

## BARREIRAS ESTRUTURAIS

Presidindo a sessão, Sheri Lippman, da Universidade da Califórnia (EUA), comentou que pode ser necessário mais do que apenas somente soluções técnicas para lidar com as barreiras estruturais existentes para o engajamento com a assistência. 

**Referência:** Dabis F et al. *The impact of universal test and treat on HIV incidence in a rural South African population: ANRS 12249 TasP trial, 2012-2016*. 21st International AIDS Conference, Durban, abstract FRAC0105LB, 2016.

# PEQUENO RISCO DE TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV PERSISTE DURANTE OS PRIMEIROS SEIS MESES DE TAR

## INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL FOI ACOMPANHADO POR QUEDA NO RISCO DE TRANSMISSÃO

Michael Carter • 10 de maio de 2016

**N**a edição on-line do *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (JAIDS), os investigadores de um grande estudo prospectivo confirmaram a existência de um pequeno risco de transmissão do HIV a parceiros sexuais durante os seis meses após o início da terapia antirretroviral (TAR). Foram incluídos na análise mais de 1.500 casais heterossexuais sorodiscordantes. O início da TAR foi acompanhado por uma queda no risco de transmissão, mas o risco persistiu durante os primeiros seis meses de tratamento. Nenhuma transmissão foi observada quando os pacientes estavam em tratamento por mais de seis meses.

“A transmissão do HIV diminui muito, uma vez que a TAR eficaz resulta em supressão virológica completa nas secreções sanguíneas e genitais”, comentam os autores. No entanto, este acompanhamento prospectivo de 1.592 casais sorodiscordantes para o HIV após o início da TAR pelo parceiro infectado, mostra um risco residual de transmissão durante os primeiros seis meses de TAR. Eles acreditam que “os primeiros seis meses após o início da TAR podem ser um período de transição e de risco persistente, com o declínio dos marcadores de transmissão, mas com o risco ainda não minimizado”.

A TAR suprime a replicação do HIV no sangue e nas secreções genitais. Isto reduz o risco de transmissão para parceiros sexuais. Grandes estudos prospectivos avaliaram o impacto da TAR sobre a infec-

cosidade. Não há infecções documentadas quando um paciente tem tomado a TAR supressora da carga viral por mais de seis meses. Mas, há alguma evidência de que o risco de transmissão persiste nos meses iniciais de tratamento, provavelmente porque a supressão viral completa ainda não foi alcançada no trato genital.

**Não há infecções documentadas quando um paciente tem tomado a TAR supressora da carga viral por mais de seis meses. Mas, há alguma evidência de que o risco de transmissão persiste nos meses iniciais de tratamento**

O estudo Partners PrEP recrutou pessoas HIV-positivas ainda não elegíveis para o tratamento e seus parceiros não infectados. O parceiro não infectado foi randomizado para receber tenofovir, ou tenofovir mais emtricitabina (*Truvada*®), ou um placebo. Os investigadores queriam ter uma compreensão mais clara do risco de transmissão durante os primeiros meses de terapia para o HIV e sua relação com a supressão viral no sangue e no trato genital e comportamento sexual de risco. Eles examinaram a velocidade de supressão virológica em participantes HIV-positivos que não se qualificaram para o tratamento sob as diretrizes nacionais no momento da entrada no estudo, mas que posteriormente tornaram-se elegíveis para o tratamento durante o estudo.

Foram analisados dados obtidos de aproximadamente 1.600 casais heterossexuais no Quênia e Uganda, em que o

parceiro infectado pelo HIV iniciou a TAR durante o estudo. Cada participante forneceu amostras de seu sangue e sua secreção genital, o que permitiu que os investigadores medissem o declínio da carga viral nestes fluidos após o início da TAR. Seus parceiros não infectados foram regularmente testados para o HIV e os casais forneceram informações sobre o uso de preservativos. Também foram recolhidos dados sobre a incidência de gravidez.

Participantes tratados com TAR foram seguidos por um total de 474 pessoas-ano até a primeira supressão viral (abaixo de 80 cópias/ml) no sangue. O tempo médio até a primeira medição de carga viral foi de um pouco mais de três meses. As probabilidades cumulativas de obtenção de supressão viral no sangue aos três, seis, nove e 12 meses após o início do tratamento foram de 65%, 85%, 89% e 91%, respectivamente.

O HIV foi detectado em 12% das amostras cervicais e 21% das amostras seminais recolhidas durante os primeiros seis meses após o início do tratamento. A carga viral média em amostras cervicais e seminais com vírus detectável foi de 3,18 log<sub>10</sub> e 2,60 log<sub>10</sub>, respectivamente.

**Há evidências de que os casais tiveram relações sexuais desprotegidas durante este período inicial de seis meses. A incidência de gravidez foi de 8,8 por 100 pessoas-ano**

Há evidências de que os casais tiveram relações sexuais desprotegidas durante este período inicial de seis meses. A incidência de gravidez foi de 8,8 por 100 pessoas-ano e foi relatado sexo sem preservativo em 10,5% das visitas de estudo.

## TAR REDUZ RISCO DE TRANSMISSÃO DO HIV

A incidência do HIV entre os parceiros não infectados foi de 2,08 por 100 pessoas-ano no período antes do parceiro começar a TAR. Esta caiu para 1,78 por 100 pessoas-ano nos primeiros seis meses de tratamento (três infecções durante 168 pessoas-anos de acompanhamento). A incidência

caiu para zero depois de seis meses de TAR (sem infecções durante 167 pessoas-ano).

Em um caso, a transmissão do HIV provavelmente ocorreu imediatamente antes do início do tratamento, porque os anticorpos para o HIV estavam detectáveis no parceiro que não estava em tratamento no momento do primeiro teste de carga viral, aos 28 dias após o início do tratamento. Nos dois casos restantes a transmissão ocorreu antes do dia 56 e 149 dias após o início do tratamento.

No primeiro caso, a carga viral não foi medida pela primeira vez até depois de detectada a soroconversão. No último caso, a carga viral foi medida no dia 86 e tinha resultado detectável: 872 cópias/mL.

“Entre os casais africanos sorodiscordantes, observou-se o risco residual de transmissão do HIV, medido através de resultados virológicos e comportamentais durante os primeiros seis meses de TAR”, concluem os pesquisadores. “Outras opções de prevenção, tais como a PrEP, são necessárias para casais sorodiscordantes em que o parceiro infectado atrasa, rejeita ou inicia o tratamento. Estudos em andamento poderão fornecer mais provas da eficácia da TAR para a prevenção do HIV.” 

**Referência:** Mujugira A et al. **HIV transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy.** *J Acquir Immune Defic Syndr*, online edition. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001019 (2016).

# HIV: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PRECOCE PODE SER MELHOR

NORMALIZAÇÃO DA CONTAGEM DE CD4 PODE SER UM ALVO TERAPÊUTICO SIGNIFICATIVO; RESULTADOS PODEM NÃO SER GENERALIZÁVEIS PARA MULHERES INFECTADAS PELO HIV

Larry Hand • JAMA, 25 de novembro de 2014

**I**nicar a terapia antirretroviral (TAR) no prazo de 12 meses a partir da data estimada de soroconversão (DES) em pacientes infectados pelo HIV pode ajudar mais pacientes a alcançar a normalização das células-T CD4+, do que começar a TAR baseada somente nas contagens de CD4, de acordo com um artigo publicado on-line em 24 de novembro de 2014, no *JAMA Internal Medicine*.

Jason F. Okulicz, do Programa de Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas, da Universidade Militar de Ciências da

Saúde de Bethesda, Maryland (EUA), e colegas analisaram os registros de 1.119 voluntários infectados com HIV-1 no Estudo de História Natural das Forças Armadas dos EUA (NHS), um grande grupo de pessoas que em sua maioria tem DES já identificadas. A grande maioria da coorte era do sexo masculino (95,3%), com uma idade mediana de 31 anos no início da TAR.

Os pesquisadores definiram contagens normais de células CD4 para adultos não infectados pelo HIV, utilizando dados de três fontes, incluindo

a Pesquisa Nacional de Saúde e Exame dos EUA; medidas da Universidade da Califórnia, em San Diego, Centro de Pesquisa Neurocomportamental do HIV; e uma atualização por levantamento bibliográfico.

As contagens medianas de CD4 nos grupos de não infectados variaram entre 904 e 988 células/ $\mu$ L.

Na coorte NHS, 26,1% dos pacientes iniciaram a TAR no prazo de 12 meses de DES e 57,6% dos pacientes começaram a TAR dentro do prazo de 12 meses de inscrição no estudo.

Ao todo, 30,9% participantes conseguiram a normalização das células CD4, com uma probabilidade maior entre aqueles que começaram a terapia mais precocemente. Especificamente, dos participantes que iniciaram a TAR no prazo de 12 meses a contar da DES, 38,4% alcançaram contagens normais de células T CD4+ normais, isto é, superiores a 900 células/ $\mu$ L, em comparação com 28,3% dos que iniciaram a TAR 12 meses após a DES ( $P = 0,001$ ).

Além disso, os participantes que tinham contagem de células T CD4+ de 500 células/ $\mu$ L ou mais no início do estudo ou no início da TAR, experimentaram um aumento significativo das taxas de normalização de CD4+ em comparação com outros participantes que tinham contagens mais baixas no início do estudo ou no início da TAR e que a iniciaram com contagens mais baixas ( $P = 0,001$ , para ambas as comparações).

A TAR precoce também se correlacionou com melhores resultados clínicos. Os participantes que iniciaram a TAR no prazo de 12 meses a contar da DES tiveram quase metade do risco de desenvolver AIDS em comparação com aqueles que iniciaram a TAR depois (7,8% vs 15,3%,  $P = 0,002$ ).

**Os participantes que iniciaram a TAR no prazo de 12 meses a contar da DES tiveram quase metade do risco de desenvolver AIDS em comparação com aqueles que iniciaram a TAR depois**

Em geral, os autores observam que os benefícios da terapia foram aditivos em relação ao início da terapia dentro de 12 meses de DES e enquanto a contagem de células CD4 manteve-se elevada. “Entre participantes com contagem de CD4+ inferior a 500 células/ $\mu$ L na entrada no estudo, a TAR mais

precoce não melhorou substancialmente as taxas de normalização de CD4, ao passo que isto ocorreu entre os participantes com contagem de CD4 superiores a 500 células/ $\mu$ L na entrada”, escrevem eles.

“Estes dados indicam que não foi o valor numérico das contagens de CD4 no início da TAR *per se*, mas o tempo de infecção não tratada, que está associada com a normalização das células CD4”, explicam os investigadores.

Tradicionalmente, o início precoce ou tardio da TAR tem sido definido para iniciar antes ou depois de um certo nível de contagens de CD4+, como 500 células/ $\mu$ L, salientam.

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Eles afirmam que os resultados do estudo têm quatro implicações clínicas gerais: a normalização da contagem de CD4 pode ser um alvo terapêutico significativo; são necessárias terapias farmacológicas que alvejem lacunas funcionais na reconstituição imunológica; a capacidade de normalização das células CD4 é mantida se a duração da infecção não tratada for curta e a TAR for iniciada com contagens de 500 células/ $\mu$ L ou mais, e uma menor duração da infecção não tratada leva à melhora de resultados imunológicos e clínicos.

“Há uma janela estreita de tempo depois da aquisição da infecção pelo HIV na qual o início da TAR favorece a normalização das células CD4”, concluem. “Alcançar a normalização do CD4 é um objetivo terapêutico viável, desde que a TAR seja iniciada dentro de 12 meses da DES e com contagens de CD4+ superiores a 500 células/ $\mu$ L.”

Os pesquisadores clínicos alertam, no entanto, que seus resultados podem não ser generalizáveis para mulheres infectadas pelo HIV ou adultos mais velhos ou para outros pacientes do que aqueles com o vírus HIV-1.

## MEDIDAS DE DESFECHO CLINICAMENTE IMPORTANTES

“Este é um estudo importante porque os pesquisadores utilizaram como desfechos medidas primárias da função imunitária, que devem ser o objetivo da terapia antirretroviral: pleno restabelecimento da função imunológica”, escreve Timothy W. Schacker, do Departamento de Medicina da Universidade de Minnesota (EUA), em um comentário de convidados. “Historicamente, muitos dos estudos sentinela usados para tomar decisões políticas sobre quando e como tratar a infecção pelo HIV utilizaram desfechos, tais como a supressão da replicação do vírus no sangue periférico, os aumentos no sangue periférico das contagens de células T CD4, ou a progressão para o diagnóstico de AIDS.”

Ele acrescenta, porém, que não é realista esperar identificar pacientes com 12 meses de infecção em partes do mundo onde o HIV é mais presente. Ainda, os pesquisadores têm “fornecido o sinal mais claro até agora de que não vamos restaurar a imunidade com os medicamentos que temos disponíveis”.

**“Precisamos de melhores formulações de medicamentos antirretrovirais que suprimam totalmente a replicação do vírus em tecidos”**

“Precisamos de melhores formulações de medicamentos antirretrovirais que suprimam totalmente a replicação do vírus em tecidos. No entanto, precisamos também de terapias farmacológicas que eliminem as causas da ativação imunitária persistente e restaurar tecidos linfóides para sua anatomia e função normais”, conclui. 

**Referência:** Influence of the Timing of Antiretroviral Therapy on the Potential for Normalization of Immune Status in Human Immunodeficiency Virus 1-Infected Individuals. Jason F. Okulicz et al. *JAMA Intern Med.* Publicado online 24 de Novembro de 2014.

# HOMENS EM TAR COM SUPRESSÃO VIRAL TÊM HIV INDETECTÁVEL EM LÍQUIDO PRÉ-SEMINAL

ESTUDO ENCONTRA PRIMEIRA EVIDÊNCIA QUE SECREÇÕES SEXUAIS DE HOMENS EM TAR NÃO CONTÊM HIV DETECTÁVEL

Michael Carter, *aidsmap* 11 de maio de 2016

**I**nvestigadores relataram na edição on-line da revista *AIDS*, que o HIV é indetectável no líquido pré-seminal de homens em terapia antirretroviral (TAR) supressiva. Cerca de um quinto dos homens com carga viral indetectável no sangue tinham baixo nível de replicação do HIV no sêmen, mas nenhum tinha vírus no líquido pré-seminal.

“Nosso estudo fornece a primeira evidência de que as secreções sexuais pré-seminalis em homens em TAR, ao contrário dos homens não tratados, não contêm HIV detectável”, afirmam os investigadores.

**indivíduos aderentes à TAR, e que têm o HIV suprimido no sangue a níveis indetectáveis muito provavelmente não transmitirão o vírus a seus parceiros sexuais**

Há, agora, provas irrefutáveis de que indivíduos aderentes à TAR, e que têm o HIV suprimido no sangue a níveis indetectáveis, muito provavelmente não transmitirão o vírus a seus parceiros sexuais. No entanto, a replicação persistente do HIV foi detectada no sêmen dos homens que tomam o tratamento que suprime a carga viral no sangue.

O HIV foi detectado no fluido pré-seminal – coloquialmente chamado de “baba” – de homens infectados pelo HIV que não usavam TAR, e também em

amostras de fluido pré-seminal obtidas de macacos em TAR. Pensa-se, na atualidade, que o fluido pré-seminal pode ser uma fonte de transmissão do HIV.

Investigadores em Boston queriam:

1. observar se a replicação do HIV persiste no fluido pré-seminal na presença de tratamento que suprime a carga viral no sangue, e
2. determinar se existe uma relação entre a carga viral detectável no sêmen e/ou no fluido pré-seminal.

A amostra continha 60 homens. Todos eram sexualmente ativos e tomavam um esquema antirretroviral estável durante pelo menos três meses.

Foi quantificada a carga viral em amostras de sêmen, sangue e fluido pré-seminal. Os homens também foram testados para infecções sexualmente transmissíveis (IST) uretrais, uretrite e infecções de herpes símples (HSV).

Dos 60, oito homens apresentaram carga viral detectável no sangue (intervalo de 80-640.000 cópias/ml) e foram excluídos da análise principal.

Os 52 homens restantes tinham todos carga viral abaixo do limite de detecção de 40 cópias/ml. A idade média foi de 43 anos, a contagem média de células CD4 foi de 518 células/mm<sup>3</sup>; 96% relataram sexo com outros homens, e 44% afirmaram ter tido sexo

anal desprotegido insertivo nos últimos três meses. Nenhum deles teve uma IST uretral bacteriana, um tinha uretrite e um tinha HSV-2 no sêmen.

Dos homens com HIV detectável no sangue, quatro também tinham vírus detectável no sêmen, e a carga viral variando entre 40 e 96.000 cópias/ml. Um homem neste grupo tinha também vírus detectáveis no seu fluido pré-seminal (2.400 cópias/ml).

Dos 52 homens com carga viral indetectável no sangue, dez (19%) apresentaram baixo nível de replicação do HIV no sêmen (59 a 800 cópias/ml). Porém, nenhum tinha o vírus em seu líquido pré-seminal.

Ambos os pacientes com uretrite e o indivíduo com HSV-2 seminal tinham HIV detectável no sêmen.

“Embora o RNA do HIV-1 tenha sido detectado no sêmen dos homens em TAR estável com carga viral indetectável, não foi detectado em secreções pré-seminalis”, concluem os autores. “Esses dados indicam que o líquido pré-seminal pode não contribuir para a transmissão do HIV em homens em TAR, pelo menos em homens sem infecções genitais.” 

**Referência:** Politch JA et al. **HIV-1 in pre-ejaculatory secretions from HIV-1 infected men on suppressive ART.** *AIDS*, online edition. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001130 (2016).

# MULHERES JOVENS TRATADAS COM TAR MUITO PRECOCEMENTE PERMANECEM HIV-NEGATIVAS E PRESERVAM A FUNÇÃO IMUNOLÓGICA

Gus Cairns, aidsmap • 18 de julho de 2016

Um grupo de jovens mulheres sul-africanas, diagnosticadas com a infecção pelo HIV e tratadas muito precocemente com terapia antirretroviral (TAR) preservaram suas contagens de CD4 e a função das células que o HIV normalmente interrompe. A maioria delas nunca soroconverteu, ficando HIV-negativas, apesar da evidência de baixos níveis de infecção pelo HIV nas células.

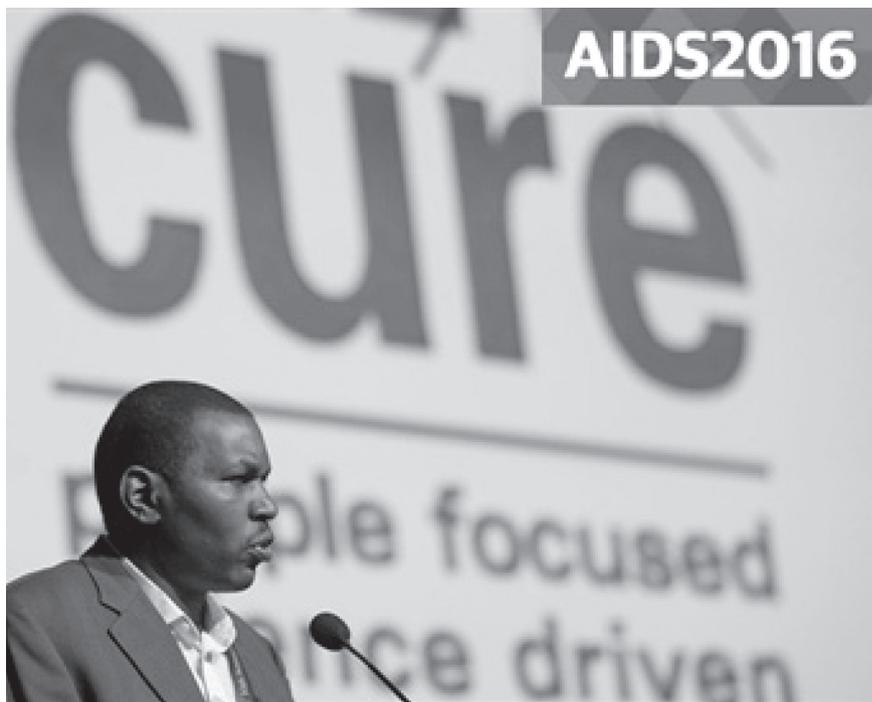
Planeja-se acompanhar estas jovens mulheres por dois a três anos. Nesse momento será decidido se será oferecida a opção de se submeter a uma Interrupção Analítica de Tratamento (IAT) – em outras palavras, suspender a TAR para ver se permanecem indetectáveis sem medicamentos.

O estudo foi apresentado no Simpósio Rumo a Cura 2016, reunião de dois dias sobre as últimas notícias da ciência pura e social no mundo da investigação da cura para o HIV, que precedeu a 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), ocorrida em julho em Durban, África do Sul.

## O ESTUDO FRESH

Thumbi Ndung'u, da Universidade de KwaZulu-Natal, apresentou no Simpósio os últimos dados do estudo FRESH, estudo criado para mostrar que é possível chegar à cura do HIV entre jovens vulneráveis, em ambientes de baixa renda, e focar em opções que possam realmente ser aplicadas nestes contextos.

“Otimizar o efeito da TAR pode ser mais viável do que outras estratégias de cura no ambiente africano, pelo menos no curto prazo”, comentou Ndung'u.



Thumbi Ndung'u, durante sua apresentação na AIDS 2016

O estudo FRESH recrutou 300 mulheres jovens com idades entre 18 e 23 anos HIV-negativas, mas com alto risco de infecção pelo HIV. Seu principal objetivo é avaliar o efeito de oferecer a TAR durante a infecção 'hiperaguda' pelo HIV – isto é, no estágio detectável mais precoce. Este momento seria no prazo máximo de três semanas da infecção e geralmente dentro de 10 a 15 dias, mesmo antes de alcançar o pico de carga viral de HIV e bem antes da geração de anticorpos para o HIV.

Para detectar a infecção pelo HIV tão precocemente, as mulheres jovens testaram para detectar o HIV pelo menos duas vezes por semana – claramente, um compromisso considerável.

Este estudo tem analogias com o da Coorte VISCONTI (Ver *Boletim Vacinas* 27, pgs. 13 em diante).

## RESULTADOS

Apesar de ir às clínicas para testar muitas vezes, ter acesso a preservativos e aconselhamento para prevenção, 42 das jovens foram infectadas com o HIV. Isso representa uma incidência anual de 8,5%, similar à incidência de base. Esta taxa de incidência, se sustentada, significaria que mais de 50% destas mulheres jovens teriam HIV no prazo de oito anos.

Das 42 mulheres, 28 receberam a TAR precocemente, 24 delas no prazo de 15 dias da infecção. Das 14 que optaram

Foto: IAS/Rogan Ward

30

BOLETIM VACINAS

39

por não tomar TAR imediatamente, 11 tiveram a infecção detectada no prazo de 15 dias da exposição.

Entre as mulheres não tratadas, o pico da carga viral ficou na casa das dezenas de milhões de cópias/ml dez dias depois do diagnóstico. Esta carga viral baixou posteriormente para um patamar constante com uma média de 30.000 cópias/ml entre 3 e 4 semanas após o diagnóstico. As contagens de CD4, com média de 800 células/mm<sup>3</sup> antes da infecção, caíram para 250 células durante o pico da viremia, mas depois se recuperou, embora não completamente, para cerca de 470 células/mm<sup>3</sup> no dia 30.

As mulheres tratadas imediatamente só desenvolveram uma carga viral de pico de cerca de 40.000 cópias/ml e tinham carga viral abaixo das 50 cópias/ml no dia 30 após o diagnóstico. Suas contagens de CD4 oscilaram ligeiramente durante o pico da viremia, mas estavam em níveis pré-infecção estáveis no dia 30.

Apenas três das 22 mulheres tratadas com a TAR e com dados completos desenvolveram anticorpos anti-HIV e, assim, testaram “HIV-positivo”. Não houve relação entre a carga viral de pico e se as mulheres desenvolveram anticorpos ou não, mas houve uma ligeira relação entre consultas médicas não atendidas e soropositividade para o HIV.

Algumas das mulheres tratadas não desenvolveram resposta imunitária alguma ao HIV – não apenas uma ausência de anticorpos, mas também uma falta de respostas de células CD8. Aquelas que desenvolveram esta resposta, embora tivessem menos células reativas ao HIV, desenvolveram uma resposta anti-HIV muito mais forte. Em contraste, em mulheres não tratadas, as células CD8 específicas para o HIV exibiram uma resposta muito mais fraca para o HIV (apenas 20%

das que segregam interferon-gamma antiviral natural) do que para outros vírus (60% para citomegalovírus, 100% para gripe).

**em mulheres não tratadas, as células CD8 específicas para o HIV exibiram uma resposta muito mais fraca para o HIV do que para outros vírus**

## DISCUSSÃO

Este resultado está de acordo com os outros apresentados no Simpósio, sugerindo que o HIV faz algo específico nas células CD8 que as leva a se tornarem lentas e não reativas. Provavelmente, faz isso induzindo a que as células “se regulem negativamente” ou retirem seus receptores de outros transmissores do sistema imunológico para si mesmas, tais como o receptor CD127, cuja presença indica a longevidade das células.

Isto pode modificar a “hipótese da inflamação”, ou seja, que o HIV causa dano, fazendo com que o sistema imunológico fique exaurido. Em vez disso, especificamente poderia desligar partes do mesmo. As células CD8 específicas para o HIV em mulheres tratadas tinham moléculas CD127 completamente reguladas e segregavam interferon-gamma dez vezes mais.

## IMPLICAÇÕES E PRÓXIMOS PASSOS

Embora estes resultados sejam intrigantes, a pergunta é: o que vem depois para as mulheres tratadas? Será que seus níveis aparentemente muito baixos de vírus se traduzirão em uma capacidade de contê-lo se a TAR for suspensa? Este é um debate crítico na pesquisa da cura. Alguns cientistas dizem que apenas a interrupção do tratamento dirá se a TAR precoce ou outras intervenções podem levar ao controle sem a TAR. Outros querem

mais experiências com modelos animais e melhores indicadores de controle antes de considerar a interrupção do tratamento para os pacientes. Ndung’u disse que a opinião atual da comissão de ética do ensaio foi a de que as mulheres devem estar em TAR por pelo menos 2 a 3 anos antes de considerar a interrupção do tratamento.

**Alguns cientistas dizem que apenas a interrupção do tratamento dirá se a TAR precoce ou outras intervenções podem levar ao controle sem a TAR. Outros querem mais experiências com modelos animais e melhores indicadores de controle antes de considerar a interrupção do tratamento**

Questões relacionadas com isto incluem:

- a. educar as mulheres que testam HIV-negativo para que compreendam que provavelmente ainda tem a infecção, e também;
- b. decidir se a profilaxia pré-exposição (PrEP) deve ser parte do que deverá ser oferecida a mulheres com tão alta incidência.

Em uma reunião paralela, a Organização Mundial de Saúde disse que a oferta de PrEP deve ser uma prioridade em populações em que a taxa de novas infecções pelo HIV é de 3% ao ano ou mais. Ndung’u disse a *aidsmap* que eles esperavam que o governo sul-africano divulgasse suas diretrizes de PrEP, ainda neste ano. Salientou, porém, que ela provavelmente seria oferecida, mesmo que isso significasse uma alteração considerável da incidência e, portanto, do poder do ensaio. [⌘](#)

**Referência:** Ndung’u T. *Addressing key gaps in cure research through identification and treatment of hyperacute HIV infection in a resource limited setting.* Towards a Cure 2016 Symposium, 21st International AIDS Conference, Durban, 2016.

# ABORDAGENS COMBINADAS PARA A CURA DO HIV

## HIV SERÁ CURADO SOMENTE COM COMBINAÇÕES

Gus Cairns, *aidsmap*, 20 de julho de 2016

Curar as pessoas da infecção pelo HIV envolverá combinações de medicamentos e abordagens, do mesmo modo que o tratamento do HIV". Essa foi a principal conclusão ouvida pelos cientistas, pesquisadores e demais participantes do Simpósio Rumo à Cura 2016, realizado antes da 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), em Durban, África do Sul.

O HIV pode facilmente desenvolver resistência aos agentes individuais, mesmo agentes sofisticados como os anticorpos amplamente neutralizantes e enzimas editoras de genes. O Dr. Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) dos Estados Unidos, afirmou aos presentes que a cura do HIV está mais ou menos na etapa em que o tratamento para o HIV estava em 1990. Algo similar aconteceu com a primeira medicação anti-HIV, o AZT (zidovudina): era evidente que os agentes ou estratégias isoladas só podiam ter um efeito mais limitado e combinações duplas estavam começando a se mostrar mais promissoras.

**A maioria das pesquisas de ponta para a cura ainda está na fase de laboratório e de pesquisa em modelos animais; os testes em humanos inevitável e obviamente, ficarão para depois**

### DECEPÇÃO COM UMA COMBINAÇÃO EXPERIMENTAL

Mesmo as combinações não funcionam se não tiverem um passo crucial na sequência de eventos que precisa acontecer para que as células infectadas pelo HIV sejam eliminadas do corpo. O Simpósio sobre a cura e a Conferência

foram informados sobre resultados decepcionantes de um ensaio com um esquema experimental que consiste de três medicamentos: o **vorinostat**, modulador da imunidade, escolhido porque pode "despertar" o reservatório de células de longa vida nas quais se esconde o HIV; o medicamento anti-malária **hidroxicloroquina**, escolhido para conter os efeitos estimulantes do sistema imunológico do vorinostat e prevenir a infecção pelo HIV em fuga; e o inibidor de entrada **maraviroc**, escolhido porque tem o potencial de deter o espalhamento do HIV para novas células, quando as células do reservatório são acordadas.

Esta combinação 'VHM' [vorinostat, hidroxicloroquina, maraviroc] foi dada a dez pessoas com HIV diagnosticadas dentro de duas a quatro semanas de infecção, tratadas imediatamente com terapia antiretroviral (TAR) e continuado com a TAR por pelo menos dois anos. Esperava-se que o 'chute' dado por este esquema induziria o sistema imunológico do organismo a eliminar espontaneamente as células infectadas pelo HIV, que agora se tornaram visíveis para ele, ou iria convertê-las naturalmente em células de vida curta, que morreriam.

A combinação VHM foi ministrada por dez semanas; depois disso, todos os medicamentos para o HIV foram suspensos; tanto os das pessoas que usavam o VHM como os de um grupo de comparação de cinco pessoas usando TAR.

Esperava-se que a VHM prolongasse o período em que as pessoas podem ficar fora de TAR e/ou esgotar o tamanho do seu reservatório viral. No entanto, no caso, a carga viral recuperou-se tão rapidamente nos usuários do VHM como naqueles que receberam somente TAR e não houve alteração na quantidade do HIV no reservatório de células infectadas.

**no caso, a carga viral recuperou-se tão rapidamente nos usuários do VHM como naqueles que receberam somente TAR e não houve alteração na quantidade do HIV no reservatório de células infectadas**

Ao apresentar os dados no Simpósio, Jintanat Ananworanich disse que a razão pela qual a combinação VHM não funcionou foi provavelmente porque, como outros estudos para a estratégia "chutar e matar" tinham mostrado, não foi suficiente tirar da clandestinidade as células do reservatório. Descobriu-se que os processos imunitários naturais do corpo não eliminaram as células em seguida, e que um componente "matador" ou toxina que ativamente visasse as células do reservatório teria de ser adicionado.

O estudo também foi um lembrete de que os esquemas de cura experimentais podem não ser totalmente inofensivos: a combinação VHM afetou rins e a coagulação do sangue, e um participante teve que parar depois de apresentar insuficiência renal e plaquetas baixas.

### DOIS ANTICORPOS SÃO MELHORES DO QUE UM...

Anthony Fauci falou sobre o trabalho de seu laboratório. Ele concentra-se na ideia de usar infusões dos chamados anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs). Estes anticorpos incomuns foram descobertos no sangue de algumas pessoas com infecção crônica pelo HIV, em que não têm efeito, pois o vírus já desenvolveu resistência a eles. Mas têm um efeito supressor potente contra o vírus em algumas pessoas com infecção de mais curto prazo, e podem ser usados como medicamentos injetáveis de longa duração, tanto como tratamento ou profilaxia pré-exposição (PrEP). A esperança é que um coquetel

de bNAbs possa, eventualmente, ter poder supressivo suficiente para permitir que as pessoas fiquem fora da TAR convencional por períodos prolongados. O objetivo final é produzir uma vacina ou uma terapia genética que induza o organismo a produzir os seus próprios bNAbs.

**A esperança é que um coquetel de bNAbs possa, eventualmente, ter poder supressivo suficiente para permitir que as pessoas fiquem fora da TAR convencional por períodos prolongados**

O diretor do NIAID mostrou dados de um estudo de um bNAB chamado VRC01 que foi dado a pessoas HIV-positivas, três semanas antes de suspender a TAR e depois novamente em intervalos mensais durante seis meses. As pessoas retomariam a TAR se a sua carga viral subisse acima de 100 cópias/ml ou a sua contagem de CD4 caísse mais de 30%. Na média, o VRC01 prolongou o tempo em que as pessoas poderiam ficar fora da TAR, embora não por muito tempo. Em comparação com as pessoas que usavam somente TAR e que interromperam o tratamento, o tempo de subida da carga viral foi em média de 30 dias, em vez de 11 dias. No entanto, enquanto o tempo para a recuperação da carga viral em um paciente foi somente de uma semana, em dois pacientes esse tempo foi de quatro e cinco meses, respectivamente. O que faz a diferença é a resistência, velho pesadelo do tratamento do HIV. Muitas pessoas apresentam uma resistência pré-existente a bNAbs específicos, e, no caso de VRC01, isto leva a que a infusão do anticorpo produza apenas 40% de controle viral adicional, quando comparado a fazer nada.

Há, no entanto, bNAbs recém descobertos, que são 50 a 100 vezes mais potentes do que o VRC01. Há também medicamentos acessórios que podem ser utilizados para prolongar a meia-vida desses bNAbs [meia-vida é o tempo para os níveis sanguíneos do bNAbs diminuírem 50%] no sangue. Com efeito, a adição de um medicamento para câncer chamado **motavizumab**, ele mesmo um anticorpo, prolonga a meia-vida de bNAbs de cinco

semanas para seis meses. Em última análise, porém, a maioria das infusões de bNAbs isolados falhará porque o HIV desenvolverá resistência a eles. A combinação de bNAbs funcionará melhor, durará mais, e será administrada em doses muito menores.

**a maioria das infusões de bNAbs isolados falhará porque o HIV desenvolverá resistência a eles. A combinação de bNAbs funcionará melhor, durará mais, e será administrada em doses muito menores**

### ... DOIS PARES DE TESOURAS DE GENES SÃO MELHORES DO QUE UM PAR

Também no Simpósio sobre a cura, outro estudo comprovou que o princípio de que dois medicamentos funcionam melhor do que um se aplica analogamente à técnica de edição de genes. Em março, foi descrita uma técnica que literalmente corta a informação genética do HIV inserida nas células infectadas. Trata-se de infectar as células com comprimentos de ácido ribonucleico (RNA) com dois componentes: um RNA guia, derivado de um composto natural chamado CRISPR, e uma endonuclease, ou seja, uma enzima de destruição do gene, denominada Cas9.

**Os RNA levam o Cas9 para o ponto exato onde o DNA viral estranho à célula é inserido, de modo que o corte e cola do Cas9 só remova o DNA viral e não cause danos colaterais aos genes próximos**

Os RNA levam o Cas9 para o ponto exato onde o ácido desoxirribonucleico (DNA) viral estranho à célula é inserido, de modo que o corte e cola do Cas9 só remova o DNA viral e não cause danos colaterais aos genes próximos. No entanto, apenas seis semanas mais tarde, foi informado que o poder do “missil” CRISPR/Cas9 é de curta duração, porque o HIV desenvolve resistência a ele muito rapidamente. Tão rapidamente, que se temia que isto eliminasse este procedimento como uma técnica de cura.

Todavia, Monique Nijhuis, da Universidade de Utrecht, Holanda, afirmou durante o Simpósio que felizmente este não foi o caso. Sua equipe desenvolveu oito editores diferentes de genes CRISPR/Cas9 que têm como alvo diferentes partes da sequência genética do HIV. Nenhum deles funcionou bem quando usado isoladamente. Porém, quando as células foram infectadas com três pares específicos – de editores de genes chamados MA3, IN5, e PR2 – e depois foram infectadas com HIV, houve ou uma infecção muito fraca seguida por supressão viral completa, ou, no caso de MA3 + PR2, nenhum sinal de infecção, pelo menos durante os 55 dias do estudo de laboratório.

**houve ou uma infecção muito fraca seguida por supressão viral completa, ou, no caso de MA3 + PR2, nenhum sinal de infecção, pelo menos durante os 55 dias do estudo de laboratório**

Aqui, as sondas de genes impediam a infecção pelo HIV, essencialmente armando as células com máquinas defensivas anti-HIV. A Dra. Nijhuis comentou que a supressão viral, embora até agora não muito profunda, tenha sido observada primeiramente quando as células foram infectadas com o HIV, a combinação CRISPR/Cas9s foi introduzida como um tratamento em seguida.

A terapia genética está em um estágio muito inicial de desenvolvimento e, no caso do HIV ainda não foi ensaiada em animais. Nijhuis comentou que vários desafios permaneceram, incluindo o fato de que eles não sabiam por que alguns pares de sondas de genes funcionaram melhor do que outros pares, nem como realizar a tarefa muito mais difícil de infectar as células certas do corpo com eles, em vez de infectar todas as células. Também é provável que seja uma abordagem cara, e difícil de adaptar para contextos de baixa renda. É encorajador que simplesmente o uso de duas sondas de genes em vez de uma, tenha restaurado a potência do que poderia ser uma forma incrivelmente precisa de remover o HIV do corpo. 

# À PROCURA DO PRÓXIMO 'PACIENTE DE BERLIN', MÉDICOS DOCUMENTAM RECEPTORES DE MEDULA ÓSSEA HIV-POSITIVOS

PROCEDIMENTO DE ALTO RISCO, TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO DIFICILMENTE SERÁ UMA OPÇÃO DE CURA

Gus Cairns, *aidsmap* • 01 de agosto de 2016

O 'Paciente de Berlin', Timothy Ray Brown, já sobreviveu sete anos sem uso de terapia antirretroviral e sem o reaparecimento de nenhum sinal de HIV em seu corpo, e com o passar do tempo, sua posição como "a pessoa curada do HIV" torna-se mais segura.

O Simpósio Em Direção à Cura 2016 realizado antes da 21ª Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2016), no entanto, ouviu falar do trabalho de um consórcio de médicos e pesquisadores que estão procurando, e documentando, a história de pacientes com HIV que, como Timothy Brown, receberam transplantes de células-tronco, em um esforço para abolir a distinção de Brown como a única pessoa a ser curada do HIV.

Houve decepções ao longo do caminho: em 2013 pareceu que pudéssemos ter mais dois receptores de transplante de células-tronco controlando o HIV sem tratamento, mas houve decepção quando, em 2014, foi revelado que em ambos os casos, a sua carga viral havia reaparecido.

## TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO

O transplante de células tronco quase certamente nunca será uma opção de cura para a maioria das pessoas com HIV. É um procedimento de alto risco, uma vez que envolve basicamente eliminar ou quase eliminar o sistema imunitário do paciente com radioterapia e quimioterapia. É apenas uma opção de último recurso em pacientes com câncer

do sistema imunitário, como linfoma e leucemia. Brown mesmo quase morreu nesse procedimento.

Após a ablação (ou retirada) das células do sistema imunológico do paciente, elas são substituídas por uma doação de células tronco, que são as progenitoras de todas as outras células do sistema imunológico. Estas células vêm tanto de células da medula óssea de doadores adultos, quanto de células tronco encontradas no sangue retirado do cordão umbilical de recém-nascidos, que têm delas em abundância. A vantagem das células de sangue do cordão é que elas não têm de ser adaptadas geneticamente aos seus receptores; já as células de adultos devem ser adaptadas, para evitar a rejeição.

**as células de sangue do cordão umbilical não têm de ser adaptadas geneticamente aos seus receptores; já as células de adultos devem ser adaptadas, para evitar a rejeição**

Em alguns casos, incluindo o caso de Brown, as células do doador vieram do 1,0 a 1,5% de pessoas do Norte da Europa (e menos de 0,2% em outros lugares) que têm a assim chamada mutação de dupla exclusão do receptor CCR5-32 (homozigoto), que confere resistência à infecção pelo HIV. Estas pessoas não têm o receptor CCR5 na superfície de suas células-T que a grande maioria dos vírus HIV utiliza para ligar-se de modo a infectar as células. As pessoas também podem ter a mutação de

exclusão isolada (heterozigoto), que não confere imunidade ao HIV, mas leva a uma taxa mais lenta de progressão da doença em pessoas com HIV não tratadas.

## HOMOZIGOTO E HETEROZIGOTO

Na genética, os seres **homozigotos** possuem pares de **genes alelos idênticos**, enquanto que os **heterozigotos** caracterizam os indivíduos que possuem **dois genes alelos distintos**.

## GENES ALELOS

Antes de mais nada, é importante frisar os conceitos de **genes e cromossomos**, uma vez que os **genes** são diminutos segmentos de DNA e os **cromossomos** são segmentos de genes, os quais ocupam uma posição específica denominada "**locus**".

Assim, os **genes alelos**, responsáveis por determinarem as características biológicas dos seres, são segmentos de **DNA** (ácido desoxirribonucleico) que encontram-se no mesmo **locus** nos **cromossomos homólogos** sendo, sobretudo, constituídos de **pares** adquiridos dos progenitores: um deles é proveniente da mãe (óvulo) e outro do pai (espermatozoide).

Dessa maneira, quando os genes alelos são iguais denomina-se "**homozigotos**" e quando diferentes, "**heterozigotos**".

Não é claro que esta seja uma condição necessária para uma cura de HIV: outra teoria é que um fenômeno chamado de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro, pode ser necessário. Neste fenômeno, as células do enxerto destroem as células restantes da medula do hospedeiro. Isto normalmente é uma complicação indesejada do transplante.

## O EPISTEM

O consórcio EPISTEM é um grupo de pesquisadores europeus com base em sete clínicas de cinco países.

Annemarie Wensing, da Universidade de Utrecht, na Holanda, disse que o EPISTEM foi configurado com quatro objetivos principais:

- orientar os médicos sobre os procedimentos clínicos a usar em pessoas com HIV receptoras de medula óssea;
- compartilhar os ensaios ultrassensíveis utilizados na pesquisa de cura;
- explorar as questões éticas envolvidas nos procedimentos que poderiam curar o HIV, mas que são muito arriscados e executados em pacientes muito doentes, e
- procurar doadores e selecioná-los para a mutação delta-32.

Cerca de 30.000 unidades de sangue do cordão umbilical em vários bancos de sangue europeus e mais de 1.000.000 de doadores adultos foram genotipados para o CCR5, com a finalidade de gerar um registro de doadores disponíveis com a mutação CCR5-32.

O outro objetivo é estudar pacientes que receberam ou estão sendo considerados para o transplante de células-tronco e avaliar suas respostas virais.

## PACIENTES IDENTIFICADOS PELO EPISTEM

EPISTEM identificou 24 pacientes, 15 foram submetidos a transplantes. Até agora, eles vêm de Alemanha, Bélgica, Canadá, Espanha, Holanda, Itália e Reino Unido, com outros possíveis pacientes identificados no Brasil, Sérvia e Suécia.

Para sublinhar o quão doentes estão esses pacientes, e da gravidade da decisão de dar-lhes um transplante, apenas seis dos 15 pacientes estão atualmente vivos. Oito morreram no prazo de quatro meses após a recepção do transplante e outro 2,5 anos depois. Os pacientes morrem diretamente de câncer descontrolado ou de infecções oportunistas provocadas pela supressão imunitária pré e pós transplante.

### Os pacientes morrem diretamente de câncer descontrolado ou de infecções oportunistas provocadas pela supressão imunitária pré e pós transplante

Dos seis atualmente vivos, um deles está vivo cinco meses após o transplante, outro 14 meses depois, três cerca de três anos depois, e um cinco anos após. Todos eles mostram sinais de DNA de HIV muito baixo em suas células, como aconteceu com a maioria dos pacientes que não sobreviveram.

Pacientes HIV-positivos típicos que iniciam a terapia retroviral (TAR), experimentam um declínio no DNA do HIV nos linfócitos do sangue (a classe de células que inclui as células-T) de uma média de 900 a cerca de 400 cópias por milhão de células durante os primeiros anos, mas rapidamente alcançam um equilíbrio e não diminuem mais.

Nos indivíduos há grande variabilidade natural na quantidade de DNA do HIV “semeado” nas células e nos 15 doentes EPISTEM, a quantidade de RNA no primeiro dia variou de 2 a 2000 cópias por milhão de células. No entanto, três meses após o transplante (a maioria ainda estava viva nesse ponto), quase todos não tinham DNA do HIV mensurável em suas células (ou seja, menos do que uma cópia por milhão de células), e depois de 200 dias, houve apenas uma leitura detectável de DNA em todos os pacientes.

Apenas dois desses seis pacientes tiveram transplantes de células com a mutação dupla CCR5-32; os outros quatro foram de “tipo selvagem”.

## PACIENTES COM MAIS TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA

A Dra. Wensing revisou os três pacientes de maior tempo de sobrevivência em detalhe: dois que sobreviveram mais de três anos após o transplante e um mais de cinco anos. Um deles recebeu células-tronco do sangue de cordão umbilical e os outros dois células da medula óssea de doador compatível. Os dois receptores de células de doador compatível, um com a mutação CCR5-32, e outro com células do tipo selvagem, têm DNA do HIV indetectável em todas as amostras.

### Os dois receptores de células de doador compatível, um com a mutação CCR5-32, e outro com células do tipo selvagem, têm DNA do HIV indetectável em todas as amostras

## SUSPENSÃO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Até agora, no entanto, nenhum suspendeu a terapia antirretroviral (TAR). Tal como acontece com outro estudo apresentado no Simpósio da Cura, com mulheres tratadas muito no início da infecção (veja artigo às páginas 39 e 40 deste *Boletim Vacinas*), este será o momento crucial quando será observado se os pacientes podem controlar o HIV sem TAR, ou se ainda têm algum HIV.

Claramente nós estamos esperando outro Timothy Ray Brown, e seria ainda mais emocionante se o destinatário do tipo selvagem ficasse indetectável após a interrupção do tratamento, mas os pesquisadores ainda não estabeleceram critérios definidos ou uma data para parar. 

**Referência:** Wensing AM et al. *Allogeneic stem cell transplantation in HIV-1-infected individuals; the EPISTEM consortium*. Towards a Cure Symposium, 21st International AIDS Conference, Durban, abstract OA3-1, 2016.

# VACINA PREVENTIVA CONTRA O HIV: TUDO PRONTO PARA UM NOVO ENSAIO DE EFICÁCIA

EM TERMOS DE RESPOSTAS IMUNITÁRIAS,  
CANDIDATA A VACINA SUPERA  
CONFORTAVELMENTE A EFICÁCIA  
DA CANDIDATA ANTERIOR

Gus Cairns, aidsmap, 19 de julho de 2016

**D**urante a 21ª Conferência Internacional sobre AIDS (AIDS 2016) foi informado que um novo estudo de eficácia para uma candidata a vacina preventiva da infecção pelo HIV - apenas o sétimo já realizado na história da epidemia - deve começar em novembro deste ano.

O estudo HVTN 702 deverá matricular 5.400 homens e mulheres do sul da África, e terá quatro anos de duração. Em 18 de maio deste ano foi anunciado que o estudo seguiria em frente, porque um estudo piloto, o HVTN 100, satisfaz os critérios para levar adiante a pesquisa num estudo maior. Mas, em Durban, foi a primeira vez que os pesquisadores revelaram o quanto esta resposta tinha sido boa.

A apresentadora Linda-Gail Bekker, da Fundação Desmond Tutu para o HIV, disse na Conferência que a história do HVTN 100 remonta a 2009, quando o estudo RV144 de vacina preventiva foi o primeiro a mostrar sinais de eficácia, com 31% menos infecções em pessoas que receberam a vacina do que naquelas que receberam placebo. Investigações subsequentes mostraram que o efeito da vacina foi real, devido a um tipo de resposta imunitária imprevisível.



Linda-Gail Bekker apresenta o potencial de HVTN 100 em AIDS 2016

Porém, o efeito da vacina no RV144 foi muito fraco e esvaiu-se rapidamente ao longo do tempo. Com efeito, no final do primeiro ano a eficácia foi de 60%, mas uma análise *post-hoc* mostrou que, após dois anos não houve qualquer grau adicional de proteção contra o HIV.

## HVTN 100 ABRE CAMINHO PARA HVTN 702

Havia claramente a necessidade de uma vacina mais potente e do mesmo tipo. Demorou-se muito tempo para de-

envolver esta candidata a vacina mais potente, em parte porque poucas pessoas esperavam que o ensaio RV144 fosse bem sucedido e, em parte porque foi tomada a decisão de remodelar a vacina para ser ajustada ao subtipo C do HIV. O subtipo C é o predominante no sul da África, ao invés dos subtipos B e E, mais comuns na Tailândia, onde o estudo RV144 foi realizado. O ensaio HVTN 702 será realizado nos países onde o subtipo C predomina, ou seja, da África do Sul até a Tanzânia. Não se sabe se terá eficácia cruzada contra outros subtipos.

Fotos: IAS/Steve Forrest

30

BOLETIM VACINAS

45

Como no RV144, a candidata a vacina do HVTN 100 consistiu de dois produtos diferentes: uma vacina ‘primária’, ALVAC, que consiste de componentes do subtipo C, contidos dentro de um vetor chamado “canarypox”, ou vírus da varíola dos canários, que se introduz nas células, inofensivo para seres humanos; e um “reforço” de proteína **gp120** na do envoltório do HIV, juntamente a um adjuvante ou químico impulsor chamado **MF 59**.

A vacina do HVTN 100 foi dada em cinco doses; duas iniciais de ALVAC com um mês de intervalo e, em seguida, doses de ambos os componentes aos três, nos seis e 12 meses seguintes. Duzentas e dez pessoas receberam a vacina real e 42 receberam um placebo. O estudo foi realizado em cinco centros na África do Sul.

### o HVTN 100 alcançou seu objetivo secundário de formular os critérios de imunogenicidade que levariam à realização do estudo HVTN 702

O ensaio HVTN 100 ainda está em curso. Os resultados de imunogenicidade apresentados aqui vêm somente de 6,5 meses, e o reforço de 12 meses ainda não foi administrado. Os resultados primários permanecem cegos. No entanto, o HVTN 100 alcançou seu objetivo secundário de formular os critérios de imunogenicidade que levariam à realização do estudo HVTN 702.

Estes quatro critérios, com as evidências, são os seguintes:

a. *Critério:* A vacina produz uma resposta de anticorpos à proteína **env** do HIV em 75% dos indivíduos.

Resposta: ela produziu uma resposta de anticorpos em 100% dos indivíduos.

b. *Critério:* A vacina produz uma resposta de anticorpo à proteína **env** do HIV que foi, pelo menos, 1,5 vezes maior do que a observada no RV144.



Resposta: A resposta de anticorpos foi de fato de 3,6 a 8,8 vezes maior do que a observada no RV144, dependendo do antígeno específico do HIV.

c. *Critério:* A vacina produz uma resposta de CD4 à vacina em pelo menos 36% das células CD4 dos sujeitos, e não inferior aquela do RV144.

Resposta: Na verdade, uma resposta CD4 foi observada em 58% dos indivíduos, 16% a mais do que no estudo RV144.

d. *Critério:* Pelo menos 63% dos sujeitos que receberam a vacina mostram uma resposta de anticorpos para as regiões V1 e V2 da proteína do envelope de HIV. (Este critério é particularmente importante dado que essa resposta foi a que correlacionou com eficácia no estudo RV144. A percentagem de 63% foi escolhida como o grau de resposta que prevê uma eficácia de 50% da vacina, mantida durante pelo menos dois anos.)

Resposta: Na verdade houve uma resposta cumulativa para as regiões V1 e V2 em mais de 80% dos indivíduos.

Linda-Gail Bekker mostrou evidências de outra imunogenicidade que não constava nos critérios originais, incluindo o fato de a vacina HVTN 100 produzir quase o dobro de células T CD4 ‘polifuncionais’, uma resposta imunitária ao HIV versátil que prediz eficácia significativa.

## CONCLUSÃO

Em suma, em termos de indicadores do sistema imunológico, que são considerados como correlatos de eficácia, a vacina HVTN 100 superou confortavelmente a vacina do ensaio RV144. No entanto, não há nenhum substituto em ensaios de vacinas para o fato de administrá-la a um grande número de pessoas em risco e observar quantas infecções impediu de realizar. Anteriormente houve decepções, como quando a resposta humana no estudo STEP, que fechou devido à falta de eficácia em 2007, não foi igual à resposta prevista por modelos animais e não se correlacionou com eficácia.

Podemos dizer, portanto, que há sinais muito promissores de que o estudo HVTN 702 possa mostrar eficácia significativa, mas temos sido desagradavelmente surpreendidos e poderemos não saber os resultados completos durante quatro anos. 

**Podemos dizer, portanto, que há sinais muito promissores de que o estudo HVTN 702 possa mostrar eficácia significativa. Mas temos sido desagradavelmente surpreendidos e poderemos não saber os resultados completos durante quatro anos**

**Referência:** Bekker L-G. *Meeting the “Go” criteria: immunogenicity from HVTN100, a phase 1-2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of clade C ALVAC-® (vCP2438) and bivalent subtype C gp120/MF59® in HIV-uninfected South African adults.* 21st International AIDS Conference, Durban, abstract TUAX0102LB, 2016.

**Adjuvante:** substância incluída na formulação de uma 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. Seu objetivo é reconhecer, neutralizar, e ajudar a destruir micro-organismos patogênicos (por exemplo, bactérias, vírus) ou toxinas. Em geral, o anticorpo se liga a um antígeno específico, que estimulou sua produção e isso provoca a eliminação ou preparação dos antígenos para a ingestão e eliminação por células.

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

**Anticorpo facilitador:** é 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). Com frequência os antígenos são 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 proteica 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:** corresponde ao 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 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 outras do hospedeiro infectadas por vírus, fungos, ou algumas bactérias, em contraste com os linfócitos B, cujo alvo são geralmente vírus livres flutuantes no sangue. As CTL 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 corresponde à exposição proposital ao agente infeccioso de um animal imunizado contra o agente. Os experimentos de desafio nunca deveriam ser realizados em seres humanos.

**Envelope, envoltório:** superfície externa de um vírus. Nem todos os vírus são envelopados.

**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).

**Epítopo:** 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 mesmo se o efeito puder ou não puder ser atribuído ao estudo.

**Genes regulatórios do HIV:** genes do HIV (nef, rev, tat, vpr) que produzem proteínas desnecessárias à replicação viral, mas ajudam a regulá-la 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 exper-

imental contra o vírus porque o envelope é a primeira parte “vista” pelos anticorpos neutralizantes.

**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 para 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 micro-organismo.

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

**Imunidade:** resistência natural ou adquirida à 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 além de 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 infectadas por micro-organismos do hospedeiro, como vírus, fungos ou algumas bactérias. É coordenada pelas células T auxiliares e pelas CTL.

**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, é denominada passiva.

**Imunógeno:** substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

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

**Imunoglobulina:** 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*):** infecção que a vacina deveria prevenir, mas que ainda assim ocorre num voluntário durante um ensaio clínico.

**Intervalo de confiança:** é o intervalo de valores em que possivelmente está o valor verdadeiro procurado. Assim, se procurarmos a eficácia de uma vacina em uma população, extraímos uma amostra e observamos sua eficácia. Para obter o êxito na população (também chamado de valor verdadeiro), usamos os dados da amostra e assim obtemos um intervalo de valores em que possivelmente está o procurado.

**In vitro:** (literalmente “no vidro”) ambiente de laboratório fora de organismos vivos (por exemplo, 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).

**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 8” 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 micro-organismo. Mediante este mecanismo, o organismo elimina os corpos estranhos.

**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 em uma população específica e em determinado período.

**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 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.

**Reforço:** vacina ou vacinas aplicadas 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 contêm a enzima transcriptase reversa, que transcreve RNA em DNA. Esse processo é o oposto do que normalmente acontece em animais e plantas em que o DNA é transformado em RNA, de onde o “retro” do prefixo.

**SHIV:** vírus “híbrido” criado por engenharia genética com um envelope de HIV e cerne de SIV. Amplamente testado em 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 pelo grau de semelhança genética. Há três grupos principais identificados até agora: M, O e N. O grupo M consiste de pelo menos dez subtipos, de A até J.

**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*):** membro da família dos poxvírus (que inclui a varíola humana e a varíola bovina (vaccinia). Ele infecta pássaros e está sendo usado para carregar genes do HIV para o interior de células humanas em várias candidatas à vacina contra o HIV 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](http://www.niaid.nih.gov/factsheets/glossary.htm)

## **Boletim de Vacinas e Novas Tecnologias de Prevenção** **Dezembro de 2016**

*Boletim Vacinas* é uma publicação do Projeto Boletim de Vacinas e Novas Tecnologias de Prevenção, 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.

### **Editor**

Jorge A. Beloqui

### **Conselho Editorial**

Andrea P. Ferrara, Cláudio Pereira, José Mauro de Abreu, Liandro Lindner,  
Paulo Giacomini, Ricardo Tomio Akiyama

### **Coordenador de Projeto**

Paulo Giacomini

### **Assistente de Projeto**

José Mauro de Abreu

### **Consultor para Produção de Textos**

Liandro Lindner

### **Consultora para Revisão**

Carolina Cordeiro Mazzariello

### **Assistente Administrativa**

Patrícia Silva Celestino

### **Diretoria do GIV**

Presidente: Cláudio T. S. Pereira  
Tesoureiro: Luiz Donizeti Rocha  
Tesoureiro suplente: Luiz Boccia  
Secretário: Jorge A. Beloqui  
Secretária suplente: Sílvia Almeida

### **Jornalista Responsável**

Paulo Giacomini – MTB 33608/SP

### **Arte**

Carlos José Takachi

### **Impressão e acabamento**

Zapt Editora Ltda

### **Tiragem**

7.000 exemplares

### **Financiamento**

**Boletim de Vacinas e Novas Tecnologias de Prevenção** é um projeto do Grupo de Incentivo à Vida, financiado com recursos da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, por meio do convênio Nº 814552/2014.

### **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](mailto:giv@giv.org.br)

This Bulletin is a community initiative developed by GIV. It is funded by the STI-AIDS and VH Department, Secretary of Health Surveillance, VH, M. of Health.

Phone number: (5511) 5084-0255; fax (5511) 5084-6397

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brasil

[www.giv.org.br](http://www.giv.org.br)



MINISTÉRIO DA  
**SAÚDE**

