

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 19

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - JULHO DE 2008

MUNDO

Ensaio em curso
Página 25

BRASIL

Vacinas para PVHA
Páginas 26 a 31

CONFERÊNCIAS

Conferência de Retrovírus, Keystone, Microbicidas 2008
Página 4 a 8

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

Para entender as vacinas anti-HIV 2

Conferência

Conferência de Microbicidas de 2008 (Delhi, Índia)..... 4

Notícias

Estudos sobre a prevenção do HIV na África 9

Torna-se imperioso recriar a pesquisa de vacinas para a AIDS 10

Informe da AVAC sobre a XV Conferência de Retrovírus e Infecções

Oportunistas (CROI) 11

Enquete

Enquete do jornal *The Independent* (Reino Unido): perguntas e respostas..... 17

Perguntas e respostas

Perguntas e respostas sobre o ensaio de vacinas anti-HIV PAVE 100..... 21

Simpósio

Simpósio Anual de Keystone sobre Vacinas Anti-HIV..... 23

Estado das pesquisas

Ensaíos em curso de vacinas preventivas (abril 2008)..... 25

Tratamento

Vacinação para doenças imunopreveníveis em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)..... 26

Breves

Vacina por via respiratória 32

Resultados de ensaios apresentados na CROI..... 32

Investigadores unem forças para vacina contra a AIDS..... 33

A busca de uma vacina anti-HIV..... 34

Glossário

Dicionário prático 35

**O PN-DST-AIDS realizará nos dias 1, 2 e 3 de setembro em Brasília
o lançamento do Plano Nacional de Vacinas.
Para mais informações escrever para cpossas@aids.gov.br
ou ligar para 061-3448-8000**

ALÉM DO STEP

A suspensão das vacinações do estudo STEP em setembro de 2007 (ver *Boletim 18*) continua sendo amplamente debatida no ambiente científico e entre os ativistas de AIDS. Além do fracasso no controle da carga viral, a possibilidade de um efeito facilitador não está confirmada nem descartada. Na Conferência de Retrovírus deste ano houve informações adicionais. Um ensaio importante, o PAVE 100, que ia começar no ano passado, será iniciado agora com tamanho menor e outro desenho.

Os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, maiores financiadores da pesquisa de vacinas contra a AIDS, decidiram, após uma reunião com especialistas, financiar mais a ciência básica de vacinas e ensaios clínicos menores. Uma enquete do jornal inglês *The Independent* mostra a opinião de vários cientistas sobre a pesquisa de vacinas contra a AIDS.

Contudo há novidades de outro tipo: descobertas de substâncias que neutralizam o vírus HIV, um ensaio de vacina terapêutica com um protótipo semelhante ao que fracassou no estudo STEP, mas que fornece algum controle de carga viral, ensaios que continuam (por exemplo com o Ad26, um sorotipo de adenovírus diferente do Ad5). Apresentamos uma tabela com mais de 30 ensaios de vacinas preventivas em curso.

Entre os assuntos relacionados, incluímos um texto sobre a Conferência de Microbicidas em Delhi. E as Diretrizes para Vacinação em pessoas com HIV.

E nossa opinião? É muito prematuro dizer que a pesquisa de vacinas para AIDS deve ser deixada de lado, como alguns solicitaram. Como explicitamos acima, há mais de 30 ensaios de vacina preventiva em andamento: aguardamos seus resultados. Os tratamentos existem, mas não estão ao alcance de todos os que deles necessitam e também desenvolvem resistências e efeitos adversos importantes. Outras doenças, como a malária, têm um histórico bem maior de fracassos, mas a pesquisa para vacinas de malária não é e não deve ser abandonada.

Todo o conhecimento criado na busca de uma vacina contra a AIDS é muito importante não só no campo da AIDS, mas no campo científico em geral.

Este intervalo que está havendo deve ser utilizado no Brasil também para pôr em dia as pesquisas comportamentais e de incidência de que nosso país precisa.

Finalmente, em razão da importância da infecção pelo HIV no mundo e de sua alta letalidade, provavelmente a pesquisa de vacinas para HIV deverá estar sempre na agenda de pesquisa.

Devemos realizar todos os esforços para que alguma vez tenhamos uma geração humana sem o problema do HIV.

Boa leitura! ■

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

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

COMO SE TESTA UMA VACINA?

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

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

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

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

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

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

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

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

COMO CALCULAR A EFICÁCIA

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

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

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

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.

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

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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

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

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

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

OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

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

CONFERÊNCIA DE MICROBICIDAS DE 2008 (DELHI, ÍNDIA)

Gus Cairns

18 de março 2008

Especialistas de prevenção do mundo inteiro reuniram-se para discutir os mais recentes desenvolvimentos nesta importante área da prevenção do HIV/AIDS. A Conferência Bienal de Microbicidas teve lugar em Delhi, Índia. Apesar das grandes expectativas da comunidade internacional de AIDS sobre um creme ou gel – possivelmente combinados com diafragmas ou outros dispositivos vaginais – que incorporem uma substância neutralizadora do HIV para bloquear a transmissão sexual do vírus, o desenvolvimento de um microbicida seguro e eficaz continua eludindo os pesquisadores.

De fato, imediatamente antes da Conferência, um estudo massivo em mulheres da África do Sul concluiu que o microbicida do estudo – o Carraguard, neste caso – não mostrava diferença nas taxas de infecção pelo HIV. E outro estudo recente indicou que o microbicida em questão pode ter realmente aumentado o risco de infecção entre as participantes, em vez de protegê-las. Porém, apesar das notícias frustrantes, ou talvez em resposta a elas, houve pouca indicação de qualquer diminuição do compromisso com o desenvolvimento de um microbicida eficaz.

Desde a década de 1990, ativistas da prevenção do HIV têm urgido o desenvolvimento desses compostos, quando foi observada a vulnerabilidade das mulheres jovens ao HIV. As razões dessa vulnerabilidade podem ser biológicas e também porque os homens em geral tomam



a decisão última em termos de uso dos preservativos. Dar às mulheres, incluindo àquelas em casamentos não monogâmicos, uma ferramenta para se protegerem contra o HIV sem o acordo explícito do parceiro masculino poderia ter um impacto drástico na taxa de infecção pelo HIV no mundo. A pesquisa também foi iniciada em microbicidas que podem ser usados no reto, uma opção que poderia beneficiar tanto as pessoas heterossexuais como os homens que fazem sexo com homens.

Dar às mulheres, incluindo àquelas em casamentos não monogâmicos, uma ferramenta para se protegerem contra o HIV sem o acordo explícito do parceiro masculino poderia ter um impacto drástico na taxa de infecção pelo HIV no mundo.

Porém, apesar de que parecia haver progresso no desenvolvimento de microbicidas, um ano atrás grandes ensaios de eficácia de dois candidatos, Savvy (C31G) e Ushercell (sulfato

de celulosa), foram suspensos quando se encontrou que não protegiam as mulheres que os usavam e ainda podem ter realmente aumentado sua vulnerabilidade ao vírus. No ensaio do Savvy, 21 mulheres que usaram o microbicida e 12 que receberam placebo contraíram o HIV. No ensaio Ushercell, os números foram mais dramáticos: as infectadas foram 60 mulheres que usavam o microbicida e 27 com placebo. Deve ser lembrado que nenhuma das diferenças entre os grupos teve significação estatística (ou seja, podem ser devidas ao acaso).

Os resultados do ensaio Ushercell causaram o maior impacto. Como o Savvy estava baseado em um surfactante do tipo nonoxynol-9, muitos suspeitaram que seria um irritante vaginal e potencialmente aumentaria o risco de infecção. Já o sulfato de celulosa, ingrediente ativo do Ushercell, parecia ter um perfil de segurança mais claro, e os cientistas se surpreenderam ao descobrir que o microbicida não conseguiu prevenir a infecção.

Mais tarde, imediatamente antes da Conferência, outro ensaio – o maior até o momento – no qual o gel derivado de algas Carraguard foi comparado contra placebo em mais de 6 mil mulheres sul-africanas, concluiu com o anúncio de que o Carraguard não era eficaz. As taxas de infecção pelo HIV foram semelhantes: 3,4% para as que receberam o Carraguard e 3,8% para as que receberam placebo. Os interessados pelo menos tiveram o alívio de que

o Carraguard pareceu ser seguro. Mas os resultados foram igualmente decepcionantes.

Mesmo assim, não senti em Delhi que os pesquisadores estivessem desestimulados. Em vez disso, houve um novo entendimento da dificuldade considerável de produzir ensaios de um lubrificante anti-HIV e uma decisão serena de que, com a próxima geração de ensaios, eles deviam consertar os dois maiores problemas que essa área de pesquisa está enfrentando: toxicidade e adesão.

Os pesquisadores sabem agora por que o Ushercell não funcionou: ele danifica a malha celular protetora do tecido vaginal – e esperam que os microbicidas da próxima geração, que incorporam medicamentos anti-retrovirais, sejam menos tóxicos. O conhecimento obtido do estudo Carraguard sobre a complexidade de realizar ensaios e as dificuldades que os participantes enfrentaram em aderir ao microbicida auxilia os cientistas a procurar modos de melhorar a adesão e a coleta de dados. Desta vez, os pesquisadores me disseram, de modo unânime, que obteremos um resultado.

Por que colocar tanto esforço nesta empreitada? Além do mais, já temos preservativos.

“Sim, ainda há pessoas que dizem: ‘Por que não usar preservativos? Os microbicidas encorajarão a não usá-los’”, diz Jim Pickett, dos Ativistas Internacionais pelos Microbicidas Retais (IRMA). “Mas isto é como dizer que os cintos de segurança são os únicos meios de segurança que deveríamos ter nos carros e que os *air bags* (colchões de ar) vão estimular a dirigir mal.”

O problema da adesão

Imagine um grupo de mulheres pobres, em um país em desenvolvimento, que concordaram em ser

voluntárias de um ensaio de microbicidas. Elas devem concordar com a aplicação do gel todos os dias do ano (ou cada vez que acham que o marido vão ter sexo) na vagina, e muitas vezes podem sofrer a desaprovação de suas mães e maridos desconfiados. Também devem passar regularmente em uma clínica para *checkup* e responder a questionários impertinentes sobre suas vidas sexuais para pesquisadores, quando foram informadas de que metade delas está recebendo placebo.

[Qual será a veracidade das respostas? N. do T.] Esta foi a tarefa dada ao Dr. Elof Johansson, que recentemente se aposentou como vice-presidente de pesquisa biomédica no Population Council, o grupo que conduziu o ensaio Carraguard. Muito experiente em ensaios de anticoncepcionais, especialmente nos países em desenvolvimento, o Dr. Johansson expressou: “Nós, os veteranos do mundo dos anticoncepcionais, temos adotado uma atitude humilde perante a complexidade dos ensaios de microbicidas. Com os anticoncepcionais, você tem desfechos clínicos: pode medir o nível dos hormônios no sangue. Já com os microbicidas, tudo o que se pode fazer é testar a segurança até que você realize um grande ensaio de eficácia.”

A tendência humana de mentir sobre a sexualidade e sobre os assuntos relacionados para os pesquisadores foi o que realmente complicou o ensaio Carraguard. Se confiarmos nos informes pessoais, as mulheres no ensaio disseram aos pesquisadores que usaram o gel 94% do tempo. Esplêndido! Porém, no meio do ensaio foi utilizada uma tinta que reagia às secreções vaginais e podia ser usada para ver se os tubos de aplicação do microbicida tinham sido realmente inseridos. Das mulheres que usaram

o teste da tinta apenas 61% tiveram um resultado positivo, mostrando que muitas afirmaram ter usado a substância quando isso não era verdadeiro. A estimativa eventual de adesão ao microbicida foi de apenas 44%.

Ainda em uma área de alta prevalência, a infecção pelo HIV é um evento relativamente incomum. Isto significa que, se os participantes de um ensaio usam o microbicida muito menos do que o esperado, a habilidade de um ensaio, mesmo um envolvendo milhares de mulheres, para detectar uma diferença pode ser reduzida a zero: qualquer efeito observado pode ter sido somente um “ruído” aleatório. Nunca saberemos se o Carraguard pode ter tido um pequeno efeito protetor.

Ainda há resultados a anunciar de mais dois ensaios com um microbicida de primeira geração PRO 2000 (sulfonato polinaftalino). Um, sendo conduzido pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), recrutou 3.100 mulheres, e o maior de todos, do Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido (MRC), envolve quase 10 mil mulheres. Os resultados dos dois estudos são esperados para 2009.

Mas os resultados não parecem promissores. No último mês, as mulheres que recebiam a maior das duas doses em teste foram retiradas do estudo do MRC devido à “futilidade” – termo utilizado pelos estatísticos quando eles decidiram que é improvável a existência de um benefício significativo.

Eles ainda esperam que a dose menor possa se mostrar eficaz, mas em estudos em macacos a dose teve eficácia inferior a 30%, e o fato de a dose superior ter sido retirada indica que a habilidade química para neutralizar o HIV nas moléculas do microbicida pode ter sido cancelada por um efeito irritante que tornou a infecção mais provável.

Irritação versus proteção: o problema da toxicidade

Isto é exatamente o que aconteceu com o Ushercell. Em uma série de elegantes microfotografias da parede vaginal, o pesquisador Pedro Mesquita, de Nova York, mostrou que o gel afrouxava a conexão entre as células de modo que o tecido ficava mais fraco e o HIV podia infiltrar-se. Houve alguma evidência de que o PRO 2000 pudesse ter um efeito similar, mas muito menos sério.

Os estudos de segurança até o momento indicam que a nova geração de microbicidas, que conterá medicamentos anti-retrovirais, tem toxicidade e tendência muito inferiores para irritar. Porém, não nulas.

Os estudos de segurança até o momento indicam que a nova geração de microbicidas, que conterá medicamentos anti-retrovirais, tem toxicidade e tendência muito inferiores para irritar. Porém, não nulas. Um estudo do gel de tenofovir – amplamente divulgado na imprensa indiana, porque metade das 200 mulheres envolvidas vivia na cidade de Pune, na Índia meridional – achou sinais de inflamação vaginal em seis das 50 mulheres que usaram o gel comparadas com nenhuma das que utilizaram o placebo, quando usado apenas imediatamente antes das relações sexuais, e oito *versus* seis quando usado diariamente. Qualquer substância estranha introduzida nessas áreas sensíveis pode produzir algum grau de irritação e resultar em vulnerabilidade ao HIV, do mesmo modo que as medicações orais produzem efeitos colaterais. Os pesquisadores esperam que a próxi-

ma geração de microbicidas possa ter suficiente potência para superar qualquer toxicidade.

Os ensaios de segunda geração

A próxima geração envolve géis que contêm medicamentos contra o HIV. Os ensaios já iniciados apresentam um antiviral licenciado para uso, o tenofovir, e os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) dapivirina, da Tibotec, e o UC-781, da Cellegy Pharmaceuticals. Estes dois últimos falharam com tratamentos orais para o HIV, mas podem funcionar como microbicidas. Entre os planos de ensaio futuros estão os inibidores de entrada para o co-receptor CCR5: o maraviroc (Selzentry, Pfizer), recentemente licenciado, e os MRK 167 e L'644 da Merck.

Estudos em macacos indicam que eles podem ser mais potentes. Nos estudos em animais, os macacos recebem uma dose de microbicida, vaginal ou retal. Depois são “desafiados” com o que deveria ser uma dose 100% infecciosa de SIV – vírus da imunodeficiência dos símios – seja por injeção direta ou pela introdução vaginal ou retal do vírus. Os estudos do tenofovir, por exemplo, mostram uma eficácia de aproximadamente 66% para deter a infecção retal comparada com 30% do PRO 2000, e proteção quase completa usando tenofovir mais emtricitabina (Emtriva, Gilead).

Determinar a eficácia desses microbicidas em humanos pode levar tempo. Um ensaio de eficácia do gel de tenofovir teve início na África do Sul. O estudo CAPRISA 004 solicitará a 980 mulheres a usar o gel de tenofovir a 1% quando elas pensarem que vão ter sexo e depois da relação sexual. Haverá resultados do ensaio em 2010.

Dois outros estudos maiores serão iniciados no final deste ano. A Rede de Ensaio de Microbicidas começará o VOICE, com 4.200 mulheres de cinco países africanos. VOICE é a sigla em inglês para Intervenções Vaginais e Oraís para Controlar a Epidemia e, como o nome sugere, incorpora um braço de estudo que envolve a profilaxia pré-exposição oral (PrEP) – tomar pílulas de tenofovir para prevenir o HIV –, como também um braço usando o microbicida. Este será o primeiro estudo a comparar duas das abordagens mais promissoras para a prevenção biomédica do HIV, com resultados esperados em 2011.

Até o momento, o maior programa usará dapivirina e será coordenado pela Parceria Internacional para Microbicidas (IPM). Além de colocar o medicamento em um gel, a IPM está aperfeiçoando a tecnologia que permite infundir o medicamento em um anel de silicone. Ele ficará no colo do útero com um gorro e poderá fornecer medicamento microbicida suficiente para um mês, superando assim problemas de adesão.

Um anel vaginal poderia ser mais fácil de dissimular do que um gel. Um estudo da Dra. Jennifer Ann Smit, MD da Universidade de Witwatersrand, na África do Sul, encontrou que as mulheres jovens mais tímidas para falar sobre sexo e uso de preservativos com seus parceiros eram as que mais interesse manifestaram em um anel vaginal.

Um grande ensaio do gel, o IPM 009, pode fornecer informes em 2012 ou 2013. Estudos de segurança e liberação do medicamento usando o modelo de anel vaginal serão iniciados no meio do ano e a IPM espera que os resultados de eficácia do anel vaginal chegarão cedo, antes ainda do

que aqueles do gel. A IPM também está procurando ativamente modos de monitorar a adesão ao uso de gel sem comprometer a confidencialidade e segurança das mulheres, criando por exemplo lugares seguros para descartar os aplicadores utilizados.

A diretora da IPM, Zeda Rosenberg, não pensa que os ensaios de primeira geração foram prematuros: “Não. Havia que testar o conceito da classe dos polianion [que incluem o Ushercell e o PRO 2000]. Apesar dos tropeços, também tivemos alguns progressos.”

“A IPM deseja levar a obsessividade da indústria farmacêutica ao mundo da prevenção com financiamento público.”

Ela é muito convicta sobre a necessidade de termos resultados. “A IPM deseja levar a obsessividade da indústria farmacêutica ao mundo da prevenção com financiamento público.”

Mas ela não arrisca uma data para a obtenção de um microbicida. “Se a geração de microbicidas com anti-retrovirais funcionar, então você deve acrescentar cinco anos para aperfeiçoar o *marketing*, apresentação e obter fundos para o acesso etc.” Isto significa que, se o microbicida baseado no tenofovir, que é o que está em estado mais avançado de pesquisa, for bem sucedido, só teríamos um microbicida em 2016 ou algo assim.

A resistência seria um problema?

Um novo problema pode aparecer com a segunda geração de microbicidas. Como estão baseados

em antivirais, existe a possibilidade de que, se uma quantidade suficiente entrar no organismo, uma mulher que usasse o microbicida já era positiva para o HIV ou que contraiu o HIV, apesar de usar o microbicida, pode desenvolver resistência ao medicamento. Para causar esta resistência, uma pessoa com HIV necessita ter uma quantidade de medicamento muito pequena em seu corpo para suprimir completamente a replicação do HIV, mas suficientemente grande para suprimir algumas variedades deste.

Dois estudos de tenofovir e dapivirina encontraram que pequenas quantidades da medicação – 100 vezes menos do que a dose oral, no caso do tenofovir – chegavam ao sangue. Ninguém sabe ainda se esta quantidade é o bastante para causar resistência em uma pessoa com HIV.

A Dra. Rosenberg afirma: “Eu não penso que a resistência seja um grande problema, mas devemos ser cautelosos sobre ela”.

A Dra. Sally Blower, da Universidade da Califórnia, criou um modelo matemático para prever os resultados prováveis de um microbicida eficaz que causasse resistência a medicamentos para o HIV. Paradoxalmente, o modelo achou que, como mais mulheres do que homens desenvolveriam esta resistência se usassem o microbicida, os homens teriam um benefício adicional em termos de reduzir a infecção para o HIV.

Microbicidas retais

O que foi comentado sobre o UC-781? É uma medicação para homens e para algumas mulheres. Até agora é o único anti-retroviral usado nos primeiros estudos em humanos de microbicidas retais.

Até o momento apenas 28 homens e mulheres HIV negativos usaram o microbicida retal em um pequeno estudo de segurança, e os resultados ainda estão com os códigos fechados. Ou seja, não se sabe quem utilizou o microbicida e quem utilizou placebo.

O Dr. Ian McGowan, da Universidade de Pittsburgh, cidade na qual terá lugar a próxima Conferência de Microbicidas em 2010, e sua equipe estão usando uma estratégia engenhosa que algum dia pode permitir prever se o microbicida pode ser eficaz. Os voluntários do ensaio usaram o microbicida e depois foi retirado deles pequenos cortes de tecido retal. A seguir, este tecido foi cultivado em laboratório e tentou-se infectá-lo com o HIV. Depois da primeira dose de microbicida, um terço das amostras resistiu à infecção e um terço foi infectado com baixas cargas virais.

O grupo do Dr. McGowan também planeja estudar o microbicida em pessoas com HIV. Ele admite que os homens *gays* provavelmente usem microbicida, independentemente do *status* sorológico, e a segurança e resistência podem ser temas mais espinhosos para as pessoas com HIV.

Mais uma vez, os pesquisadores de microbicidas retais estão à frente daqueles que pesquisam microbicidas vaginais. Em Delhi, o Dra. Wafaa al-Sadr, da Universidade de Columbia, em Nova York, pediu urgência para um “deslocamento de paradigma” de modo que as mulheres com HIV fossem incluídas em ensaios, dado que provavelmente elas também usariam um microbicida. Zeda Rosenberg, por outro lado, disse-me que ela não queria ter mulheres com HIV em ensaios “até que um produto tenha demonstrado eficácia. Por que arriscar eventos adversos?”

O Dr. McGowan é firme sobre a eventual chance de sucesso dos microbicidas retais, um conceito que até recentemente era visto como uma possibilidade a longo prazo que podia nem ser tecnicamente possível.

O Dr. McGowan é firme sobre a eventual chance de sucesso dos microbicidas retais, um conceito que até recentemente era olhado como uma possibilidade a longo prazo que podia nem ser tecnicamente possível. “Vindo do campo das infecções de transmissão sexual”, ele explica, “sempre fomos conscientes de que qualquer produto que você colocar nos intestinos tem o potencial de causar danos. Portanto, estamos observando um amplo espectro de marcadores de inflamação. Passamos do campo de ‘Você está brincando’ para uma respeitabilidade embaraçosa. Estes microbicidas que contêm novas drogas são tão potentes, que há uma sensação real de que estamos avançando.”

Porém, o Dr. Johansson e o Dr. McGowan sabem que a prova final de segurança virá de um grande ensaio de eficácia que, no caso de microbicidas retais, terá de encontrar inicialmente uma forma de financiamento.

Ativismo e diversão

Lutar com entusiasmo e dinheiro por microbicidas é uma tarefa para ativistas como Jim Pickett do IRMA. Ele tampouco se sente desencorajado.

“Há um burburinho real aqui sobre o ativismo. As pessoas estão percebendo que a pesquisa de microbicidas tem todo tipo de subprodutos em termos de ajudar as culturas a ser mais honestas e aceitar o comportamento humano.”

Ele também lembra de algo que pode ser um dos maiores bens dos microbicidas: as pessoas gostam deles. Havia temores de que homens e mulheres em culturas tradicionais achariam desagradável a lubrificação relacionada ao microbicida. Ao contrário, um terço dos participantes de ambos os sexos em diferentes estudos de aceitabilidade acharam que o sexo com microbicidas era melhor e quase ninguém achou que era pior. O estudo na cidade de Pune com tenofovir mostrou que tanto as mulheres como seus parceiros gostavam do gel. No ensaio Carraguard, os usuários expressaram aos pesquisadores que

“A razão pela qual precisamos tanto de um microbicida”, afirma Pickett, “é que por toda sorte de boas razões tanto homens como mulheres gostam de sexo e não vão parar com ele. [Eles] não gostam de métodos de barreira – principalmente de preservativos –, que os fazem se sentir menos espontâneos e simbolizam a desconfiança, além de prevenir a concepção. Um método de prevenção para o HIV associado com diversão e paixão seria muito mais fácil de vender.”

“Estamos indo pelo processo da descoberta. Os produtos falharam, mas os ensaios não. Vinte mil mulheres já usaram um microbicida. Este é um empreendimento muito vasto e há um longo caminho pela frente, mas chegaremos lá.”



Pesquisador e ativista de microbicidas retais: Dr. Ian McGowan e Jim Pickett

“ele melhorava o sexo” e que eles “gostavam da sensação”. A Dra. Lut van Damme, do estudo Conrad, que conduziu o ensaio com Ushercell, relatou à Conferência que no Benin, na África ocidental, como algumas mulheres se negaram a devolver o gel quando o ensaio terminou, tiveram de lhes dar doses de placebo.

“A partir daqui, não podemos”, acrescenta, “criar expectativas irreais. Podemos nos preparar para o sucesso, mas lembrando que demorou 40 anos para termos uma vacina contra a pólio, e devemos administrar nossas expectativas.”

Ele conclui reiterando algo que quase todos em Delhi me disseram: não há um sentimento de fracasso em relação a microbicidas. Em vez disso há a sensação de ter andado o primeiro quilômetro de uma viagem muito excitante.

“Estamos indo pelo processo da descoberta. Os produtos falharam, mas os ensaios não. Vinte mil mulheres já usaram um microbicida. Este é um empreendimento muito vasto e há um longo caminho pela frente, mas chegaremos lá.” ■

Fotos: Gus Cairns

ESTUDOS SOBRE A PREVENÇÃO DO HIV NA ÁFRICA: É IMPORTANTE PERGUNTAR SOBRE SEXO ANAL

Michael Carter, 15 de abril de 2008 (AIDS-MAP)

Em um artigo publicado na edição *on-line* da revista *Sexually Transmitted Infections*, os investigadores sugerem que as pessoas que participam de ensaios de prevenção de HIV, na África, deveriam ser questionadas sobre práticas de sexo anal. O estudo concluiu que 18% das mulheres que dele participaram tinham tido relações anais recentemente e que a maioria delas apresentava infecções sexualmente transmitidas por via anal, não diagnosticadas.

Muitas vezes, os estudos sobre comportamentos sexuais feitos na África omitem as questões relacionadas com o sexo anal e com o sexo entre os homens. Poderá haver um pressuposto de que tal comportamento não é prevalente ou que os próprios investigadores hesitem em perguntar sobre esse tipo de comportamento em razão de uma sensibilidade em relação a tabus culturais e preconceitos. Estudos recentes indicam que as relações anais são comuns na África, tanto entre heterossexuais como entre homossexuais, e são um meio importante de transmissão do HIV.

O estudo também demonstrou que muitas infecções sexualmente transmissíveis deixam de ser diagnosticadas por causa do relato incompleto dos doentes e que um simples exame microscópico de amostras/esfregaços genitais e anais poderia levar ao diagnóstico de mais infecções.

Ocorrem em nível global inúmeros estudos sobre a prevenção do HIV. Investigadores que participaram de um estudo em Mombassa, Quênia, quise-

ram demonstrar a importância de introduzir exames de saúde sexual de modo rotineiro, envolvendo testes laboratoriais básicos, e também a importância de abordar as práticas de relações anais, de forma a poder oferecer os testes e os tratamentos adequados.

O estudo ocorreu entre 2005 e 2007 e o recrutamento incluiu pessoas muito vulneráveis à transmissão do HIV: 334 trabalhadoras do sexo; 316 homens que têm sexo com homens; 169 pessoas com múltiplos parceiros sexuais; 59 doentes com sintomas recentes de infecções sexualmente transmissíveis e 28 casais soro discordantes.

No início, os investigadores não perguntaram sobre práticas de relações anais. Foi apenas em 2006, após o estudo estar ocorrendo há um ano, que os investigadores passaram a incluir esta pergunta, depois de receberem relatos frequentes desse tipo de comportamento e de algumas pessoas apresentarem, no ânus, sintomas de infecções sexualmente transmissíveis.

Tornou-se claro, para os investigadores, que não poderiam basear-se apenas em relatos de sintomas para o diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis. A maioria das mulheres com tricomoníase (60%, ou seja, 20 de 32) não fez queixas e a infecção foi apenas diagnosticada após exame microscópico de uma amostra genital. Das 13 mulheres com confirmação laboratorial de infecção pélvica, somente três tinham sintomas.

Ao mesmo tempo, 67% dos casos de uretrite foram diagnosticados após análise microscópica das amostras.

Outra descoberta importante no estudo foi a elevada prevalência de relações anais receptivas reportada em 36% dos homens que têm sexo com homens e em 18% das mulheres. A maioria dessas mulheres era de trabalhadoras sexuais (89%). Sintomas sugestivos de infecções anais foram descritos por um terço das pessoas que praticavam sexo anal receptivo. Um total de 69 doentes concordou em realizar um exame, utilizando um proctoscópio, e 20% desses doentes apresentavam sinais visíveis de infecção, 20% sinais de inflamação e 7% de úlceras. Após exame microscópico de esfregaços retais, 7% dos participantes apresentavam uma proctite.

Entre os homens, o sexo anal receptivo foi fortemente associado à infecção pelo HIV (probabilidade ajustada de 3,8; 95% CI 2,0–6,9), no entanto, não se constatou o mesmo com as mulheres. Mas os investigadores observaram que dois terços dos casos de sífilis, em mulheres, foram reportados por aquelas que praticaram sexo anal (razão ajustada 12,9; 95% CI: 3,4 – 48,7).

Os investigadores também constataram que os homens infectados pelo HIV tinham maior probabilidade de apresentar úlceras ano-genitais, verrugas e uretrite. Nas mulheres, a infecção pelo HIV foi associada a verrugas ano-genitais e à doença inflamatória pélvica.

Segundo os investigadores, “visto que o sexo anal é comum nos adultos e apresenta risco, recomendamos que o questionário das infecções sexualmente transmissíveis inclua ques-

tões sobre relações anais receptivas e o diagnóstico de proctite, quando há sintomas”.

Os investigadores emitiram as seguintes recomendações quanto ao recrutamento de pessoas com comportamentos de risco, para estudos de prevenção do HIV, incluindo ensaios de vacinas.

- Focar no comportamento de risco e não no grupo de risco.
- Testar as pessoas que referem recente atividade sexual anal para infecções de transmissão sexual e tratá-las adequadamente.
- Integrar rastreamentos de saúde sexual e respectivo tratamento pode reduzir o risco de infecção pelo HIV, podendo contribuir

para melhorar o recrutamento nos estudos de prevenção, em locais com recursos limitados.

Este estudo levanta questões importantes sobre o desenho e a robustez dos estudos sobre prevenção, realizados na África. Em particular, é notável que, apesar do recrutamento de homens que têm sexo com homens desde o início do estudo, o protocolo não abordava questões sobre sexo anal. Só depois de um ano é que os relatos dos participantes sobre essa prática sexual levaram à mudança do protocolo e permitiram a inclusão de perguntas sobre relações anais.

Deve-se acrescentar que existe ainda relutância em alguns contextos africanos em saber a prevalência das

relações anais, quer entre heterossexuais, quer entre homossexuais. Os investigadores acrescentam: “perguntas relativas à prática de sexo anal receptivo, introduzidas recentemente em um inquérito nacional no Quênia, foram rejeitadas por serem consideradas demasiado ofensivas... Infelizmente, os dados sobre relações anais no Quênia permanecem desconhecidos”. ■

Referência: Grijsen, M. A. et al. Screening for genital and anorectal sexually transmitted infections in HIV prevention trials in Africa. *Sex. Transm. Infect.*: published online, March 28th, 2008.

Tradução pelo Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos de HIV/AIDS (GAT).

TORNA-SE IMPERIOSO RECRIAR A PESQUISA DE VACINAS PARA A AIDS

Em uma reunião que ocorreu em 25 de março de 2008, nos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), em Bethesda, especialistas em vacina para a AIDS debateram o modo como o orçamento federal de pesquisa deve ser investido em face da falha de uma das mais promissoras candidatas a vacina para a AIDS, no passado mês de setembro.

O Dr. Anthony S. Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID), concordou que é necessária mais investigação básica acerca do HIV e de como o organismo e as candidatas a vacina respondem a ele. Fauci prometeu rever a forma como a NIAID poderá direcionar mais eficazmente os \$1,5 bilhões de dólares que recebe para a pesquisa da AIDS, uma vez que o orçamento tem sido escasso há vários anos.

Ele afirmou também que um passo inicial seria juntar projetos existentes e direcionar de \$10 a \$15 milhões de dólares para o financiamento de cerca de 30 bolsas com o objetivo de impulsionar idéias inovadoras e dar apoio a jovens investigadores. “Está tudo na mesa”, disse Fauci. “Não existe uma solução imediata para o problema.”

Os cientistas não sabem ao certo por que razão a vacina da Merck para o HIV/AIDS falhou, possivelmente até facilitando a infecção por HIV, em dois ensaios humanos de larga escala realizados nos Estados Unidos e sul da África. Mas a falha levou alguns especialistas a questionar a direção da investigação federal para o HIV.

Fauci rejeitou veementemente a proposta da Fundação de Cuidados de Saúde para a AIDS de que o financiamento da vacina para o HIV seja suspenso e redirecionado para o

sucesso da prevenção, testes e estratégias de tratamento do HIV/AIDS. Ele sublinhou ainda que “em nenhuma situação vamos interromper a investigação de uma vacina para a AIDS”.

Como disse o Dr. James Hoxie, da Universidade da Pensilvânia, verbalizando uma crença partilhada por muitos na reunião, “nós ainda não estamos sequer perto de ter uma vacina” e “há uma necessidade tremenda de inovação”.

A NIAID tem de oferecer mais apoio ao desenvolvimento de modelos animais do HIV humano, dizem os especialistas. Também é preciso existir mais cooperação entre os cientistas que trabalham nesse campo e aqueles que trabalham no desenvolvimento de possíveis candidatas a vacina. ■

Lawrence K. Altman. *New York Times*, 26/3/2008.

INFORME DA AVAC SOBRE A XV CONFERÊNCIA DE RETROVÍRUS E INFECÇÕES OPORTUNISTAS (CROI)

Este é um Informe traduzido e adaptado do original produzido pela AVAC (Coalizão de Ativistas para uma Vacina da AIDS) e uma discussão de dados selecionados da XV CROI, realizada em Boston, EUA, de 3 a 7 de fevereiro de 2008. A CROI é uma das mais importantes conferências científicas anuais sobre AIDS. Neste ano, ela incluiu resultados de vários ensaios clínicos de prevenção para o HIV. Houve discussão intensa e análise crítica do campo de vacinas de AIDS.

As apresentações gravadas em inglês podem ser encontradas em http://www.retroconference.org/2008/data/files/retro2008_frameset.htm.

Decepção em um de dois ensaios sobre HSV-2

Connie Celum, da Universidade de Washington, apresentou resultados de um ensaio que testava a hipótese de que o tratamento continuado e supressivo do vírus do herpes simplex tipo 2 (HSV-2) reduziria o risco da infecção pelo HIV. Neste estudo, as pessoas HIV negativas infectadas com HSV-2 deviam tomar o antiviral acyclovir duas vezes por dia para suprimir erupções da infecção por herpes. A teoria por trás deste ensaio e de outro ensaio relacionado (ver abaixo) vem de uma variedade de estudos que mostraram

um vínculo entre o HSV-2 e o risco de transmissão ou aquisição do HIV.

O estudo de HSV-2 recrutou mulheres em alto risco, HIV negativas, soropositivas para o HSV-2 em Zâmbia, África do Sul e Zimbábue. Homens que fazem sexo com homens (HSH) HIV negativos, soropositivos para HSV-2, foram recrutados em centros do Peru e dos EUA. O estudo teve mais de 3.000 participantes. Celum apresentou análises de dados de 3.172 indivíduos. O resultado, que ela chamou de “surpreendente, decepcionante e importante para a prevenção do HIV”, mostrou não haver diferenças nas taxas de infecção pelo HIV entre os voluntários que recebiam acyclovir e os que recebiam placebo.

Connie Celum, da Universidade de Washington, apresentou resultados de um ensaio que testava a hipótese de que o tratamento continuado e supressivo do vírus do herpes simplex tipo 2 (HSV-2) reduziria o risco da infecção pelo HIV.

Como Celum explicou na introdução, a base para a teoria do ensaio foi mais do que 20 anos de dados epidemiológicos mostrando um vín-

culo entre a infecção pelo HSV-2 e a suscetibilidade à infecção pelo HIV. Há também uma riqueza de dados que exploram a relação entre a infecção pelo HSV-2 e as taxas de carga viral do HIV no trato genital. Porém, neste ensaio – de nome HPTN 039 – não foi observado benefício em termos da redução do risco de infecção pelo HIV. O estudo também observou a quantidade de DNA do HSV-2 presente nas úlceras genitais que emergiam dos participantes do estudo. (As pessoas com HSV-2 podem ter episódios de úlceras genitais mesmo na presença de terapia supressiva.) Não houve diferenças significativas entre os que receberam placebo ou acyclovir na África e no Peru. Nos dois contextos, os participantes tinham níveis comparáveis de DNA do HSV-2 nas lesões durante os episódios. Este é um achado algo surpreendente, desde que é plausível supor que a terapia supressiva continuada poderia alterar ou diminuir o nível de replicação do HSV-2 durante esses episódios. Foi observada uma diferença na população HSH dos EUA, mas não em outras populações.

Celum discutiu possíveis explicações para os achados. É possível que as infecções pelo HSV nas pessoas do ensaio tenham respondido pior ao tratamento com acyclovir (medidas por taxas de úlceras genitais e quan-

tidade de HSV) do que foi suposto durante o planejamento do ensaio. Ela disse também que talvez eles tenham subestimado o HSV-2 em termos de frequência de reativação e resposta imunitária genital. Esses dados também podem apontar para brechas no conhecimento atual da ativação imunitária do trato genital. A terapia supressiva continuada pode ser insuficiente para mudar o ambiente imunitário local no trato genital – o local da transmissão sexual. Talvez a adesão não tenha sido tão alta quanto as medidas dos ensaios estimaram. (Os participantes foram aconselhados sobre a importância da adesão ao esquema do estudo, e Celum informou que houve altas taxas de adesão (>94%) baseadas na auto-informação e contagem de pílulas, que eram as duas medidas utilizadas no estudo.) Ou talvez a combinação de estratégias possa ser mais eficaz.

Celum fechou sua apresentação lembrando que os outros ensaios em curso estão visando responder outras perguntas sobre a relação entre o HSV-2 e o HIV – e que estes estudos ainda podem brindar resultados positivos sobre o uso de tratamento do HSV-2 como ferramenta de redução do risco para o HIV. Especificamente, ela mencionou um estudo chamado “Parceiros na Prevenção”, que está observando se a terapia supressiva continuada do HSV-2, em indivíduos co-infectados com HIV, reduz o risco de transmitir o HIV às parceiras sexuais. Também há trabalhos em curso para explorar o impacto do tratamento do HSV-2 sobre a progressão da doença causada pelo HIV e sobre o equilíbrio da carga viral nos participantes do

HPTN 039. Os dados do estudo “Parceiros na Prevenção” são esperados para 2009.

Perguntas e preocupações sobre um estudo de circuncisão masculina

Houve duas apresentações de dados de estudos de circuncisão masculina realizados em Rakai, Uganda. Uma delas mostrou dados adicionais de um ensaio que avaliava a segurança e eficácia da circuncisão masculina em homens com HIV. Este ensaio, conduzido pelo Programa de Ciências da Saúde de Rakai e financiado pela Fundação Bill & Melinda Gates, perguntava se os homens com HIV circuncisados tinham menor chance de transmitir o HIV para suas parceiras sexuais, comparando com homens com HIV não circuncisados. Também foi colhida informação sobre a segurança do procedimento cirúrgico em homens com HIV, e sobre o impacto da circuncisão masculina nas taxas de outras infecções de transmissão sexual.

Em dezembro de 2006, este estudo suspendeu as circuncisões em homens com HIV com base na constatação da futilidade do ensaio feita pelo Comitê de Dados e Segurança (DSMB) – significando que, mantida a data de encerramento, não teria o poder estatístico para responder à pergunta do estudo. O mesmo DSMB notou uma tendência para o aumento das taxas de transmissão do HIV destes homens para suas parceiras sexuais (femininas). Esta tendência era mais pronunciada em mulheres cujos parceiros masculinos retomaram as relações sexuais antes de completar a cicatrização.

Houve duas apresentações de dados de estudos de circuncisão masculina realizados em Rakai, Uganda. Uma delas mostrou dados adicionais de um ensaio que avaliava a segurança e eficácia da circuncisão masculina em homens com HIV.

Dado que o número de infecções em mulheres foi muito pequeno, foi difícil afirmar se esta tendência era “real” e de fato relacionada à intervenção, ou se era devida ao acaso. Maria Wawer, uma das investigadoras principais do ensaio, apresentou dados adicionais que ela caracterizou como “preliminares”. Estes dados vieram de acompanhamentos de longo prazo de homens circuncisados antes da recomendação do DSMB em 2006. A equipe do ensaio também revisou o protocolo para incluir um aconselhamento mais intenso e um acompanhamento pós-circuncisão nos homens com HIV, para enfatizar a importância da abstinência até o final da cicatrização. Haverá mais dados sobre esta população.

Observando as taxas de transmissão de homem para a mulher, Wawer apresentou dados de um subconjunto de 161 homens com HIV (93 circuncisados, 68 não circuncisados) recrutados simultaneamente com suas parceiras femininas HIV negativas. Neste pequeno grupo, a incidência da infecção pelo HIV nas parceiras femininas de homens circuncisados foi de 14,4% e de 9,1% em homens não

circuncidados. Wawer descreveu esta diferença como não significativa mas que sugere um risco aumentado entre parceiras femininas de homens com HIV circuncidados.

Análises adicionais mostraram que esta tendência foi mais forte entre homens que retomaram as relações sexuais antes do final da cicatrização. (Wawer notou que os homens com HIV tinham mais chances de serem casados. Isto sugere que a possível relação entre *status* marital e probabilidade de retomar as relações sexuais antes de completar a cicatrização deve ser examinada para os programas de acesso amplo.)

O mesmo estudo achou uma redução significativa na frequência de úlceras genitais em homens com HIV circuncidados *versus* homens não circuncidados. A equipe de Rakai verificou a percentagem de voluntários não circuncidados cuja cicatrização acabou em trinta dias após a cirurgia. Aqui, eles compararam dados de um estudo em homens com HIV e de um estudo separado, financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, que observou a circuncisão masculina em homens sem HIV. Uma proporção significativamente menor de homens sem HIV completou a cicatrização em 30 dias, comparada com uma proporção menor de homens com HIV que completou a cicatrização no mesmo período, sugerindo uma taxa mais lenta de cicatrização em homens com HIV.

Estas constatações levantam algumas preocupações sobre as estratégias para realização da circuncisão masculina para prevenção do HIV. Atualmente, a análise da OMS (Organização Mundial da Saúde) sobre as implicações relacionadas com o estado

da circuncisão masculina afirma que todos os esforços devem ser feitos para vincular o aconselhamento e testagem voluntários (VCT) para o HIV com os programas de circuncisão masculina, mas que eles não devem ser um requisito. Do mesmo modo, a análise da OMS expressa que o *status* HIV positivo ou desconhecido não deve ser uma barreira para os homens que procuram obter a circuncisão masculina nos serviços médicos.

Restringir a circuncisão masculina aos homens sem HIV poderia estigmatizar os homens não circuncidados como sendo HIV positivos, e levar os homens com HIV a procurar cirurgias de serviços que não têm o treinamento e os materiais para cirurgias seguras e estéreis. Wawer concluiu sua apresentação com uma forte recomendação de que todos os homens circuncidados, independentemente de sua sorologia para o HIV, sejam aconselhados sobre a importância de atrasar a retomada das relações sexuais até a conclusão da cicatrização, e que continuem usando preservativos.

A análise da OMS expressa que o status HIV positivo ou desconhecido não deve ser uma barreira para os homens que procuram obter a circuncisão masculina nos serviços médicos.

Para a AVAC, estes resultados salientam a necessidade de que todos os programas de circuncisão masculina abordem diretamente o tema da vulnerabilidade aumentada das mulheres para a infecção quando seus parceiros são homens com

HIV recentemente circuncidados. Devem ser realizados programas específicos que enfatizem o aconselhamento de casais e VCT, junto com mensagens constantes e claras que explicitem os riscos e benefícios da circuncisão masculina para homens com HIV e seus parceiros e parceiras. A AVAC continuará acompanhando este ponto com cuidado, fornecendo análises e recomendações.

Vacinas para AIDS, o estudo STEP e possibilidades

As vacinas para AIDS são apenas uma parte da agenda da CROI, mas, neste ano, em razão do fracasso da candidata da Merck, elas ganharam mais atenção nas sessões plenárias – e esquentaram conversas de corredor e encontros-satélites.

Do lado do STEP, os investigadores principais Mike Robertson (Merck and Co.) e Susan Buchbinder (Departamento de Saúde Pública de São Francisco, EUA) atualizaram um pouco os dados apresentados no dia 12 de dezembro em uma reunião pública em Bethesda, Maryland. Especificamente, Mike Robertson apresentou dados preliminares sobre as respostas imunitárias nos participantes do estudo STEP. Como informado anteriormente, um dos achados inesperados do STEP foi uma tendência para que os que receberam a vacina tivessem mais probabilidade de se infectar do que os que receberam placebo, e que este risco aumentado, ou efeito facilitador, estava associado com a imunidade preexistente ao adenovírus tipo 5 (Ad5) (ver *Boletim 18*). Ad5 é um vírus que causa resfriado utilizado, em uma forma atenuada, como vetor na candidata a vacina da Merck.

A apresentação de Robertson revisou dados de respostas imunitárias em pessoas que receberam vacina e placebo com altos e baixos níveis de imunidade preexistente ao Ad5, medidas por títulos de anticorpos. Não há explicação clara para a facilitação aparente – e talvez nunca exista. As respostas imunitárias à vacina foram similares em indivíduos infectados e não infectados. Como relatado na reunião de 12 de dezembro de 2007, as pessoas com altos títulos de Ad5 tinham maiores níveis de células T ativadas, comparadas com indivíduos com baixos títulos de Ad5. Células T ativadas são alvos para o HIV. Assim, teoricamente, um alto nível de ativação imunitária poderia aumentar a suscetibilidade à infecção pelo HIV. Porém isto era verdadeiro para os que receberam vacina e placebo e não é, por si só, uma explicação para o efeito facilitador aparente nos voluntários que receberam a vacina.

A investigadora co-principal do STEP, Susan Buchbinder, apresentou dados adicionais do ensaio, incluindo os primeiros resultados de análises multivariadas. Uma análise multivariada é uma análise estatística na qual múltiplas variáveis são analisadas simultaneamente, com correção para as associações que podem confundir. É uma estratégia usada para tentar calcular a contribuição potencial de cada variável para um resultado observado.

Um dos achados que ela discutiu – e que recebeu atenção considerável dos meios de comunicação – foi sobre o risco aumentado de infecção pelo HIV mais pronunciado em homens não circuncidados com imunidade preexistente ao Ad5. A falta de circuncisão isoladamente também teve impacto na suscetibilidade:

o risco relativo estimado de infecção pelo HIV foi superior em homens não circuncidados do que em homens circuncidados, independentemente do título de anticorpos ao Ad5 preexistente. Os homens circuncidados sem imunidade preexistente tiveram risco equivalente estando no grupo de placebo ou no de vacina.

Qual é a conclusão disto? Tanto a falta de circuncisão como os altos títulos de anticorpos para o Ad5 parecem incrementar o risco dos participantes para o HIV e as contribuições de cada um não foram separadas e talvez não venham a sê-lo nem em análises futuras. Buchbinder explicou que, como tantos homens com altos títulos de anticorpos para Ad5 não eram circuncidados, é difícil dizer se há risco aumentado entre homens com somente um dos dois fatores de risco.

Há outros fatores não explorados na análise multivariada na atualidade, mas serão examinados nos meses futuros. Eles incluem o papel potencial da infecção pelo vírus HSV-2, componentes genéticas (HLA), respostas imunitárias no sêmen e outros.

Neste momento, com muitas perguntas sem resposta, ainda há uma tendência para o aumento das infecções nas pessoas que receberam a vacina *versus* as pessoas que receberam placebo, que não foi explicado por nenhuma outra variável. Mais informações estarão à disposição no futuro. Toda a informação disponível deve ser considerada cuidadosamente no desenvolvimento do estudo redesenhado PAVE 100, um ensaio planejado de eficácia de uma combinação de vacinas de DNA com uma vacina baseada em Ad5 diferente.

(Ver abaixo para mais informações.)

Duas perspectivas sobre os próximos passos

Desde o anúncio em setembro do fracasso da candidata da Merck no estudo STEP, a pergunta que permanece no campo de vacinas da AIDS é: para onde vamos a partir daqui? Duas apresentações, por Ron Desrosiers (Universidade de Harvard) e Neal Nathanson (Universidade da Pensilvânia), abordaram esta pergunta essencial.

Para os dois, a resposta foi: de volta à ciência básica. Desrosiers enumerou os maiores desafios para uma vacina de AIDS – desde a diversidade viral, à natureza elusiva dos anticorpos amplamente neutralizadores, à falta de candidatas que forneçam proteção significativa em muitos modelos primatas não-humanos. Como ele reconheceu, muitos dos pontos principais foram de uma apresentação que ele fez quatro anos atrás, na mesma Conferência.

A apresentação de Nathanson também enfatizou o desafio e o horizonte de longo prazo para a identificação de uma vacina eficaz. Ele utilizou sua fala para reconhecer os avanços realizados na abordagem da epidemia por meio das intervenções existentes, incluindo o tratamento anti-retroviral e a prevenção e assistência para o HIV. Transparências como as de Nathanson enumerando os benefícios da terapia anti-retroviral em Botswana têm sido uma raridade nas apresentações de vacinas de AIDS. Em qualquer direção que o campo venha a tomar é fundamental que os interessados em vacinas de AIDS prestem atenção a esta perspectiva mais ampla e reconheçam

explicitamente a necessidade de aumentar as estratégias existentes de prevenção e tratamento.

As apresentações de Nathanson e Desrosiers geraram uma tempestade de cobertura dos meios de comunicação. Artigos na revista *Science* e outros deram destaque sobre as opiniões explicitadas na CROI.

Em janeiro, Desrosiers, junto com outros 13 cientistas, escreveu uma carta a Tony Fauci, chefe do NIAID, sugerindo uma grande revisão das prioridades e agendas científicas no campo de vacinas de AIDS. Como parte da resposta a esta sugestão, o NIAID realizou um encontro de vacinas no dia 25 de março.

Da perspectiva da AVAC, tanto Nathanson como Desrosiers identificaram muitos dos desafios científicos que constituem os principais obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz para a AIDS. A este respeito, eles cobriram os desafios amplamente reconhecidos no campo. A questão chave é se é possível superar estes desafios e como isto pode ser realizado. Tanto Nathanson como Desrosiers chamaram para dar um passo atrás nos ensaios clínicos e realizar um investimento maior em pesquisa de ciência básica. Aqui é necessário agir com cautela. Os ensaios clínicos em seres humanos têm e continuarão a ter um papel no esclarecimento do caminho para uma vacina eficaz. Isto inclui estudos exploratórios de Fase I, estudos que abordem questões específicas sobre imunologia e desenho de vacinas, como também ensaios maiores para teste de conceito e eficácia.

Da perspectiva da AVAC, tanto Nathanson como Desrosiers identificaram muitos dos desafios científicos que constituem os principais obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz para a AIDS.

Também é importante colocar os editais para a ciência básica no contexto do trabalho em curso no campo. A emergência de consórcios como a Colaboração para a Descoberta de uma Vacina de AIDS (CAVD), financiada pela Fundação Gates, e o Centro para a Iniciativa de Vacina de HIV/AIDS (CHAVI), financiado pelo Instituto Nacional de Saúde, evidenciam uma ênfase na pesquisa pré-clínica e de ciência básica como prioridade junto com ensaios clínicos iniciados ainda antes do resultado decepcionante do estudo STEP.

A discussão destas iniciativas faltou em ambas as apresentações – e teria ajudado a aprofundar as sugestões sobre a prioridade da pesquisa de ciência básica. Uma pergunta é se a CAVD, o CHAVI e outros consórcios como os organizados pela Iniciativa Internacional da Vacina de AIDS (IAVI) estão estabelecidos de modo a enfrentar algum dos desafios fundamentais na pesquisa de vacinas de AIDS. As agendas dos consórcios – que existiam antes dos resultados do STEP – são ainda atualizadas? Estas perguntas, que não foram levantadas nas plenárias relatadas acima, são talvez mais críticas do que a interrogação sobre se uma vacina é possível.

É crítico visualizar iniciativas como a CAVD e o CHAVI não somente à luz das perguntas que eles visam responder, mas também em termos de como fornecem – ou não – oportunidades para novos pesquisadores que desejem ter carreiras no campo da pesquisa em vacina de AIDS. Dados os grandes desafios científicos e o longo tempo necessário para sua abordagem, é essencial que novos pesquisadores de vários campos tenham acesso a financiamento e a claros planos de carreira na pesquisa de vacinas de AIDS e que isso torne possível e atraente iniciar e permanecer ativos na pesquisa que contribui na busca.

Outra pergunta – tangencialmente abordada na apresentação de Nathanson – foi se o ensaio de eficácia PAVE 100, já planejado, deve ir adiante. A pergunta é se a estratégia candidata do que o ensaio testaria é suficientemente diferente da candidata da Merck. E, como Desrosiers perguntou, pode o campo agüentar novos fracassos em ensaios de eficácia e ainda manter o apoio de doadores, de voluntários e da comunidade científica?

Sobre a primeira pergunta: a perspectiva atual da AVAC é que os argumentos científicos para avaliar a estratégia do VRC (patrocinador do PAVE 100) apresentados até agora não podem ser facilmente desprezados. Porém as decisões são complexas, tanto sobre o local de desenvolvimento do ensaio como em quais populações ele deve ser realizado. Estas decisões devem ser tomadas à luz de uma avaliação de factibilidade, aceitabilidade comunitária, um caminho claro para o desenvolvimento do produto e uma avaliação realista dos

recursos humanos e financeiros necessários para a realização do ensaio num tempo razoável.

Sobre a última pergunta, a AVAC argumenta que a resposta é sim: o campo pode agüentar resultados negativos adicionais em ensaios de eficácia – e a história dos desenvolvimentos de vacinas e medicamentos nos diz que possivelmente haverá mais ensaios com resultados negativos. Quase não há dúvidas de que o campo pode e deve se preparar para resultados negativos de eficácia adicionais no caminho para uma vacina eficaz. Significa isto que o PAVE 100 deve ir adiante? Não necessariamente. Mas não há garantias de que novas investigações em ciência básica resultem com segurança numa vacina eficaz.

Esta classe de derrotas científicas é simplesmente parte da equação.

O modo como o campo lida com o fracasso foi um dos temas abordados em um jantar e discussão auspiciados pela AVAC durante a CROI. Reunimos um amplo espectro de interessados em uma das muitas oportunidades, para refletir sobre as implicações do STEP e pensar de forma criativa e construtiva sobre futuras direções do campo e especificamente sobre se o PAVE 100 deve ir adiante em alguma hipótese e, se este for o caso, como pode otimizar seu desenho para fornecer avanços no campo.

E agora para onde vamos? Não há respostas nem soluções simples. Como ativistas de vacinas e prevenção da AIDS, estamos obviamente decepcionados com os resultados apresentados na CROI. A dedicação, tempo e esperança investidos por cientistas, clínicos, participantes e

suas comunidades são imensuráveis; e todos os envolvidos desejaram ferrosamente resultados positivos na busca de novas opções biomédicas de prevenção para acrescentar às estratégias comprovadas e disponíveis existentes no mundo inteiro.

Até o momento advogamos sobre a necessidade de entender e obter resultados destes fracassos. Porém, também é importante reconhecer a profundidade da decepção e dos desafios que os eventos recentes significam para a área de pesquisa em prevenção do HIV. Os fracassos do ensaio de suscetibilidade sobre HSV-2, do estudo do diafragma e dos microbicidas de sulfato de celulosa e SAVVY e da candidata a vacina da Merck salientam as dificuldades inerentes para a identificação de novas estratégias biomédicas.

A AVAC argumenta: o campo pode agüentar resultados negativos adicionais em ensaios de eficácia - e a história dos desenvolvimentos de vacinas e medicamentos nos diz que possivelmente haverá mais ensaios com resultados negativos.

Olhando para o futuro, há uma variedade de ensaios de profilaxia pré-exposição (PrPE) que fornecerão informação adicional sobre a PrPE como ferramenta de redução de risco. O ensaio do tratamento do HSV-2 para reduzir a infectividade também está em curso, como os novos estudos de microbicidas que contêm ARV e o ensaio tailandês de vacina primário-mais-reforço.

Não há soluções simples ou *slogans* que possam ser aplicados à situação atual. Sim, devemos continuar procurando novas opções de prevenção biomédica. Sim, devemos ser honestos sobre quando é o momento oportuno para reavaliar a estratégia de nossa procura. E, por último, devemos estar preparados para percorrer um longo caminho.

Devemos reconhecer, por outro lado, que um encontro como a CROI não consegue ecoar as vozes das pessoas mais castigadas pela epidemia. Devemos ter em mente que o abandono da busca de estratégias para complementar os preservativos, agulhas limpas e outras estratégias seria abandonar os indivíduos que não têm acesso ou negociam estas e outras intervenções de eficácia comprovada. Acreditamos que mais estratégias serão encontradas, por serem muito necessárias.

Nos próximos meses haverá anúncios e decisões importantes sobre vacinas, microbicidas e lições fundamentais sobre a implementação da circuncisão masculina junto com outras estratégias de prevenção. Como salientado pelo robusto e emotivo debate na CROI, todos estes desenvolvimentos vão requerer mentes abertas, comunicações claras e amplas consultas para assegurar que sejam ouvidas as perspectivas das várias comunidades participantes da pesquisa em prevenção do HIV.

AAVAC compromete-se a informar sobre novidades e proporcionar nossa análise e questões críticas enfrentadas pelo campo. Entre em contato conosco com perguntas ou comentários (advocates_network@avac.org). Aguardamos suas mensagens! ■

ENQUETE DO JORNAL THE INDEPENDENT (REINO UNIDO): PERGUNTAS E RESPOSTAS

24 de abril de 2008

Tivemos umas 40 respostas a nossa enquete, mas elas ainda estão chegando. Aqui estão as perguntas que fizemos aos cientistas e suas respostas. Alguns concordaram com mais de um item e outros responderam de outros modos, reclamando de que as perguntas eram “muito binárias” ou simplistas [N. do T.: ou seja, davam poucas opções para resposta]. Aparecem ao final alguns comentários editados de cientistas que tomaram parte na enquete.

Enquete de *The Independent* (abril de 2008)

O jornal *The Independent* de Londres perguntou a eminentes cientistas de AIDS suas perspectivas sobre uma vacina de AIDS à luz dos acontecimentos recentes, ou seja, o fracasso do ensaio da Merck em setembro de 2007 e o Encontro de Pesquisa e Desenvolvimento em Vacina de HIV realizado pelo NIAID dos EUA.

1. Você está hoje mais ou menos otimista do que um ano atrás sobre as perspectivas de uma vacina para o HIV?

Mais otimista [2]

Menos otimista [15]

Igual [19]

2. Você está hoje mais ou menos otimista do que cinco anos atrás sobre as perspectivas de uma vacina para o HIV?

Mais otimista [4]

Menos otimista [16]

Igual [15]

3. Você concorda que agora precisamos mudar a direção da pesquisa de vacinas para o HIV, em vista do fracasso dos ensaios clínicos até o momento?

Concorda [30]

Discorda [6]

Se você discordar, explique brevemente por quê.

4. Você concorda com a afirmação de que o dinheiro investido no desenvolvimento de uma vacina para o HIV seria mais bem investido em educação e prevenção?

Concorda [4]

Discorda [30]

Se você discordar, explique brevemente por quê.

5. Você concorda que uma vacina para o HIV será desenvolvida nos próximos dez anos?

Concorda [10]

Discorda [22]

Se você discordar, quando você acha que provavelmente existirá uma vacina eficaz para o HIV?

Comentários editados dos participantes na enquete

Seth Berkley, presidente da IAVI: “Os cientistas não sabem quanto tempo levará para desenvolver uma vacina para AIDS, mas nós sabemos que uma vacina é o único modo de terminar uma importante epidemia viral. E há evidência científica para apoiar a idéia de que uma vacina para AIDS é possível. O sistema imunitário de muitas pessoas coloca o HIV em cheque por anos antes de desenvolver

AIDS. Um pequeno número de pessoas infectadas pelo HIV parece que nunca desenvolverão a doença. Também há casos documentados de indivíduos que têm sido repetidamente expostos ao HIV, mas que não se infectaram. Se os cientistas puderem determinar o tipo de resposta imunitária que protege estes indivíduos, isso pode fornecer pistas vitais sobre como criar uma vacina”.

Samuel J. McConkey, do Departamento de Saúde Internacional e Medicina Tropical, Colégio Real de Cirurgiões da Irlanda: “Talvez nunca tenhamos uma vacina preventiva verdadeira. Uma infecção pelo HIV não previne de outras infecções: o que eu digo é que não há imunidade adquirida através da infecção. Isto é diferente da malária e da maior parte de outras infecções para as quais há uma vacina na atualidade. Porém, em alguns casos, como no tétano, a vacinação não pode imitar mas melhorar a imunidade adquirida relacionada com a infecção”.

O professor Robin Weiss, da Universidade de Londres: “Penso que a direção geral da pesquisa de vacina para o HIV é ampla e sensata, e não deve ser mudada, a menos que apareçam fatos ou conceitos muito originais. Penso que as candidatas a vacina que fracassaram nos ensaios recentes talvez não deveriam ter ido a ensaio em primeiro lugar. Precisamos de dinheiro para pesquisa e desenvolvimento de vacinas para o HIV, e para outros modos de prevenção incluindo educação. Foi uma vacina, e não a educação nem a redução da pobreza, que levou à erradicação da varíola. Seria muito arriscado predizer [quando teremos uma vacina para

o HIV] porque precisamos de novas descobertas, não simplesmente desenvolver algo que já esteja em curso. Não podemos fazer uma estimativa adequada de algo que ainda está para ser descoberto”.

Professor Andrew Leigh-Brown, da Universidade de Edimburgo: “Há uma necessidade continuada de educação e prevenção, mas os esforços nessa área não puderam prevenir a duplicação da transmissão entre HSH [homens que fazem sexo com homens] desde 1997 no Reino Unido. [Quando teremos uma vacina para o HIV?] Possivelmente nunca, com as abordagens atuais. Dos macacos com vírus relacionados nenhum é controlado pela imunidade clássica, apesar de milênios de exposição continuada de alta prevalência. Macacos naturalmente infectados desenvolveram estratégias sofisticadas de viver com suas infecções pelo SIV, mas não para controlá-las”.

Guido Silvestri, da Faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia: “Precisamos de menos ensaios clínicos e menos foco no desenvolvimento de produtos (visto que de qualquer modo não sabemos quais produtos vão funcionar). Precisamos de mais ciência básica para entender como interagem o HIV e o sistema imunitário e, em especial, mais estudos sobre infecção *in vivo* pelo SIV em primatas não humanos. [Quando você acha que teremos uma vacina para HIV eficaz?] Difícil de dizer – meu palpite é mais de 20 anos”.

É o momento de abandonar a busca de uma vacina para AIDS?

Depois de 25 anos e bilhões de libras, cientistas renomados devem se colocar esta pergunta.

*Por Steve Connor e
Chris Green
24 de abril de 2008*

Muitos cientistas envolvidos com a pesquisa de AIDS acreditam que uma vacina contra o HIV está mais longe

do que nunca e alguns até admitiram que a imunização eficaz contra o vírus talvez nunca seja possível, segundo uma enquete realizada pelo jornal *The Independent*.

Um sentimento de profundo pessimismo se espalhou na comunidade internacional de cientistas de AIDS após o fracasso de um ensaio de uma vacina promissora no final do ano passado. Foi a última de uma série de derrotas em uma luta de 25 anos para desenvolver uma vacina para o HIV.

A enquete, com respostas de mais de 35 reconhecidos cientistas de AIDS nos EUA e Reino Unido, mostrou que somente dois estavam agora mais otimistas do que um ano atrás sobre as perspectivas para uma vacina contra o HIV; somente quatro disseram que estavam mais otimistas agora do que há cinco anos.

Quase dois terços acreditam que uma vacina contra o HIV não será desenvolvida dentro dos próximos 10 anos e alguns disseram que pode levar pelo menos 20 anos antes de que uma vacina possa ser utilizada para proteger da infecção ou do desenvolvimento da AIDS.

Uma minoria substancial de cientistas admitiu que uma vacina para o HIV pode nunca ser desenvolvida, e mesmo os que acreditam que ela possa aparecer dentro dos próximos 10 anos acrescentaram precauções, dizendo que essa vacina pode não funcionar como profilaxia contra a infecção pelo vírus.

Uma das principais conclusões do ensaio clínico fracassado do protótipo mais promissor de vacina, produzido pela empresa, foi a de que um modelo animal importante usado por mais de uma década para testar vacinas para o HIV em macacos, antes de serem utilizadas em humanos, de fato não funciona.

Isso significou que protótipos de vacinas para o HIV que parecem funcionar bem em macacos com um vírus artificial não funcionam quando

testadas em voluntários humanos em risco para o HIV – um achado que será explorado por anti-vivisseccionistas que se opõem a experimentar as vacinas em primatas.

Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID), disse a *The Independent* que o modelo animal – que utiliza uma combinação produzida por engenharia genética dos vírus da imunodeficiência humana e símia, chamado SHIV – fracassou em prever o que acontecerá quando uma candidata a vacina passar de macacos de laboratório para as pessoas. “Aprendemos algumas coisas importantes [do ensaio clínico]: um dos modelos animais, o modelo SHIV, realmente não prevê bem de modo algum”, afirmou.

“Pelo menos agora sabemos que podemos ter uma situação em que estamos protegendo contra o SHIV e não estamos protegendo de modo algum os humanos – isto é importante”, acrescentou.

O NIAID investe anualmente cerca de 500 milhões de dólares na pesquisa de vacinas para o HIV e, apesar de solicitações de alguns grupos de pressão relacionados com a AIDS para que os fundos sejam utilizados em outras formas de prevenção para a AIDS, o Dr. Fauci disse que agora não era o momento de parar a pesquisa de vacinas. “Não penso que devemos dizer que este é o momento de abandonar o desenvolvimento de uma vacina. Penso que devemos continuar, visto que há muitas perguntas a serem respondidas”, expressou. “Há a impressão de que, se realizarmos pesquisa de vacinas, estaremos deixando de lado outras áreas de prevenção. Isto não é verdade. Devemos e estamos fazendo as coisas simultaneamente.”

Mais de 80% dos cientistas que tomaram parte na enquete concordou em que agora era importante mudar a direção da pesquisa de

vacinas para HIV, dado o fracasso do ensaio da Merck, que foi cancelado quando mostrou que a vacina talvez aumentasse a chance de as pessoas se infectarem.

Robert Gallo, pesquisador renomado da AIDS nos EUA, comparou o fracasso da vacina com o desastre do Challenger, que forçou a Nasa (agência espacial dos EUA) a diminuir os lançamentos espaciais por anos.

No final do último mês, o Dr. Fauci organizou um encontro de alto nível de especialistas líderes em HIV para discutir a direção da pesquisa futura. Um grupo de 14 eminentes especialistas em AIDS tinha escrito anteriormente ao Dr. Fauci sugerindo que o Instituto tinha “perdido o caminho” em termos de vacina para o HIV.

Ele disse que o resultado desse encontro foi uma refocalização dos esforços para vacinas para longe dos dispendiosos ensaios clínicos em direção a mais pesquisa fundamental para entender a biologia básica do vírus e seus efeitos no sistema imunológico humano.

“Viraremos o leme para responder às questões fundamentais, no lugar de realizar grandes ensaios clínicos”, continuou o Dr. Fauci. “Estou certamente decepcionado pelo fato de não estarmos mais adiantados com o desenvolvimento de uma vacina, mas não digo que neste ano estou mais desencorajado do que no ano passado. Desde o início, eu soube que essa seria uma tarefa muito difícil, tendo em vista o que conhecemos desse vírus.”

Ao redor de 33 milhões de pessoas no mundo estão infectadas com o HIV e 26 milhões morreram de AIDS desde o início da pandemia.

A maioria dos cientistas que responderam à enquete do *The Independent* disse que uma vacina

seria o modo mais eficaz de prevenir a expansão do vírus, dado o fracasso de muitos programas de educação.

Winnie Sseruma, 46: “Para mim, o essencial tem sido não desistir”.

A senhora Sseruma disse acreditar que desistir da pesquisa para uma vacina seria uma perda de esperanças para milhões de pessoas. “Quando fui diagnosticada, faz vinte anos, as primeiras medicações estavam entrando no mercado. Muitas pessoas disseram que antes disso não havia esperança e que todos os esforços deviam ir para a prevenção. Mas olhem onde estamos agora. Não podemos perder a esperança; precisamos investir em uma vacina.”

Ela disse que o último fracasso deve ser visto como o primeiro obstáculo, não como um sinal de que devemos abandonar a busca. “Sim, os cientistas não têm tido sucesso na busca de uma vacina, mas se pode aprender muito com os fracassos. Agora perceberam que não podem seguir os caminhos normais utilizados para desenvolver vacinas mais simples.”

A senhora Sseruma mora em Londres, mas nasceu em Uganda e diz que o ambiente atual de pessimismo para a vacina é similar às dúvidas iniciais sobre a possibilidade de tratar o HIV na África.

“Lembro quando o tratamento começou a ficar disponível no Ocidente e as pessoas diziam que seria impossível fornecê-lo na África. Mas olhem o que aconteceu. Devemos sempre fazer tudo o que for humanamente possível para combater a AIDS. Tem sido uma longa viagem, mas, para mim, a chave tem sido não abandonar o jogo, e os cientistas precisam ter a mesma atitude.”

“Philippe B”, 42: “As pessoas estão ficando resistentes às medicações”.

“Philippe”, que prefere ficar anônimo, descobriu que tinha HIV faz 11 anos. Ele tem 42 anos e pensa que a procura de uma vacina não deve mais ser prioridade, mas ela não deve parar.

“Infelizmente, o que acontece agora é que as pessoas estão ficando mais resistentes aos tratamentos, e mais dinheiro deve ser investido para a descoberta de mais medicamentos para tratamento”, expressou.

Para pessoas como Philippe, o medo de desenvolver resistência a muitos medicamentos e ficar sem opções é real. Ele acredita que, enquanto os cientistas permanecerem pessimistas sobre as chances de encontrar uma vacina, o dinheiro deve ser investido na pesquisa de tratamentos.

“Eu já estou resistente a cinco tratamentos de combinação nos últimos dez anos e, se eu estivesse na última opção, ficaria amedrontado. HIV não é uma sentença de morte como já foi, mas precisamos financiar mais pesquisas para os medicamentos do HIV.”

Porém, Philippe pensa que não é o momento de abandonar toda a pesquisa de vacinas. “Não penso que durante minha vida teremos uma vacina, mas não há motivos para pensar que ela não é possível”, afirmou. “Mas deveríamos estar investindo mais em outros modos de tratar a doença.”

Steve Connor: “Dinheiro não é a resposta ao problema”.

24 de abril de 2008

As vacinas foram um dos grandes sucessos do século XX – a erradicação da varíola e a diminuição da pólio e do sarampo são testemunhas. Mas

uma vacina para o HIV coloca um desafio totalmente diferente, em grande parte pelas características peculiares desse vírus.

O fracasso do ensaio da Merck da mais promissora vacina para HIV no final de 2007 é largamente visto como retrocesso, e muitos cientistas da AIDS acreditam que é necessária uma mudança radical agora na direção da pesquisa.

Não se trata de jogar mais dinheiro no problema, como o chanceler Gordon Brown sugeriu em 2005 quando ele lançou um financiamento internacional para estimular a pesquisa em vacinas para o HIV, entre outros projetos que visavam melhorar a saúde do mundo em desenvolvimento. Brown lamentava que globalmente só 400 milhões de libras eram investidas anualmente na pesquisa de uma vacina para o HIV, com o projeto de levar a uma vacina parcialmente eficaz em 2020. “Se duplicando o investimento em pesquisa e desenvolvimento nos próximos cinco a dez anos pudéssemos avançar a descoberta de uma vacina para o HIV, poderíamos salvar milhões de vidas”, disse.

Infelizmente, a ciência não funciona desse modo. Diferentemente de um projeto de engenharia como o túnel sob o Canal da Mancha, jogar o dobro do dinheiro no problema não significa duplicar a velocidade em direção ao sucesso.

Tentar desenvolver uma vacina para o HIV é parecido com cavar um buraco na terra, mas, diferentemente do túnel do Canal da Mancha, não sabemos para onde a escavação pode nos levar. A questão é se em algum ponto deveríamos parar. Poucos dos cientistas que participaram de nossa enquete acreditam que chegou

esse momento, e muitos diriam sem duvidar que uma vacina para o HIV é algo muito importante para ser abandonado.

Nos últimos 25 anos, os cientistas realizaram enormes avanços na análise e entendimento das peculiares e difíceis propriedades do vírus que causa a AIDS. Mas uma vacina para o HIV está tão distante como sempre.

Porém, demorou quase 50 anos para desenvolver a vacina da pólio e um tempo similar para obter uma vacina contra o sarampo. E qualquer cientista de malária lhe dirá que a história dessa perniciosa doença está cheia de tentativas fracassadas de vacina.

Assim, o momento de abandonar uma vacina para o HIV não chegou e talvez nunca chegue, visto que a prevenção com base na educação não parece ter detido a expansão do vírus.

Mas é real que uma vacina para o HIV é um dos problemas científicos mais difíceis de nossa época. Os cientistas necessitam de nosso apoio e encorajamento para que redobrem seus esforços de modo que um dia o flagelo da AIDS seja história – igual à varíola.

Continuem financiando a vacina para AIDS.

Carta breve de David Baltimore e Seth Berkley

14 de abril de 2008

Em seu artigo “Parem com a pesquisa de vacina para AIDS”, Michael Weinstein sugeriu que o financiamento do governo dos EUA para a pesquisa de vacina para AIDS seja suspenso e que o dinheiro utilizado para essa finalidade seja encaminhado para o tratamento. Essa perspectiva tão pessimista sobre a possibilidade de sucesso na busca

de uma vacina é uma interpretação equivocada da situação.

Sim, o ensaio da Merck de uma vacina experimental fracassou ao não mostrar eficácia. Mas não foi um fracasso como ensaio. Teve um resultado enormemente importante. Conhecemos agora uma abordagem que não funcionará como vacina. Antes desse ensaio, só conhecíamos que outra abordagem não funcionava. Portanto, nosso conhecimento dobrou.

Saber o que não devemos fazer é útil porque informa a pesquisa vindoura. É claro, preferimos ensaios exitosos que nos digam que estamos indo na direção certa, mas o desenvolvimento de uma vacina para AIDS é difícil, e ensaios negativos não são uma surpresa. Como o ensaio foi realizado de modo profissional, podemos confiar em seus resultados.

Agora o que nós necessitamos são muitos mais ensaios de materiais suficientemente diferentes daqueles da Merck, com os quais possamos aprender algo. O trabalho da comunidade pesquisadora é julgar quais materiais são adequados para esse fim. Mas abandonar neste ponto seria criminoso. Afortunadamente, as pessoas de cabeça fria na comunidade de pesquisa de AIDS não estão abandonando essa pesquisa – elas estão pesquisando em novas direções. Há um debate salutar sobre quais deveriam ser essas direções. Mas, em nossa opinião, precisamos de mais pesquisa clínica em seres humanos, não menos, para encontrarmos a fórmula mágica que protegerá as pessoas contra a AIDS. ■

David Baltimore é presidente emérito no Instituto de Tecnologia da Califórnia.

Seth Berkley é presidente da IAVI.

PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE O ENSAIO DE VACINAS ANTI-HIV PAVE 100

AVAC – 9 de maio de 2008

O que é o PAVE 100?

PAVE 100 é um ensaio de eficácia para teste-de-conceito de uma vacina para AIDS desenvolvida pelo Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) nos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA. Um ensaio de teste-de-conceito fornece uma resposta preliminar sobre se a candidata a vacina protege contra a infecção pelo HIV ou diminui a quantidade de HIV no sangue (carga viral) nos participantes do estudo que se infectarem.

Qual será a estratégia de vacina testada no PAVE 100?

Será uma combinação de duas vacinas “primário-mais-reforço” (três imunizações de vacina de DNA primeiramente, seguidas de um reforço com uma vacina de vetor adenovírus recombinante).

Por que há debate e discussão sobre este ensaio?

A versão original do PAVE 100 teria início na África ocidental e meridional e nas Américas. A testagem para recrutamento nas Américas estava programada para

começar em setembro de 2007. O ensaio foi colocado em espera até a divulgação de dados do estudo de vacinas STEP sobre a vacina MRK-Ad5 da Merck.

(Para mais informação sobre o STEP veja o *Boletim 18*.)

Houve debate e discussão significativos sobre como redesenhar o protocolo PAVE 100 à luz dos dados do estudo STEP. Uma preocupação é o achado do STEP de que alguns voluntários que receberam a vacina pareceram estar em risco aumentado de aquisição do HIV, comparados com os que receberam placebo. A vacina por si só não causa a infecção pelo HIV.

A estratégia do VRC a ser testada no estudo PAVE 100 usa uma candidata baseada no adenovírus 5 como vetor (Ad5), que é semelhante, apesar de não idêntica, àquela testada no STEP.

Qual é a diferença entre a estratégia do VRC e a MRK-Ad5?

A estratégia do VRC inclui três imunizações com DNA seguidas de um único reforço com Ad5, enquan-

to a estratégia da Merck incluía três imunizações com a MRK-Ad5. Não há diferenças no tipo de respostas imunitárias que as pessoas têm para a estratégia VRC comparadas com a MRK-Ad5. O adenovírus usado na estratégia do VRC é geneticamente alterado de modo que seja diferente da MRK-Ad5. Há diferenças nos dados observados em estudos com macacos que testaram estes esquemas de vacina antes que fossem para ensaios em humanos. A estratégia do VRC inclui o gene **env** do HIV, enquanto a vacina MRK-Ad5 não o inclui.

Como será o ensaio PAVE 100 redesenhado?

As discussões ainda estão em curso. Neste momento, a proposta é estudar a estratégia do VRC em um ensaio de teste-de-conceito nas Américas que recrutaria homens que fazem sexo com homens. Os voluntários seriam restritos a homens soronegativos para o Ad5 e circuncidados. (Os que receberam a vacina do estudo STEP e que tinham estas características não tiveram um risco aumentado de infecção pelo HIV.)

A estratégia do VRC é segura?

Com base no que conhecemos do STEP, não houve sinais de aumento de suscetibilidade à infecção para o HIV entre os que receberam a vacina MRK-Ad5 e eram soronegativos para o Ad5 e circuncidados. (Soronegativos para o Ad5 refere-se a pessoas que não têm respostas imunitárias mensuráveis ao Ad5, um vírus comum do resfriado.)

Não há forma de saber se a estratégia do VRC aumentaria a suscetibilidade à infecção pelo HIV entre algumas pessoas do modo que a vacina MRK-Ad5 parece fazer. Mas os pesquisadores estão errando na precaução ao restringir as populações nas quais a vacina é estudada.

O que acontece com as mulheres e com a transmissão heterossexual?

O ensaio PAVE 100 original planejava recrutar mulheres em alto risco nas Américas e heterossexuais em risco na África. Estes grupos não estão incluídos nos planos atuais para o redesenho proposto. O estudo STEP encontrou taxas muito baixas de infecção pelo HIV em suas voluntárias mulheres em alto risco nas Américas, Caribe e Austrália. A baixa incidência é uma boa notícia, mas torna impossível as respostas às perguntas do ensaio da vacina, a menos que o ensaio recrute um número muito grande de mulheres (dezenas de milhares). As taxas de soropositividade ao Ad5 são muito altas (80 a 90 por cento) em vários países africanos; deste modo muitos voluntários potenciais seriam

excluídos do recrutamento. Este e outros fatores complicariam o envolvimento de mulheres e homens heterossexuais. O ensaio proposto em HSH é a melhor idéia dos pesquisadores sobre como obter uma resposta rápida e clara.

O que aconteceria depois do PAVE 100?

Mesmo se a estratégia do VRC mostrasse benefícios no ensaio PAVE 100, provavelmente não seria levada a ensaios de licenciamento que pudessem resultar em um uso amplo. Os dados do PAVE 100 só seriam aplicáveis a um pequeno subconjunto da população (HSH circuncidados e soronegativos para o Ad5). No lugar disso, um achado positivo para o PAVE 100 poderia ajudar a guiar o desenho de futuras candidatas.

Qual é a posição da AVAC?

A AVAC apóia o PAVE 100? Sim – mas sob certas condições. Neste ponto, pensamos que no ensaio PAVE 100 há o mérito de fornecer uma resposta relativamente rápida e clara sobre se a candidata do VRC traz algum benefício na proteção contra a infecção ou na redução do ponto de equilíbrio da carga viral. Ao mesmo tempo, houve pouca opinião da comunidade neste ensaio. Nós – e o campo de vacinas – necessitamos que a opinião seja ouvida antes que as decisões finais sejam tomadas. As comunidades nas quais um PAVE redesenhado pode ser realizado necessitam pesar questões importantes como:

- O ensaio é aceitável para as comunidades mesmo testando uma candidata que quase certamente não avançaria para estudo de licenciamento?
- Quais são as atitudes da comunidade sobre um ensaio cujos critérios de exclusão (pessoas soropositivas para Ad5 e, possivelmente, homens não circuncidados) significam que os resultados dificilmente serão aplicados à população em geral?
- Como se sentem as comunidades solicitadas para participar do STEP sobre o fato de serem potencialmente recrutadas pelo PAVE 100?
- As comunidades se sentem confortáveis testando um produto que inclui um vetor Ad5, em HSH soronegativos para o Ad5 e circuncidados?

Para partilhar suas idéias, perguntas e preocupações contatar avac@avac.org.

A AVAC é uma organização de base comunitária e de consumidores, sem fins lucrativos, que usa a educação pública, análise de políticas e a mobilização comunitária para acelerar o desenvolvimento ético e acesso global de vacinas para o HIV/AIDS e outras opções de prevenção para o HIV. ■

101 West 23rd St. #2227 – New York, NY 10011 USA – (Tel) 001 212.367.1279 – (Fax) 001 646.365.3452 – (E) avac@avac.org
www.avac.org – www.aidsvaccine-clearinghouse.org

SIMPÓSIO ANUAL DE KEYSTONE SOBRE VACINAS ANTI-HIV

No primeiro encontro em Keystone sobre vacinas anti-HIV depois do ensaio STEP, os pesquisadores discutem como recalibrar a pesquisa e as prioridades de desenvolvimento.

*Traduzido e condensado do artigo em IAVI Report 12(2)
por Kristen Jill Kresge e Simon Noble.*

Dias após o encontro de março deste ano (ver neste *Boletim*) no NIAID (Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas) dos EUA de muitos renomados pesquisadores da área de vacinas de AIDS, para discutir o investimento do governo dos EUA e as prioridades de pesquisa para o campo, eles se reuniram no Simpósio Anual de Keystone sobre Vacinas Anti-HIV: Progresso e Perspectivas. A reunião deste ano teve lugar de 26 de março a 1º de abril em Banff, Canadá, e como o próprio campo, seu foco foi mais em imunologia do que em pesquisa clínica de candidatas a vacina.

Muitos apresentadores salientaram de diversos modos os resultados do estudo STEP e suas repercussões. Houve atualização sobre as análises em curso durante a Conferência. Larry Corey, da Universidade de Washington, disse durante sua apresentação inicial que o ensaio STEP tinha “recalibrado” o campo de vacinas para HIV, mas ele rejeitou a noção de que nada de positivo foi produzido pelo ensaio. “Devemos ainda ser otimistas”, ele disse, deixando claro que, em sua opinião, “as vacinas de células T não estão mortas”, porque ainda não há explicação esclarecedora para o fracasso da candidata da Merck baseada no adenovírus tipo 5 (Ad5), conhecida

como MRK-Ad5. “A incerteza sobre o mecanismo sugere que não devemos abandonar as vacinas baseadas em células T”, acrescentou Corey. “A habilidade de produzir essas vacinas pode ser mais simples do que obter vacinas eficazes baseadas em anticorpos neutralizantes.”

Muitos apresentadores salientaram de diversos modos os resultados do estudo STEP e suas repercussões.

Alan Bernstein, diretor executivo do Empreendimento Global por uma Vacina contra o HIV, disse que há na atualidade uma atitude de olhar para o próprio umbigo indo na trilha do estudo STEP, enquanto tentam ver para onde ir. O passo adiante, no momento, parece incluir a resolução de certas questões de ciência básica. Entre os temas mais importantes mencionados na Conferência e que permanecem como prioridades claras para o campo estão: a compreensão mais a fundo da imunidade de mucosas, os tipos de resposta das células T que uma vacina deveria induzir, o papel até agora desconhecido da imunidade inata na infecção pelo HIV, o mecanismo de proteção para vacinas de vírus vivo atenuado em primatas não humanos (NHPs), e

os mistérios dos não progressores de longo prazo. Os pesquisadores também apresentaram estratégias novas para a combinação de microbicidas e vacinas parcialmente eficazes na prevenção do HIV. “Não há um único caminho ou um caminho simples para a frente”, disse Bernstein. “Se alguém disser que existe, então deve ter uma bola de cristal que eu não tenho.”

Side-stepping

Corey apresentou o que ele denominou “vislumbre de dados” do estudo STEP. Em um pequeno número de indivíduos vacinados que não tinham imunidade preexistente ao Ad5 e que mostraram altos níveis de resposta imunitária à proteína gag do HIV, houve evidência de cargas virais mais baixas. Mas ele também admitiu certas restrições, como que isso foi achado somente em análises *post-hoc* e que o tamanho da amostragem é pequeno. Corey disse que “está começando a emergir” uma compreensão do modo em que as respostas imunitárias contra o HIV estão relacionadas com a progressão para a doença.

A determinação do tipo de antígeno de leucócito humano (HLA) para os indivíduos no estudo STEP e a determinação das características dos vírus infectantes estão em curso. Os resultados destas análises podem

jogar luz sobre a razão do fracasso da candidata em fornecer qualquer proteção, mas Corey sugeriu que o “caráter da resposta de células T com três doses sequenciais do vetor Ad5 pode não ser ótimo”.

Larry Corey, da Universidade de Washington, disse que “está começando a emergir” uma compreensão do modo em que as respostas imunitárias contra o HIV estão relacionadas com a progressão para a doença.

Corey também abordou possíveis explicações das razões pelas quais a incidência do HIV cresceu com a maior frequência de anticorpos contra o Ad5. Susan Buchbinder, do Departamento de Saúde Pública de São Francisco, e investigadora principal do estudo STEP, disse que houve um aumento de duas a três vezes e meia do risco de infecção no grupo de vacinados segundo o aumento dos títulos de anticorpo contra o Ad5. A maioria dos voluntários no ensaio era de homens que fazem sexo com homens; portanto um mecanismo possível é que mais células T específicas para o Ad5 estivessem presentes na mucosa retal, criando mais alvos para o HIV, segundo Corey. Ele também disse que um mecanismo biológico indireto poderia estar em jogo e que talvez a MRK-Ad5 tenha interferido com respostas imunitárias inatas contra o HIV.

Um ensaio de Fase I, conduzido pela Colaboração para a Descoberta de uma Vacina contra a AIDS (CAVD), iniciativa patrocinada pela

Fundação Bill & Melinda Gates, estava analisando o efeito da MRK-Ad5 nas respostas imunitárias inatas até que foi suspenso, seguindo os resultados do estudo STEP. Julie McElrath, do Centro de Pesquisa em Câncer Fred Hutchinson, disse que nesse estudo as respostas imunitárias inatas pareceram diferentes em indivíduos com alta imunidade preexistente, mas ela não especificou como. Ela sugeriu que resultados desse ensaio suspenso prematuramente podem ajudar a elucidar o papel da imunidade ao Ad5 no aumento da suscetibilidade ao HIV.

Danny Casimiro, da Merck, informou que a empresa está comprometida em apoiar a realização de análises em profundidade da MRK-Ad5 em NHPs, para ver se eles podem repetir os resultados do ensaio STEP e responder a algumas dessas questões. Mas Corey disse que o único modo de saber se essa vacina estimulou a suscetibilidade à infecção pelo HIV é conduzir um ensaio clínico prospectivo, no qual são realizadas biópsias nos voluntários. Ele acrescentou que esperava que a Autoridade de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) aprovasse esse ensaio.

Buchbinder afirmou que há análises em curso de outros fatores de confusão potenciais que podem auxiliar na explicação. Entre os fatores estão a genética do voluntário, as redes sexuais e o comportamento sexual de risco. Há alguma evidência de que os comportamentos de risco aumentaram entre os que receberam a vacina durante o estudo, indicando que talvez esses voluntários tenham suspeitado de que receberam a candidata a vacina e não placebo, segundo Buchbinder.

McElrath também apresentou dados de análises em curso sobre as respostas imunitárias induzidas pela MRK-Ad5. Somente 15% dos que receberam a vacina e se infectaram pelo HIV não desenvolveram respostas de células T CD4+ ou CD8+ contra o HIV. Apesar de a magnitude das respostas de células T CD4+ ter sido similar entre os indivíduos vacinados independentemente de seu *status* sorológico para o Ad5, a magnitude das respostas de células T CD8+ foi inferior entre os indivíduos vacinados com imunidade preexistente ao Ad5. Porém, ainda nestes indivíduos não houve correlação entre a magnitude da resposta e o fato de se infectarem pelo HIV.

Ensaio clínico de Fase I com adenovírus tipo 26

Ao mesmo tempo, um ensaio clínico de Fase I com outro vetor de adenovírus, baseado no adenovírus tipo 26 (Ad26), foi iniciado recentemente por Dan Barouch e colegas no Centro Médico Beth Israel. É a primeira vez que uma candidata baseada no Ad26 está sendo analisada em seres humanos, e Barouch expressou que as autoridades regulatórias estão confortáveis em permitir ensaios com outros vetores de Ad.

Em estudos em NHP, Barouch encontrou que imunizando macacos com uma candidata baseada no vetor Ad26, seguida de uma candidata baseada no Ad5, houve uma diminuição de 1,4 log na carga viral de pico e uma melhoria na sobrevivência estatisticamente significativa depois da inoculação com o vírus da imunodeficiência dos símios SIVmac251. Este vetor Ad26 “supera o desempenho dos vetores Ad5 em macacos rhesus”, disse Barouch. ■

ENSAIOS EM CURSO DE VACINAS PREVENTIVAS (ABRIL 2008)
(Condensado do Informe "The Search Must Continue" em www.avac.org)

Protocolo	Início	Patrocinador	Sítios	Voluntários	Vacina	Subtipo
Fase III						
RV144	Outubro 2003	USMHRP, MS da Tailândia, Aventis, Vaxgen	Tailândia	16.402	Primário: canarypox com env, gag, pol Reforço: gp120	B A/E
Teste-de-conceito; nos dois ensaios o recrutamento e as imunizações estão suspensos. O acompanhamento continua.						
HVTN-503 Phambili	Fevereiro 2007	SAVI, HVTN	África do Sul	801	Ad5 com gag, pol, nef	B
STEP	Dezembro 2004	HVTN, Merck, DAIDS	Austrália, Brasil, Canadá, EUA, Haiti, Jamaica, Peru, Porto Rico, Rep. Dominicana	3.000	Ad5 com gag, pol, nef	B
Fase II						
IAVI A002	Novembro 2005	Hosp. Crianças da Pensilvânia, Centro de Pesquisa em Crianças de Columbus, Cons. Indiano de Pesquisa Médica, Targeted Genetics	África do Sul, Uganda, Zâmbia	91	AAV2 (adenovírus tipo 2) com gag, pol, sem RT	C
HVTN 204	Setembro 2005	DAIDS, HVTN, VRC, Vical, Genvec	África do Sul, Brasil, EUA, Haiti, Jamaica	480	Primário: DNA com gag, pol, nef + env Reforço: Ad com gag, pol + env	A, B, C
ANRS VAC18	Setembro 2004	ANRS, Aventis	França	132	5 lipopeptídeos com epitopos CTL de gag, pol, nef	B
Fase I/II						
EV03/ANRS Vac20	Junho 2007	Comissão Europeia, ANRS	Alemanha, França, Reino Unido, Suíça	140	Primário: DNA com env, gag, ver, RT Reforço: NYVAC-C	C
HIMS 03	Dezembro 2006	MUCHS, Karolinska, SMI, Vecura, USMHRP	Tanzânia	60	Primário: HIMS DNA com env + gag, pol, nef Reforço: MVA-CMDR com env, gag, pol	A, B, C A, E
RV 172	Maio 2006	NIH, USMHRP, VRC	Quênia, Tanzânia, Uganda	324	Primário: DNA com gag, pol, nef + env Reforço: Ad com	B A, B, C
Fase I						
27 ensaios						

ANRS: Agência Nacional de Pesquisa em AIDS (França)
DAIDS: Divisão de AIDS do NIAID (EUA)
HVTN: Rede de Pesquisa em Vacinas de HIV do NIH (EUA)
IAVI: Iniciativa Internacional de Vacinas de AIDS
 Karolinska: Instituto da Suécia
MUCHS: Faculdade de Ciências da Saúde Muhimbili

NIAID: Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (EUA)
NIH: Institutos Nacionais de Saúde (EUA)
SAVI: Iniciativa Sul-Africana para Vacina de AIDS
USMHRP: Programa Militar de Pesquisa em HIV (EUA)
VRC: Centro de Pesquisa em Vacinas (EUA)

VACINAÇÃO PARA DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (HIV)

Enf. Marina Maeda Teixeira dos Santos, Dra. Marta de Oliveira Ramalho.

Revisão: Dra. Helena Keico Sato e Ângela Tayra.

Os avanços nas pesquisas de vacinas que previnam a aquisição do vírus da AIDS por indivíduos não infectados têm sido amplamente divulgados e comemorados. O advento de uma vacina contra a AIDS será de imenso valor na preservação da vida no mundo inteiro e, mais especialmente, em locais de alta endemicidade da doença. Entretanto, para indivíduos já infectados e que necessitam enfrentar os diversos “desafios” que a vida lhes impõe, a

prevenção do adoecimento é de importância vital. Diversas são as vacinas e demais imunobiológicos que devem ser aplicados em pacientes infectados pelo HIV, visando a prevenção da aquisição de doenças evitáveis. É de fundamental importância que se considere que estas enfermidades podem ser mais graves nestes indivíduos do que na população em geral, cursando com maior número de complicações e mesmo com desfecho letal. Por outro lado, alguns imunobiológicos são con-

tra-indicados nos pacientes com AIDS por conterem microorganismos vivos e a resposta no paciente com imunossupressão estabelecida pode ser parcial ou totalmente inadequada.

Os esquemas vacinais

A vacinação de crianças infectadas pelo HIV deverá obedecer, em determinadas circunstâncias, à classificação clínica e imunológica delas, conforme exposto nos quadros 1 e 2, a seguir.

Quadro 1 – Classificação da infecção pelo HIV nas crianças (menores de 13 anos)

Alteração imunológica	Categorias imunológicas conforme percentual de CD4 e idade		
	Idade < 12 meses	Idade 1 a 5 anos	Idade 6 a 12 anos
Ausente (1)	≥ 1.500 (≥ 25%)	≥ 1.000 (> 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750-1.499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

Quadro 2 – Classificação conforme alteração imunológica e sinais/sintomas clínicos

Alteração imunológica	N = Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A = Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B = Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C = Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

O esquema vacinal para indivíduos menores de 13 anos de idade, conforme recomendado pelo *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em

Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional de Imunizações) de 2006, está exposto no quadro 3. Deve-se ter em conta o conceito de criança exposta (criança nascida de mãe HIV positiva no período

do que antecede a definição diagnóstica devido à presença de anticorpos maternos circulantes da classe IgG anti-HIV). Estas crianças devem receber o mesmo esquema da tabela abaixo até definição do diagnóstico.

Quadro 3 – Esquema de vacinação para crianças menores de 13 anos infectadas ou expostas ao HIV/AIDS

Vacina	
A partir do nascimento	BCG Hepatite B – 1ª dose
1 mês	Hepatite B – 2ª dose
2 meses	Tetra (DPT+Hib) – 1ª dose VIP (ou VOP) – 1ª dose Pnc 7 – 1ª dose MncC – 1ª dose VORH – 1ª dose
4 meses	Tetra (DPT+Hib) – 2ª dose VIP (ou VOP) – 2ª dose Pnc 7 – 2ª dose MncC – 2ª dose VORH – 2ª dose
6 meses	Hepatite B – 3ª dose Tetra (DPT+Hib) – 3ª dose VIP(ou VOP) – 3ª dose Pnc 7 – 3ª dose MncC – 3ª dose <i>Influenza</i> – 1ª dose
12 meses	Hepatite B – 4ª dose Hepatite A – 1ª dose SCR – 1ª dose Varicela Pnc 7 – 1º reforço
15 meses	Tetra (DPT+Hib) – 1º reforço VIP (ou VOP) – 1º reforço
18 meses	Hepatite A – 2ª dose
24 meses	Pn 23
4 aos 6 anos	DPT – 2º reforço VIP (ou VOP) – 2º reforço SCR – 2ª dose Pn 23

Fonte: Modificado de Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

DESCRIÇÃO DAS VACINAS E ESQUEMAS VACINAIS PARA CRIANÇAS

1. BCG ID. Deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível. Para as crianças que chegam aos serviços ainda não vacinadas, a vacina só deve ser indicada para crianças assintomáticas e sem imunodepressão (N1). Não se indica a revacinação.
2. Vacina contra hepatite B. Iniciar ao nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a mãe for AgHBs positiva, aplicar simultaneamente, em outro local, a imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHHB). O esquema deve ser de 0,1 e 6 meses, com dose habitual (10 mcg). Se a criança tiver confirmado o diagnóstico de infecção pelo HIV, aplicar a quarta dose entre 6 e 12 meses após a terceira dose (dose dobrada). Recomenda-se a realização de sorologia um mês após o término do esquema.
3. Vacina contra poliomielite. Deve-se dar preferência para vacina inativada (VIP), três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos dois meses de idade, com reforços aos 15 meses e entre 4 e 5 anos de idade. As doses da série primária podem ser feitas com a vacina oral atenuada (VOP), no esquema de três doses no primeiro ano de vida e a quarta dose aos 15 meses, caso não esteja disponível a vacina inativada. Em crianças maiores ou naquelas que apresentem sinais de imunodeficiência deve-se usar a vacina inativada (VIP), completando-se cinco doses. A criança que convive com pessoa imunodeprimida deve receber a vacina inativada. No Brasil, não se indica rotineiramente vacina oral ou inativada contra poliomielite após os 5 anos de idade.
4. DTP/Hib. Vacina combinada celular contra coqueluche, difteria, tétano e *Haemophilus influenzae b* conjugada (Tetralente), aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade.
5. Vacina contra varicela. Deve ser aplicada em crianças nas categorias N1 e A1 (ver quadro 2).
6. Vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib). Em maiores de 12 meses e menores de 19 anos, nunca vacinados, aplicar duas doses, com intervalo de dois meses.
7. Vacina contra *influenza* inativada. Deve ser aplicada a partir dos 6 meses de idade e repetida em dose única anual, levando em conta a sazonalidade da infecção. Utiliza-se meia dose (0,25 mL) até 35 meses de idade e, após esta idade, 0,5 mL. As crianças com menos de 9 anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de quatro a seis semanas. Observar orientação anual do Ministério da Saúde para o uso desta vacina.
8. Vacina conjugada contra o pneumococo 7 valente (Pnc 7) ou 23 valente (Pn 23). Esta última pode ser aplicada em crianças acima de 2 anos de idade, conforme esquema específico estabelecido pelo *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (2006). A vacina conjugada 7-valente, nos CRIES, está indicada até 5 anos de idade.
9. Vacina tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola) (SCR). Não deve ser aplicada em crianças com sintomatologia grave (categoria clínica C) ou imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Para as demais categorias, se já recebidas duas doses, não há necessidade de doses adicionais.
10. Vacina contra hepatite A. Indicada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo entre seis e doze meses. Algumas apresentações comerciais só estão recomendadas pelos laboratórios produtores a partir dos 2 anos. Consultar a bula.
11. Vacina oral de rotavírus humano (VORH). A primeira dose deve ser aplicada entre 1 mês e 15 dias a 3 meses e 7 dias de idade, e a segunda entre 3 meses e 7 dias a 5 meses e 15 dias. Após esta idade não deve mais ser aplicada por não haver estudos concluídos. As crianças expostas verticalmente ao HIV e as infectadas assintomáticas e sem imunossupressão podem receber a vacina, bem como as crianças que convivem com imunodeprimidos.
12. Vacina conjugada contra o meningococo C (MncC). Para crianças maiores de 12 meses de idade e não vacinadas anteriormente, recomenda-se dose única.

A vacinação contra febre amarela deve ser considerada para algumas crianças infectadas pelo HIV que habitam locais de circulação do vírus ou que vão viajar para tais regiões. Como a vacina contra febre amarela é composta por vírus vivos atenuados, a decisão de vacinar ou não a criança vai depender da avaliação do risco da região geográfica e do *status* imunológico do indivíduo (quadro 4).

Quadro 4 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças com menos de 13 anos de idade infectadas pelo HIV, de acordo com *status* imunológico e regiões de risco

Alteração imunológica (ver quadros 1 e 2)	Risco da região		
	Alto risco	Médio risco	Baixo risco
Ausente	Indicar vacinação	Oferecer vacinação	Não vacinar
Moderada	Oferecer vacinação	Não vacinar	Não vacinar
Grave	Não Vacinar	Não vacinar	Não vacinar

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

Apesar de o Programa Nacional de Imunizações (PNI) ter voltado sua atenção inicial e prioritariamente à vacinação de crianças, observa-se, nos últimos anos, uma ampliação das ações, de forma a atingir também indivíduos adultos e, em especial, populações de imunodeprimidos.

No Brasil, de acordo com o *Boletim epidemiológico de AIDS e DST* de novembro de 2006, existiam 433.067 indivíduos com AIDS até junho de 2006, e destes, 16.071 eram casos de crianças menores de 13 anos. Verifica-se, assim, que a maior parte dos indivíduos com AIDS a serem vacinados é de adultos, muitos dos quais

com deficiências imunológicas. Estas imunodeficiências, que podem ser transitórias e recorrentes (a depender do uso adequado de anti-retrovirais, de algumas co-infecções específicas, da resistência do HIV aos anti-retrovirais etc.), podem predispor o indivíduo a diversas doenças, incluindo algumas das imunopreveníveis. Além disso, a resposta dos indivíduos com imunodeficiência às vacinações pode ser sub-ótima, levando à necessidade de esquemas especiais, em determinadas circunstâncias. O quadro 5 traz o esquema vacinal proposto para indivíduos infectados pelo HIV com 13 anos ou mais de idade.

Quadro 5 – Esquema de vacinação para adolescentes com 13 anos ou mais e adultos infectados pelo HIV (sem comprovação de vacinação anterior)

	Vacina
1ª visita	Dupla tipo adulto – 1ª dose Hepatite B – 1ª dose Hib – 1ª dose Hepatite A ¹ SCR ² e VZ ³ FA ⁴ Pneumococo 23 <i>Influenza</i>
1 mês após a 1ª visita	Hepatite B – 2ª dose
2 meses após a 1ª visita	Dupla tipo adulto – 2ª dose Hib – 2ª dose Hepatite B – 3ª dose
6 meses após a 1ª visita	Hepatite B – 4ª dose Hepatite A – 2ª dose Dupla tipo adulto – 3ª dose
1 ano após a 1ª visita	<i>Influenza</i>
5 anos após a 1ª visita	Pneumococo 23 – reforço
A cada 10 anos e por toda a vida	Dupla adulto – reforço

Fonte: Modificado de Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

IMPORTANTE: caso a pessoa apresente documentação com esquema de vacinação incompleto, é suficiente completar o esquema já iniciado.

Vacinas e esquemas

¹Hepatite A – Aplicar duas doses com intervalo de seis meses nos portadores de vírus de hepatite B e/ou C ou nos hepatopatas crônicos.

²SCR (sarampo, caxumba e rubéola) – Aplicar conforme quadro 6. Contra-indicada em gestantes.

³VZ (vacina antivaricela zóster) – Não há dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis a varicela. Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e, se necessário, aplicar conforme quadro 6. Contra-indicada em gestantes.

⁴FA (vacina contra febre amarela) – Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica e epidemiológica da região e, se necessário, aplicar conforme quadro 7. Contra-indicada em gestantes.

Hib (vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b) – Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados.

Pn 23 (vacina antipneumocócica) – Uma dose com reforço único após cinco anos, independentemente da idade.

Hepatite B – Quatro doses, aos 0, 1, 2, 6 a 12 meses com o dobro da dose.

Influenza – Aplicar anualmente, de acordo com as indicações do Ministério da Saúde.

Dupla tipo adulto – Três doses (0, 2, 6 meses) e reforço a cada dez anos; gestantes devem seguir o calendário habitual.

Quadro 6 – Parâmetros imunológicos para tomada de decisão em imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes HIV+ com mais de 13 anos de idade

Contagem de LT CD4+ em células/mm ³	Recomendação para o uso de vacinas com agentes vivos
> 350 (≥ 20%)	Indicar uso
200-350 (15 a 19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 (< 15%)	Não vacinar

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

Quadro 7 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças com 13 anos ou mais de idade infectados pelo HIV, de acordo com o número de linfócitos T CD4+ e regiões de risco

Contagem de LT CD4+ em células/mm ³	Risco da região		
	Alto risco	Médio risco	Baixo risco
≥ 350	Indicar vacinação	Oferecer vacinação	Não vacinar
200-350	Oferecer vacinação	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

Fonte: Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

Conclusão

A tarefa de imunizar os portadores do vírus HIV é bastante árdua, pois estes indivíduos, habitualmente, já recebem uma série de medicamentos, necessitam coletar exames de sangue com frequência regular e passam em consultas com diversos profissionais da área da saúde, várias vezes ao ano. Por outro lado, para estes indivíduos, diversas são as oportunidades de encaminhá-los às “atividades preventivas”, entre as quais se encontra a adequada aplicação de vacinas. Cabe, pois, aos profissionais que atuam na promoção à saúde dos pacientes infectados pelo HIV a tarefa de definir quais imunobiológicos estão indicados para os pacientes, seguindo recomendações dos órgãos governamentais, considerando o estado imune

de cada paciente e o risco existente em cada exposição aos microorganismos. Cabe ainda, aos serviços, a tarefa de divulgar e difundir a necessidade de vacinação a seus usuários, o monitoramento dos efeitos adversos nestas populações e a convocação dos faltosos, para que completem seus esquemas adequadamente. É importante salientar que a carga viral plasmática não deve ser verificada antes de quatro semanas após a imunização, pois o resultado daquela pode ser transitoriamente alterado pela administração do imunobiológico.

Referências consultadas

A) Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Comissão Permanente de Assessoramento de Imunizações. *Nor-*

ma do Programa de Imunização. São Paulo: Secretaria do Estado da Saúde, 1998.

B) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

C) Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002. 18 p.

D) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

E) Caminada, S., Monteiro A. L. C., Bredt, C. S. O. Vacinação em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). *Boletim Epidemiológico do CRT DST/AIDS*, ano XVIII, número 1. São Paulo: Secretaria Estadual da Saúde, 2000.

F) Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. *Informe técnico vacina contra hepatite B*. São Paulo: Secretaria Estadual da Saúde, 2006.

G) Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. *Informe técnico vacina contra rotavírus*. São Paulo: Secretaria Estadual da Saúde, 2006.

H) Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Manual de normas de vacinação*. Brasília, 2001.

I) Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Manual de procedimentos para vacinação*. Brasília, 2001.

Sala de vacinas do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS (CRT DST/AIDS) – Dados até 30/6/2006

A sala de vacinas, que atende aos usuários e funcionários do CRT DST/AIDS, registrou um total de 13.955 indivíduos que iniciaram algum esquema vacinal no período de 1999 a abril de 2006. A maioria dos encaminhamentos foi realizada pelo Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), representados por 47,5% dos indivíduos, 21,9% procederam do Ambulatório de HIV/AIDS e 18% do Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Outros atendimentos

foram de funcionários, profissionais que sofreram acidentes com material biológico, entre outros (Tabela 1).

Entre os imunobiológicos administrados, a vacina contra hepatite B correspondeu a 44,7% do total nesse período, com 11.631 doses aplicadas, seguida da vacina anti-influenza com um total de 24,8%, tendo sido aplicadas 6.414 doses e 16,2% foi representado pela vacina dupla adulto com um total de 4.214 doses aplicadas no mesmo período (Tabela 2).

Com base nas análises dos boletins de anos anteriores do Serviço, tem-se observado que a cobertura vacinal, principalmente contra hepatite B, tem permanecido aquém do esperado de usuários dos diversos ambulatórios do CRT (HIV/AIDS, CTA e DST). Portanto, é imprescindível que o trabalho educativo de divulgação quanto à importância das vacinas e do calendário vacinal, e as normas do PNI para os profissionais de saúde e usuários, seja intensificado.

Tabela 1 – Total de usuários que iniciaram a vacinação na sala de vacinas, segundo procedência e ano. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS, 1999 a 2006*

PROCEDÊNCIA	ANO																	
	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
CTA-CRT	401	72,5	1.446	46,0	1.014	43,9	1.000	45,9	965	45,6	905	52,0	487	40,0	347	49,6	6634	47,5
Ambulatório HIV/CRT	37	6,7	767	24,4	519	22,5	452	20,7	481	22,7	296	17,0	357	29,3	150	21,4	3062	21,9
Ambulatório DST-CRT	16	2,9	455	14,5	524	22,7	424	19,4	429	20,3	310	17,8	209	17,2	124	17,7	2509	18,0
Funcionário CRT	4	0,7	134	4,3	65	2,8	166	7,6	88	4,16	72	4,14	48	3,9	11	1,6	585	4,2
Acidente mat. biológico – Externo	4	0,7	68	2,2	55	2,4	64	2,9	47	2,2	39	2,2	28	2,3	13	1,9	319	2,3
Projetos	46	8,3	62	2,0	17	0,7	-	-	61	2,9	62	3,6	18	1,5	1	0,1	267	1,9
Violência sexual	1	0,2	129	4,1	54	2,3	1	0,05	5	0,2	2	0,1	10	0,8	1	0,1	207	1,5
Ambulatório HIV – Externo	1	0,2	12	0,4	15	0,6	37	1,7	16	0,8	30	1,7	51	4,2	37	5,3	201	1,4
Funcionário Externo	4	0,7	13	0,4	6	0,3	11	0,5	17	0,8	11	0,6	6	0,5	6	0,9	75	0,5
Sem nº matrícula / não identificado	38	6,9	44	1,4	21	0,9	25	1,1	7	0,3	11	0,6	3	0,2	7	1,0	51	0,4
Outros	1	0,2	12	0,4	16	0,7	-	-	-	-	1	0,1	-	-	-	-	30	0,2
Acidente mat. biológico CRT	-	-	3	0,1	4	0,2	1	0,05	1	0,05	1	0,1	1	0,1	1	0,1	13	0,1
Portador de hepatite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,3	2	0,01
Total	553	100,0	3.145	100,0	2.310	100,0	2.181	100,0	2.117	100,0	1.740	100,0	1.218	100,0	700	100,0	13.955	100,0

Fonte: Divisão de Vigilância Epidemiológica – CRT-DST/AIDS

*Dados sujeitos a revisão em 30/4/2006.

Tabela 2: Total de vacinas aplicadas, segundo imunobiológico e ano. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS, 1999 a 2006*

IMUNOBIOLÓGICO	ANO																	
	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Anti-hepatite B	542	67,6	2.693	44,2	1.986	52,9	1.842	49,5	1.804	46,7	1.506	39,2	940	32,7	318	29,7	11.631	44,7
Anti-influenza	27	3,4	703	11,6	533	14,2	879	23,6	1.035	26,8	1.524	39,6	1.252	43,6	488	45,6	6.441	24,8
Dupla adulto	186	23,2	1.671	27,5	645	17,2	563	15,1	508	13,2	348	9,1	221	7,7	72	6,7	4.214	16,2
Anti-pneumococo (23)	22	2,7	610	10,0	342	9,1	252	6,8	240	6,2	201	5,2	237	8,2	56	5,2	1.960	7,5
Anti-hepatite A	-	-	-	-	-	-	-	-	95	2,5	187	4,9	117	4,1	43	4,0	442	1,7
Anti-hemófilos (Hib)	6	0,7	61	1,0	50	1,3	43	1,2	46	1,2	10	0,3	21	0,7	8	0,7	245	0,9
Tetravalente	5	0,6	60	1,0	48	1,3	41	1,1	45	1,2	10	0,3	13	0,5	10	0,9	232	0,9
Imunoglob. anti-hepatite B	-	-	104	1,7	48	1,3	8	0,2	10	0,3	4	0,1	38	1,3	4	0,4	216	0,8
Tríplice viral	5	0,6	54	0,9	28	0,7	27	0,7	19	0,5	8	0,2	16	0,6	3	0,3	160	0,6
BCG	2	0,2	30	0,5	14	0,4	35	0,9	21	0,5	6	0,2	4	0,1	1	0,1	113	0,4
SALK	2	0,2	16	0,3	19	0,5	13	0,3	17	0,4	15	0,4	8	0,3	7	0,7	97	0,4
DPT	2	0,2	18	0,3	13	0,3	16	0,4	14	0,4	3	0,1	2	0,1	1	0,1	69	0,3
Dupla viral	1	0,1	52	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	53	5,0	106	0,4
Anti-varicela	-	-	-	-	24	0,6	-	-	3	0,1	14	0,4	1	0,0	1	0,1	43	0,2
Anti-sarampo	2	0,2	14	0,2	4	0,1	2	0,1	2	0,1	-	-	-	-	-	-	24	0,1
Anti-pneumococo (7)	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,1	8	0,2	4	0,1	2	0,2	16	0,1
Anti-rotavírus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,3	3	0,0
Total	802	100,0	6.086	100,0	3.754	100,0	3.721	100,0	3.861	100,0	3.844	100,0	2.874	100,0	1.070	100,0	26.012	100,0

Fonte: Divisão de Vigilância Epidemiológica – CRT-DST/AIDS

* Dados sujeitos a revisão em 30/4/2006.

VACINA POR VIA RESPIRATÓRIA

EFE — 12/2/2008

Cientistas obtêm modelo de vacina para AIDS administrado por via respiratória.

Um consórcio internacional deu novos passos no desenvolvimento de uma vacina preventiva contra o vírus da AIDS ao obter um modelo que poderia ser administrado mediante aerossóis e por via respiratória.

O trabalho, publicado hoje pela revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), revela que o novo teste, realizado em macacos e em humanos em fase clínica inicial com resultados positivos, usa antígenos modificados de HIV (Vírus de Imunodeficiência Humana), uma substância que dá lugar à formação de anticorpos.

Segundo o Conselho Superior de Pesquisas Científicas da Espanha (CSIC), os antígenos são usados para ativar no organismo uma resposta ao vírus.

Em um teste com macacos, os cientistas conseguiram uma forte resposta celular para ativar os linfócitos CD4+ e CD8+, essenciais na defesa do organismo.

Os resultados do segundo teste, do qual participaram 40 pessoas saudáveis, revelaram que 90% dos vacinados tiveram uma resposta imune de células CD4+ e CD8+ em face dos antígenos do HIV, uma reação que se manteve pelo menos por 72 semanas.

Nesta pesquisa, os cientistas afirmam ainda que conseguiram demonstrar em macacos que a vacina é “segura”.

A administração da vacina por via respiratória facilitaria seu uso em programas de países em vias de desenvolvimento e representaria uma economia do material sanitário necessário.

RESULTADOS DE ENSAIOS APRESENTADOS NA CROI

Traduzido e adaptado do IAVI REPORT 12(1).

Foram apresentados resultados de dois ensaios recentes de esquema primário-mais-reforço durante a XV Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), que aconteceu em Boston de 3 a 6 de fevereiro. O primeiro ensaio, realizado pela Rede de Ensaios de Vacinas para HIV dos EUA (HVTN) em vários centros dos EUA, testou duas candidatas desenvolvidas no Centro de Vacinas Emory, licenciadas para a biotecnológica GeoVax. O esquema consistiu de uma candidata de DNA e uma candidata baseada no vetor MVA (vetor da varíola bovina Ankara). As duas expressavam as proteínas **gag**, **pol** e **env** do HIV.

Este ensaio, chamado HVTN 065, avaliou a segurança e imunogenicidade de duas doses das candidatas – dez voluntários receberam duas injeções de uma baixa dose das candidatas (0,3 mg DNA seguidos de uma dose de 10.000.000 de partículas virais da candidata baseada no vetor MVA). Outros 30 voluntários receberam duas injeções das candidatas em uma dose alta (3 mg DNA seguidos de uma dose de 100.000.000 de partículas virais da candidata baseada no vetor MVA). As respostas imunitárias foram medidas duas semanas depois de cada reforço usando o exame ELISPOT para medir a secreção de interferon (IFN)- γ e interleucina (IL)-2 pelas células CD4+ e CD8+.

Após a segunda dose de MVA na dose menor, 87% dos participantes foram considerados respondedores baseados em suas respostas de células CD4+ a quaisquer dos imunôgenos do HIV incluídos nas candidatas. Após a segunda dose de MVA na dose maior, 77% dos participantes mostraram

respostas de células CD4+ a quaisquer dos imunôgenos do HIV. Ao todo as respostas de células T CD8+ foram muito menores. Na dose maior, 42% dos participantes foram considerados respondedores, comparados com 33% no grupo de dose menor. Harriet Robinson, que irá para a GeoVax, apresentou os dados de imunogenicidade na CROI, dizendo que as candidatas mostraram “excelentes perfis de produção de citocinas”.

As respostas específicas ao **gag** do HIV foram reforçadas pela segunda administração do MVA, e Robinson disse que isso era promissor desde que as respostas imunitárias ao **gag** do HIV se correlacionem com o controle do HIV em pessoas infectadas. Bruce Walker, do Hospital Geral de Massachusetts, que estava na platéia, apontou, com base em seu trabalho, que é a amplitude das respostas específicas para o **gag** que parece importante no controle da infecção pelo HIV. Robinson disse que os dados da amplitude deste ensaio ainda não estavam disponíveis.

A partir desses resultados, o esquema com a dose maior será testado na segunda parte do ensaio, em dois grupos de 30 voluntários. Um grupo receberá uma única injeção da candidata de DNA e dois reforços de MVA, e o outro receberá três doses da candidata de MVA.

Dados de imunogenicidade do ensaio de Fase I/II em Mbeya, Tanzânia, das candidatas de DNA e baseada no adenovírus sorotipo 5 (Ad5) desenvolvidas pelo Centro de Pesquisa em Vacinas (VRC), do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID), também foram apresentados na CROI. O ensaio, conduzido pelo Programa de Pesquisa Militar em HIV dos EUA (USMHRP), foi um de uma série de estudos de Fase I e II com as candidatas do VRC em preparação para o PAVE 100 (ver neste *Boletim*).

A candidata codifica genes **gag**, **pol** e **nef** do subtipo B do HIV e **env** dos subtipos A, B e C. A candidata baseada no Ad5 codifica os mesmos genes exceto pelo **nef**. Neste ensaio, 60 voluntários receberam três injeções da candidata de DNA seguidas de uma única imunização com a candidata de Ad5, ou placebo. As respostas imunitárias em 40 dos voluntários foram medidas usando os exames IFN- γ ELISPOT. A maior parte das respostas imunitárias foi dirigida ao **env**, mas os pesquisadores não puderam medir as respostas específicas ao **gag**. A análise será completada depois. A maioria dos participantes no ensaio tinha altos níveis de anticorpos para o Ad5. Porém, todos os indivíduos estabeleceram algum nível de respostas imunitárias específicas para o HIV, depois de receber a candidata com Ad5, indicando que a imunidade preexistente ao vetor devida à exposição ao adenovírus naturalmente circulante não mitigou por completo o efeito do reforço com Ad5.

Vacina terapêutica

Robert Schooley, da Universidade da Califórnia em San Diego, apresentou dados de um ensaio terapêutico de um protótipo da vacina da Merck baseada em Ad5 que codificava só o **gag** do HIV. Dada a publicidade que recebeu o fracasso de um grande ensaio da vacina preventiva que codificava os genes **gag**, **pol** e **nef** do HIV, a exposição de Schooley ofereceu um motivo de readequação dos pensamentos.

O ensaio de vacina terapêutica recrutou 114 pessoas com HIV em terapia anti-retroviral, com contagens de CD4+ superiores a 500 e cargas virais menores do que 500 cópias/ml por pelo menos os dois anos anteriores, e inferiores a 50 cópias/ml no início do estudo. Os indivíduos com altos

níveis de anticorpos anti-Ad5 (mais de 1:200) foram excluídos. Os participantes receberam três doses da candidata ou placebo. Três meses após a imunização final, a terapia anti-retroviral foi interrompida por 16 semanas. Durante esse período, a terapia foi reiniciada se alguns umbrais de segurança fossem quebrados ou a pedido do participante. Os desfechos primários do ensaio eram a área sob a curva (AUC) das medidas de carga viral durante as 16 semanas da interrupção do tratamento – AUC é um método para calcular a quanto vírus ficou exposto um indivíduo durante um tempo – e o ponto de estabilização da carga viral (a média da carga viral nas semanas 12 e 16 depois da interrupção).

Relatando os resultados, Schooley informou que foi observada uma pequena redução na AUC da carga viral nos vacinados comparada com a AUC dos que receberam placebo; mas estatisticamente este resultado representou apenas uma tendência forte. As respostas específicas de células CD4+ e CD8+ pareceram ser estimuladas pela vacinação e, de forma interessante, houve uma correlação inversa estatisticamente significativa entre a magnitude da resposta de CD4+ específica para o HIV (medidas pelo exame IFN- γ ELISPOT) antes da interrupção e o ponto de estabilização da carga viral pós-interrupção. Não houve correlação com a resposta específica para células CD8+. Schooley concluiu que os dados apóiam a busca do estímulo ao controle de carga viral imunologicamente, mas pensa que não há um imunôgeno disponível para melhorar esses resultados. O imunologista Mike Lederman, vice-chefe do protocolo do estudo, declarou: “Com somente um antígeno derivado de uma única seqüência do HIV, fiquei encorajado a ver pelo menos algum sinal positivo”.

INVESTIGADORES UNEM FORÇAS PARA VACINA CONTRA A AIDS

News and Observer por Sarah Avery. Raleigh, NC, 16/4/2008. Através de AIDS Portugal.

Na terça-feira, os cientistas anunciaram uma nova colaboração global entre a Iniciativa Internacional da Vacina da AIDS (IAVI) e o Centro Imunológico de Vacinas para o HIV/AIDS (CHAVI) na Universidade Duke. O movimento é visto como um estímulo ao desenvolvimento de um campo cheio de frustração.

“Resolver o enigma da vacina contra o HIV é um desafio científico que só pode ser resolvido por meio da investigação fundamental e aplicada, colaboração e transparência”, declarou o Dr. Barton Haynes, diretor do CHAVI e professor de medicina no Centro Clínico da Universidade Duke. “O trabalho que será feito pelo IAVI, CHAVI e seus colaboradores vai rapidamente melhorar nossa compreensão acerca do HIV e ajudar a estabelecer as bases para novas abordagens da vacina.”

As principais funções da nova parceria estudarão:

- A seqüência genética do vírus.
- Fatores genéticos que controlam a infecção.
- Por que algumas pessoas com HIV não ficam doentes.
- Formas padronizadas de coleta de amostras de tecido corporal.

A IAVI foi criada em 1996 e é financiada por doativos de países, corporações, grupos de ajuda e indivíduos. O CHAVI foi fundado em 2005 pelo Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA. Com o objetivo de concentrar os investigadores em uma única organização, os membros do CHAVI incluem 70 investigadores em 37 instituições.

A BUSCA DE UMA VACINA ANTI-HIV

Folha de S. Paulo
11/5/2008

Indomável é o melhor adjetivo para qualificar o vírus HIV. Após 25 anos da publicação, na revista *Science*, do primeiro isolamento desse parasita, a comunidade científica só acumula frustrações. Nenhuma barreira bioquímica desenvolvida até agora conseguiu conter a infecção. O desenvolvimento da tão almejada vacina ainda é apenas um sonho distante.

“A comunidade científica está deprimida, porque nós não vemos esperança de sucesso”, declarou em fevereiro o biólogo americano David Baltimore, que ganhou o Nobel por ter descoberto o mecanismo de replicação de vírus como o HIV.

“Penso que o maior erro que cometemos até agora foi colocar muito foco nos testes em larga escala de vacinas e não dar atenção suficiente para a pesquisa básica. Nós precisamos aprender com isso”, afirma à *Folha* Dennis Burton, do Instituto de Pesquisa Scripps, na Califórnia (EUA).

O pesquisador assina um dos artigos do especial de 25 anos da descoberta do HIV, publicado na última sexta-feira (9) pela mesma *Science*.

O retrocesso científico do fim do ano passado é exemplar. O teste mais avançado de uma vacina contra a AIDS, criada pela farmacêutica Merck, foi suspenso após 82 voluntários (49 vacinados e 33 do grupo de controle) terem sido contaminados pelo vírus.

“O número foi pequeno e não foi a vacina que causou a contaminação, o que seria inaceitável”, diz Esper Kallás, infectologista, professor da Unifesp e coordenador dos testes com a vacina no Brasil. No mundo,

3.000 pessoas receberam doses do medicamento.

“A defesa imunológica que a vacina conferiu aos participantes não foi suficiente. O vírus continuou passando [pelas defesas do corpo]”, afirma.

Apesar de desde o começo das pesquisas, há 25 anos, o HIV ser qualificado como versátil, o desafio a cada novo estudo é maior. O vírus não pára de surpreender por causa de sua alta velocidade em desenvolver novas formas genéticas.

“O HIV consegue driblar o sistema imunológico com mais habilidade do que nós imaginávamos”, diz Kallás, que concorda com a necessidade da volta rápida para a pesquisa básica. “Apesar de o vírus ser o mais estudado do mundo, temos de aprender mais sobre o comportamento dele”, diz.

Toda a comunidade científica concorda com a volta para a bancada. E, mesmo depois dos últimos insucessos, em continuar na busca pela vacina. A urgência é grande. Números da OMS (Organização Mundial da Saúde) mostram que a cada dia mais de 6.800 pessoas são contaminadas. E 5.750 morrem.

Como os resultados do fim de 2007 que levaram o projeto da vacina a dar errado ainda não estão prontos, afirma o infectologista da Unifesp, a lista de perguntas que precisam ser respondidas é enorme.

“Nós colocamos pequenos fragmentos do HIV na vacina que foi aplicada. Será que precisava ser mais? Será que foi a quantidade de vacina em cada uma das doses? Será que temos de fazer combinações de vacinas? Ou mudar a forma de apresentar os fragmentos do vírus para o organismo?”

Para John Moore, outro pesquisador que participou do especial da *Science*, a questão do desco-

nhecimento sobre como fazer uma vacina é a que tem mais peso no momento.

“Efetivamente, nós não sabemos como fazer uma vacina que seja realmente eficiente”, diz o pesquisador da Universidade Cornell (EUA).

Circuncisão e gel

O fracasso de uma vacina não é o fim do mundo, segundo os cientistas ouvidos pela *Folha*. Pelo menos há uma base de onde é possível continuar.

“Não podemos abandonar a vacina. Ela tem de continuar a ser um sonho”, afirma Kallás. “Não podemos dar uma declaração de derrota e voltar as costas para aquilo que pode ser a maior esperança para combater a epidemia. Hoje são 33 milhões de pessoas contaminadas. Daqui a 20 anos, talvez sejam 150 milhões.”

Segundo Kallás, existem poucas opções que possam ser aplicadas como políticas de saúde pública, apesar de a circuncisão, por exemplo, já ter se mostrado eficaz em barrar a transmissão e vários géis vaginais estarem em teste hoje com o mesmo fim. “A circuncisão e o uso de géis têm problemas. Temos de partir do princípio de que a maioria das pessoas gosta de fazer sexo e o vírus se transmite por via sexual.”

Mesmo com pelo menos 20 projetos em curso hoje no mundo para o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS, é difícil encontrar um otimismo rasgado entre os atores da comunidade científica.

O pesquisador da Escola Médica de Harvard, Bruce Walker, é um dos que fogem um pouco dessa regra. “Certas pessoas estão infectadas com o HIV há 30 anos e não estão doentes. Estou otimista que poderemos usar esse dado para criar uma vacina efetiva”, diz. “Mas isso, como foi visto nos últimos 25 anos, não será fácil.”

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

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

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

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

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

Linfócito T CD8+: célula imunitária que carrega o “conjunto de diferenciação 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 microorganismo. Mediante este mecanismo, o organismo elimina os corpos estranhos a ele.

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

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

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

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

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

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

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

Reforço: vacina ou vacinas aplicada subsequente 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 onde o DNA é transformado em RNA, de onde o “retro” do prefixo.

SF: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Julho de 2008**

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

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

Coordenador do projeto/Editor

Jorge A. Beloqui

Colaborador

João Gonçalves Abrantes Filho

Jornalista responsável

Alessandra Nilo - 1876

Copidesque

Carol de Araujo

Conselho Editorial

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

Diretoria do GIV

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

Arte

Carlos José Takachi

Impressão e acabamento

Agil Gráfica

Tiragem

8.000 exemplares

Financiamento

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

Apoio

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

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

GIV, Grupo Pela VIDA/VRJ, GTP+, RNP/POA e Solidariedade/MG..

GIV - Grupo de Incentivo à Vida

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

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

Phone-fax number: (5511) 5084-0255
Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145
(04017-000) São Paulo – SP
Brazil
www.giv.org.br

