

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 22

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



MUNDO

Ensaio da Tailândia
Páginas 12 a 23

BRASIL

Vacina Terapêutica contra a Aids
Página 7

PREVENÇÃO

Testar e Tratar
Páginas 34 a 37

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

Para entender as vacinas anti-HIV 2

Brasil

Estudo de SP precisa de mais verbas 4

Vacina terapêutica contra a Aids - Resultados de estudo genético 7

O vírus HIV

Genoma completo do vírus da Aids é decodificado 8

Os símios e a Aids..... 9

Pesquisadores descobrem dois novos e poderosos anticorpos para o HIV 11

Ensaio da Tailândia

Introdução aos resultados do ensaio de vacinas RV144 desenvolvido na Tailândia 12

Vacinação com ALVAC e AIDSVAX para prevenção da infecção pelo HIV-1 na Tailândia 14

Resultados de Ensaio de Vacinas – Uma abertura para futuras pesquisas 16

Ensaio de vacina é o “primeiro passo” para um novo caminho na pesquisa, diz responsável de saúde norte-americano 18

Vacina HIV - um bem público para corrigir um erro global 22

Outras estratégias de prevenção

Circuncisão e risco de infecção pelo HIV em homossexuais australianos 24

Milhares de homens fazem circuncisão; na África do Sul 28

Preparação para a divulgação e avaliação dos resultados dos ensaios de prevenção baseada em antirretrovirais 29

O acesso aos antirretrovirais emtricitabina e à combinação tenofovir mais emtricitabina no Brasil..... 32

“Testar e Tratar” para eliminar a infecção pelo HIV 34

Vacinas

Ensaio de Fase II é iniciado nos EUA 38

Carta aos voluntários do estudo STEP 39

Ensaio Phambili de vacina para HIV mostra benefício em mulheres 40

No ensaio STEP o vínculo do adenovírus com a infecção pelo HIV parece diminuir com o tempo 41

Vacinas para H1N1 42

Glossário

Dicionário Prático 43

Os resultados do estudo de eficácia desenvolvido na Tailândia de uma vacina combinada foram divulgados em setembro-outubro deste ano. Modestos porém positivos. Leia os artigos dedicados a esta análise, iniciando pelo chamado "Introdução aos Resultados do Estudo Tailandês".

Acrescentamos alguns resultados de estudos de circuncisão masculina e oferecemos uma tabela com os estudos de Profilaxia Pré Exposição em andamento. Também damos informações sobre a estratégia "Testar e Tratar", que propõe a realização de esforços maciços de testagem para detecção e tratamento precoces do HIV. Isto poderia levar à diminuição da carga viral de HIV circulante no mundo e, segundo modelos matemáticos, a erradicação do HIV em 40 anos.

Todas estas possibilidades abrem novas perspectivas no campo da prevenção. Estudos desenvolvidos pelo Ministério da Saúde (PCAP 2008) mostram que mais de 90% dos brasileiros sabem das formas de transmissão do HIV e como se prevenir, mas menos de 50% usa camisinha de modo consistente. Uma prevenção baseada na estratégia de redução de riscos, e centrada no indivíduo deve oferecer diferentes possibilidades de escolha, enfatizando as diferenças dos riscos de infecção associadas a cada uma delas. O Brasil oferece esta informação aos seus cidadãos, para que tomem decisões informadas?

A entrada de novos ensaios de vacina em Fase II e mais análises sobre os estudos STEP e Phambili, suspensos prematuramente em 2007, também constam de nossa seleção.

Há ainda informações sobre as vacinas para a gripe A e sobre vacinas terapêuticas para o HIV no Brasil.

Boa leitura! ■

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

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

COMO SE TESTA UMA VACINA?

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

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

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

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

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

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

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

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

COMO CALCULAR A EFICÁCIA

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

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

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

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.

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

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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

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

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

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

OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

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

ESTUDO DE SP PRECISA DE MAIS VERBAS

Pesquisa iniciada em 2002 espera verba para teste com macacos

Agênciaaids.com.br 20/09/2009 - 17h30

Segundo matéria publicada do site G1, pesquisadores da Universidade de São Paulo estão à espera de verba para continuar o estudo de uma vacina contra a aids. O próximo passo será testar em macacos. De aproximadamente 200 conceitos de imunizantes anti-HIV, o desenho da HIVBr18 é o único que mira “regiões conservadas” do vírus – trechos que não passam por mutações.

Vacina contra Aids de grupo da USP é a primeira a mirar ‘trechos fixos’ do HIV

“Nenhum conceito de vacina contra a Aids usa as premissas que estamos usando. Ela merece chegar a ensaio clínico”

Cientistas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) estão desenvolvendo uma vacina contra o HIV, o vírus da Aids, baseados em um plano só testado no Brasil. De aproximadamente 200 conceitos de imunizantes anti-HIV imaginados ao longo de 25 anos de luta contra



Edécio Cunha Neto

a doença, o desenho da HIVBr18 é o único que mira “regiões conservadas” do vírus – trechos que não passam por mutações. Com a identificação desses alvos fixos, o imunizante brasileiro pode chegar a ser mais eficaz do que os quase 30 que passam atualmente pelo crivo dos ensaios clínicos.

O problema, como sempre, é dinheiro para seguir o ritual obrigatório de checagens. Iniciado em 2002, o projeto consumiu R\$ 1,2 milhão e agora precisa de US\$ 600 mil só para fazer um tira-teima com macacos rhesus na Universidade de Wisconsin – não há centros de estudos em primatas no Brasil capacitados para assumir essa etapa. O degrau é pré-requisito para a necessária – e custosa – sequência de ensaios clínicos, os testes humanos propriamente ditos. São três fases,

divididas basicamente pelo número de voluntários participantes. Para que se tenha uma idéia, são necessários US\$ 50 milhões a US\$ 150 milhões para tocar uma Fase 3.

“Nenhum conceito de vacina contra a Aids usa as premissas que estamos usando. Ela merece chegar a ensaio clínico”, disse ao G1 o especialista Edécio Cunha-Neto, chefe do Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia da USP e da equipe que desenvolve a nova vacina. “Além disso, nós temos a propriedade intelectual da vacina, pois, até o momento, o desenvolvimento foi totalmente realizado em nosso País.” A patente da HIVBr18 foi depositada no Brasil em setembro de 2005, e nos Estados Unidos e na União Europeia em 2007. Etapas do estudo foram apresentadas pelos brasileiros no dia 20 de outubro e no dia 21 em Paris, no Congresso Aids Vaccines 2009.

O desenho da HIVBr18 é o único que mira “regiões conservadas” do vírus - trechos que não passam por mutações.



Vírus transformista

O trunfo do HIV é que o vírus é um fujão profissional, um vilão transformista. E ninguém até agora havia conseguido identificar e alvejar seu calcanhar de Aquiles. “As enzimas que replicam o vírus são falhas, então há muitas mutações”, explica Cunha Neto. “Algumas são prejudiciais para o vírus, mas outras conferem vantagens. Pelos mecanismos de seleção natural, essas últimas vão prevalecendo.”

Com isso, os cientistas acabavam se deparando com a situação inglória de gastar anos de estudo e muito dinheiro para criar um arsenal que só funciona em um alvo e, na hora H, perceber que o alvo já virou outra coisa, na qual o míssil não faz nem cócegas. Assim, as vacinas já testadas fracassaram porque foram tapeadas pelo agente causador da Aids. Funcionaram em alguns casos, mas simplesmente não foram reconhecidas em outros tantos.

As “velhas estratégias” para lidar com essa infecção obedecem a duas premissas clássicas: elas usam proteínas inteiras do HIV e se concentram em gerar linfócitos T do tipo CD8 citotóxico, o pelotão de fuzilamento de células infectadas. Os pesquisadores da USP, sob coordenação de Cunha Neto, resolveram identificar os trechos permanentes ou “fixos” do HIV por meio de um software – acharam e testaram 18 fragmentos – e embutiram artificialmente em uma “vacina de DNA”.

“Partimos da consideração de que talvez não fosse o ideal simplesmente usar algo pronto da natureza

As vacinas já testadas fracassaram porque foram tapeadas pelo agente causador da Aids. Funcionaram em alguns casos, mas simplesmente não foram reconhecidas em outros tantos.

(as proteínas inteiras), porque elas estão sempre prontas para escape - como ocorre na própria infecção pelo HIV”, explica o imunologista. “Um algoritmo identificou, a partir de uma base de dados, regiões conservadas que se ligam à maioria dos tipos de HLA de classe 2 (os antígenos leucocitários humanos, moléculas capazes de estimular uma resposta imunitária que variam de pessoa para pessoa). Fabricamos esses segmentos protéicos e confirmamos com testes bioquímicos. Foram fabricados 18 peptídeos que, no conjunto, pegavam todos os HLA mais comuns na população.”

Testada com 30 pacientes soropositivos, 91% reconheceram as iscas. O objetivo buscado aqui foi, teoricamente, melhorar a cobertura vacinal em populações geneticamente heterogêneas, ou seja, fazer com que mais pessoas desenvolvessem respostas imunitárias contra o HIV após receber a vacina.

“Não adianta muito ativar o CD8 e só, porque ele é inapelavelmente dependente do CD4 para ser gerado e subsistir com capacidade destruidora.”

Linfócito T CD4

Além disso, a equipe decidiu investir em outro linfócito T, o do tipo CD4. “Não adianta muito ativar o CD8 e só, porque ele é inapelavelmente dependente do CD4 para ser gerado e subsistir com capacidade destruidora. Sem o CD4, o CD8 tem curta duração. O CD4 não era alvo nos conceitos tradicionais de vacina”, diz Cunha Neto.

Com a incorporação da pesquisadora Daniela Rosa, a pesquisa ganhou novo impulso. Foi então que as 18 sequências foram colocadas em um plasmídeo, um anel de DNA, criando uma “proteína estranha”, quimérica. Na verificação de magnitude após a injeção, os testes indicaram uma alta proliferação e produção de citocinas. Elas são as proteínas que funcionam como mensageiros para ajudar na regulação de uma resposta imunitária. Já na checagem de amplitude em camundongos transgênicos para HLA humanos e portanto parcialmente “humanizados”, 16 das 18 sequências foram reconhecidas.

Os oito anos da jornada para viabilizar a HIVBr demandaram financiamento da Fapesp, do Programa Nacional DST/Aids do Ministério da Saúde, do CNPq através do INCT-Instituto de Investigação em Imunologia, e do Centro Internacional de Engenharia Genética e Biotecnologia (Itália). Além dos 8 pesquisadores do núcleo, outros 7 profissionais atuaram como colaboradores em diferentes estágios do trabalho, como, por exemplo, no desenvolvimento do software para isolar as sequências fixas do HIV.

Fonte: G1

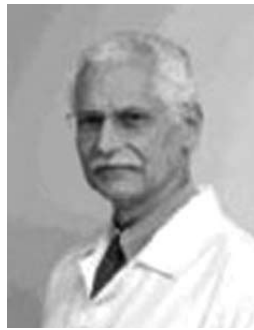
VACINA ANTI-HIV: BRASIL É CAPAZ, MAS FALTAM INVESTIMENTOS, DIZEM PESQUISADORES BRASILEIROS EM PARIS

21/10/2009 - 15h45

“O Brasil tem todas as condições de trabalhar do ponto de vista técnico, mas precisamos trazer mais pesquisadores para a área e, sobretudo, ter mais recursos”, explica o pesquisador Alberto Duarte, que é também presidente do Comitê Técnico Assessor de Vacinas Anti-HIV. Atualmente, o país faz um mapeamento da capacidade nacional e identifica as lacunas do setor. A idéia é conectar grupos já formados para ter mais linhas de desenvolvimento.

Uma das pesquisas em andamento no país é realizada na Universidade Federal de Pernambuco. O estudo multicêntrico tem por finalidade estudar a capacidade imunológica e retardar o início do tratamento com antirretrovirais. Para que a pesquisa avance, ela precisa de novos investimentos.

A representante do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, Cristina Possas, explica que o governo é responsável por 95% do financiamento das pesquisas e concorda que é preciso oferecer ainda mais. “A África do Sul utilizou US\$ 200 milhões em pesquisa de vacinas, nos últimos dez anos, enquanto nós investimos somente US\$ 3 milhões no mesmo período”, conta Possas.



Alberto José da Silva Duarte

A esperança do professor Alberto Duarte é que novos investimentos surjam com o programa de apoio à inovação para o desenvolvimento e avaliação de vacinas contra o HIV, lançado no ano passado. “É preciso um envolvimento maior de agências estatais e privadas, do setor farmacêutico e de outros organismos”.

Ele explica que a nona edição da Conferência de Vacinas veio num momento em que o mundo tinha uma posição sobre vacinas contra o HIV bastante pessimista. “Nesse sentido, os resultados de ensaio da Tailândia, ainda que tímidos, abriram perspectivas importantes que atraem investimentos da indústria farmacêutica e dão um novo estímulo à pesquisa. Além disso, espera-se que a Conferência defina os rumos a serem assumidos mundialmente nessa área”.



Jean-François Delfraissy

Tendências

Neste ano, a Conferência destacou pesquisas que buscam mais informações quanto à resposta do corpo humano à vacina, procurando por novos parâmetros para os estudos e criando uma base para acompanhamento clínico. “Aprendemos muito sobre o próprio vírus, sua replicação e sua interação com o sistema imunológico graças a uma aproximação multidisciplinar e à dedicação total de todos os atores, nacional e internacionalmente”, diz o presidente do congresso e diretor da agência francesa de pesquisa (ANRS), Jean-François Delfraissy.

“Mas é preciso reforçar o engajamento político, principalmente na Europa”, reconhece.



Françoise Barré-Sinoussi

A pesquisadora francesa do Instituto Pasteur e prêmio Nobel de Medicina 2008, Françoise Barré-Sinoussi, concorda e reforça a necessidade de concentrar as pesquisas nos mecanismos de proteção imunológicos a fim de desenvolver uma vacina eficaz. “Para obtermos uma nova vacina, é essencial integrarmos diferentes áreas de pesquisa”. ■

De Paris, Nara Anchises
Especial para a Agência de Notícias da Aids

VACINA TERAPÊUTICA CONTRA A AIDS – RESULTADOS DE ESTUDO GENÉTICO

*O Globo, 29/09/2009
Leticia Lins*

Pesquisadores da Universidade Federal de Pernambuco anunciaram a identificação de dois genes responsáveis pela produção de uma proteína responsável pela eficiência de uma vacina terapêutica desenvolvida por cientistas brasileiros para o tratamento da AIDS. Num teste inicial a vacina conseguiu reduzir em até 80% a carga viral de pacientes com HIV. De qualquer modo este ensaio não podia medir a eficácia do produto.

A substância vem sendo pesquisada desde 2001 e deve ser aplicada em pacientes já infectados mas que ainda não desenvolveram os sintomas da AIDS. Divulgada ontem em Recife, a descoberta será apresentada em outubro em Paris, durante o Congresso Mundial de Vacinas Contra AIDS. O estudo é inédito porque é a primeira vez que se investiga a relação da carga genética dos pacientes soropositivos com a uma imunovacina contra o HIV.

*Em oito [pacientes],
a concentração
do vírus HIV
caiu a percentuais
que chegaram
a até 50%*



A pesquisa foi feita com 18 pacientes que se submeteram à aplicação da substância. Deles, dez não apresentaram bons resultados.

Mas, em oito, a concentração do vírus HIV caiu a percentuais que chegaram a até 80%. Intrigados, os pesquisadores se debruçaram nos 165 genes de cada infectado. E localizaram dois que produzem uma proteína que otimiza a vacina.

CÉLULAS 'APRENDEM' A ATACAR O VÍRUS HIV

A substância foi desenvolvida pelos pesquisadores Luiz Cláudio Arraes, Wylla Tatiana Ferreira, Jean Marie Andrieu e Wi Lu, no Laboratório Keizo Azami (da Universidade Federal de Pernambuco) e na Universidade Paris V. A primeira etapa do estudo já foi publicada em 2004 na revista


Nature Medicine. Os primeiros resultados indicaram que a substância não se revelou tóxica.

Ela foi obtida a partir de material colhido nos próprios pacientes: células dendríticas jovens e o HIV. Em laboratório, elas são amadurecidas e depois reintroduzidas nos doentes com o vírus inativo. Uma vez no organismo, essas células "aprendem" a identificar o vírus e a atacá-lo. Com isso, a concentração do HIV é reduzida e se evita que o paciente desenvolva a doença e precise tomar os remédios anti-AIDS, com efeitos colaterais.

As chamadas vacinas terapêuticas (na verdade um tratamento) são diferentes daquelas tradicionais, chamadas de preventivas. Estas previnem uma determinada infecção, enquanto que as terapêuticas agem no corpo de pessoas já infectadas. ■

GENOMA COMPLETO DO VÍRUS DA AIDS É DECODIFICADO

Jornal do Brasil, 07/08/2009

 caderno Vida destacou pesquisa realizada na Universidade da Carolina do Norte sobre o genoma do vírus da Aids

PESQUISA

Pesquisadores norte-americanos decodificaram a estrutura do genoma completo do vírus da Aids, o que poderá acelerar a pesquisa para o desenvolvimento de novos tratamentos.

“Começamos a compreender as estratégias do genoma que permitem ao vírus escapar da detecção de seu hospedeiro humano”, explica Kevin Weeks, da Universidade da Carolina do Norte. O vírus tem sua informação genética em estruturas mais complexas que a de outros organismos.

“Uma possibilidade é mudar a sequência do RNA e ver como o vírus reage a isso”, afirma Ronald Swansstrom, co-autor do estudo.

CIENTISTAS SEQUENCIAM ESTRUTURA DE VARIANTE MAIS COMUM DO HIV
05/08/2009

Uma equipe de cientistas dos EUA conseguiu sequenciar pela primeira vez a estrutura completa do genoma

Compreender as estratégias que permitem ao vírus escapar da detecção de seu hospedeiro humano

do HIV-1, variante mais comum e agressiva do vírus da Aids, segundo publicou a revista britânica *Nature*.

De acordo com os especialistas, a decodificação desse genoma vai contribuir para esclarecer a relação entre a estrutura e o funcionamento do ácido ribonucleico (RNA).

Os cientistas das universidades da Carolina do Norte e Michigan utilizaram uma tecnologia de alta precisão.

Como esperado, comprovaram que a composição dos nucleótidos influi na produção de proteínas, mas também descobriram que eles têm efeitos que até então não eram conhecidos.

Fonte: EFE

A AÇÃO DO VÍRUS HIV NO SISTEMA IMUNOLÓGICO
03/08/2009

O jornal *O Estado de S. Paulo* publicou matéria sobre a atuação do vírus HIV no sistema imunológico. O texto tem como base artigo divulgado na revista *Nature Immunology*.

'HIV ATACA CÉLULAS SEM INVADI-LAS'

Vírus usa meio de comunicação do sistema imunológico para inutilizar linfócitos que não consegue infectar

Alexandre Gonçalves

Artigo publicado na revista *Nature Immunology* mostra que o HIV, vírus causador da aids, sequestra os mecanismos de comunicação entre as células com o objetivo de confundir o sistema de defesa do organismo. A estratégia do vírus diminui as chances de uma reação natural contra a infecção.

O paciente torna-se ainda mais vulnerável à doença. “Por isso, nós chamamos (a tática viral que descobrimos) de ‘cavalo de Tróia’ do HIV contra o sistema imunológico”, diz a pesquisadora Andrea Cerutti, da Universidade Cornell, nos Estados Unidos. A analogia feita por ela se deve à forma de atuação do vírus.

As células B – responsáveis pela produção de alguns anticorpos – são atacadas sem que o vírus precise infectá-las diretamente. Isso porque o HIV injeta nelas uma proteína chamada **nef** por meio de uma estrutura de tubos microscópicos lançados por macrófagos – outro tipo de célula de defesa – infectados

pelo vírus. No trabalho, os pesquisadores registram o momento do ataque às células B.

Os microtubos deveriam fazer parte dos mecanismos de diálogo bioquímico entre as células do sistema imunológico. Por eles, passariam informações estratégicas para combater o vírus. Mas o HIV utiliza-os para disseminar a proteína **nef**. Nas células B, a substância interfere na produção de anticorpos específicos, que exercem uma importante ação antiviral.

“Nosso estudo oferece uma explicação plausível para o fato de o HIV

causar uma catástrofe imunológica mesmo sem infectar todas as células de defesa”, explica a pesquisadora.

O infectologista da Universidade de São Paulo (USP) Éspér Kallás considera os resultados do estudo uma prova da sofisticação das estratégias usadas pelo vírus para enganar as defesas do organismo.

Ele recorda que os pesquisadores também avaliaram a evolução da doença em pessoas infectadas com variantes do HIV que produzem a proteína **nef** de forma deficiente. Como esperado, o grupo apresentou um


número maior de células B saudáveis e uma resposta mais vigorosa à infecção quando comparado a pessoas com variantes “normais” do HIV.

“Em tese, poderíamos pensar em uma droga que inibisse a proteína **nef** para prejudicar a ação do vírus”, aponta Kallás.

Andrea afirma que o grupo de pesquisa responsável pelo trabalho já procura identificar substâncias capazes de interromper a formação dos microtubos. O próximo passo seria avaliar o impacto da estratégia na preservação das células B. ■

OS SÍMIOS E A AIDS

Agência Estado, 23/07/2009

 vírus SIV – que infecta macacos e é “parente” do HIV – causa uma síndrome parecida com a Aids em chimpanzés. Foi o que mostrou uma pesquisa publicada pela revista *Nature*. A descoberta contraria o consenso de que o SIV não prejudicaria seus hospedeiros naturais. Primatas africanos como o mangabeí fuligento e o macaco-verde não desenvolvem a doença quando infectados pelo vírus. O processo evolutivo trouxe resistência a estas espécies. Até agora, acreditava-se que outros símios também conviveriam bem com o SIV. O trabalho da *Nature* revela que o micro-organismo destroi as defesas naturais de chimpanzés de um modo muito semelhante ao HIV em humanos.

Os pesquisadores observaram dois bandos de chimpanzés durante nove anos – de 2000 a 2008 – no Par-



que Nacional Gombe, na Tanzânia. Descobriram que, durante o estudo, de 9% a 18% dos animais sofreram infecção por uma cepa do vírus SIV que serviu como precursor evolutivo de um dos dois tipos de HIV causadores da pandemia de Aids.

Os primatas infectados apresentaram taxas de mortalidade de 10 a 16 vezes superiores às observadas em animais saudáveis. Todos os filhotes doentes não chegaram à fase adulta. Uma fêmea morreu três anos depois

de contrair o SIV. Quando os cientistas realizaram a autópsia, comprovou-se que havia uma quantidade muito pequena de células do sistema imunológico. Amostras retiradas de outros animais mortos confirmaram o colapso das defesas naturais nos chimpanzés infectados. “Do ponto de vista evolutivo e epidemiológico, os dados podem ser vistos como o ‘elo perdido’ na história da pandemia de HIV”, afirma Daniel Douek, do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, nos EUA.

GORILAS

Em outro estudo (ver pág. 10), pesquisadores franceses identificaram uma nova forma de HIV em uma paciente da República dos Camarões: o vírus recém-descoberto está intimamente relacionado ao da imunodeficiência símia (SIV, na sigla

em inglês), encontrado em gorilas. O trabalho publicado na revista *Nature Medicine* comprova que gorilas – e não apenas chimpanzés e mangabeis fuligentos – também podem ser fontes para o surgimento de novas linhagens do HIV. Segundo os autores do trabalho, a descoberta confirma “a necessidade de um monitoramento contínuo para a emergência de novas variantes do HIV”.

Fonte: O Estado de S. Paulo

VÍRUS DE GORILA ENTRE NÓS

por Jon Cohen
ScienceNOW Daily News,
3 de agosto de 2009

A árvore da família do HIV está sendo sacudida novamente. Pela primeira vez, pesquisadores acharam o que parece uma versão para gorilas do vírus da AIDS em humanos. Eles não sabem como a mulher se infectou mas suspeitam que outros humanos carregam um vírus similar. A possibilidade de que gorilas possam transmitir o vírus a humanos salienta o perigo de comer carne de macacos ou de adotá-los como mascotes, o que ainda ocorre em algumas comunidades africanas.

Vários estudos mostram que a forma mais comum do vírus da imunodeficiência humana, o HIV-1, provavelmente evoluiu de um vírus relacionado com os chimpanzés, SIVcpz. Quando os pesquisadores informaram, há três anos, que eles tinham encontrado um SIV similar, chamado SIVgor, em gorilas do Camarões,

uma análise genética sugeriu que ele também descendia do SIVcpz. Agora, ao encontrar o SIVgor numa mulher do Camarões que mudou-se para a França há cinco anos complica a história ainda mais.

Num artigo publicado na página do *Nature Medicine* em agosto de 2009, o virologista Jean-Christophe Plantier e colegas, da Universidade de Rouen, na França, descrevem como uma mulher de 62 anos de idade que sofria febre e perda de peso procurou assistência médica logo após sua chegada a Paris. Seu teste resultou positivo para anticorpos do HIV e tinha sofrido alguma lesão nas suas células imunitárias mas não desenvolveu AIDS. Porém, o laboratório de Plantier não pode copiar o seu vírus, um passo padrão para o diagnóstico em países desenvolvidos que mede a carga viral do HIV no sangue. Ele e seus colaboradores eventualmente tiveram sucesso usando novos reagentes desenhados para sequenciar variedades inusuais do HIV. O vírus encontrado era muito próximo do SIVgor. “Fiquei muito surpreso de encontrar o SIVgor na população humana”, afirma o autor principal do artigo, François Simon, virologista do Hospital Saint-Louis, em Paris.

Plantier afirma que uma implicação chave do estudo é que gorilas “podem ser potenciais reservatórios de novos HIV-1”. A transmissão viral entre gorilas e humanos “pode estar ocorrendo mais frequentemente do que pensamos”, afirma David Robertson, um biólogo computacional da Universidade de Manchester, no Reino Unido, que realizou a análise

evolutiva do vírus. “O fato de podermos colher um deles em Paris significa que deve haver mais pessoas com este tipo de infecção.”

Muitos pesquisadores suspeitam que o grupo principal de vírus HIV-1, denominado M, descende do SIVcpz, que passou para os humanos há alguns séculos. Isto se deu provavelmente pela caça aos chimpanzés ou o convívio com eles. Mas a mulher em Paris informou que ela não tinha contato com macacos e não comia a carne deles. Afirmou aos seus médicos que teve parceiros sexuais no Camarões depois que seu marido morreu de uma doença não relacionada com a AIDS em 1984. Assim ela podia ter contraído o vírus de outra pessoa.

A pesquisadora que descobriu o SIVgor em gorilas do Camarões, a virologista Martine Peeters, da Universidade de Montpellier na França, adverte que o vírus desta pessoa pode ter vindo de um chimpanzé que infectou gorilas e humanos há muitos anos. “Temos tão poucas amostras de gorilas que realmente não podemos dizer se ele veio de um gorila ou de um chimpanzé”, afirma. Ela continua analisando as fezes de gorilas do Camarões a procura de novas variedades do SIVgor. Até hoje só foram descritas quatro variedades dele.

Apesar de que os novos dados não têm uma importância prática óbvia para o tratamento ou a prevenção, eles lembram que 25 anos depois que pesquisadores provaram que o HIV causa a AIDS, muitas questões fundamentais ainda permanecem acerca da origem e disseminação do vírus. ■

PESQUISADORES DESCOBREM DOIS NOVOS E PODEROSOS ANTICORPOS PARA O HIV

Nova York, NY, La Jolla e São Francisco, CA, Seattle, WA, 3 de setembro de 2009

Pesquisadores da IAVI, do Instituto de Pesquisa Scripps e das empresas de biotecnologia Theraclone Sciences e Monogram Biosciences descobriram dois novos e poderosos anticorpos para o HIV. O trabalho foi publicado na revista *Science* da primeira semana de setembro.

Esta nova vulnerabilidade do vírus será explorada para o desenho de novas candidatas a vacina contra o HIV. Mais ainda, o processo e a colaboração globais que levaram a esta descoberta podem produzir novos anticorpos abrindo caminhos na procura de uma vacina.

Os anticorpos para o HIV amplamente neutralizadores (bAN) são produzidos por uma minoria de pessoas infectadas pelo HIV e são diferentes de outros anticorpos para o HIV porque neutralizam uma alta percentagem de muitas variedades do HIV em circulação no mundo. Antes deste achado só haviam sido descobertos quatro anticorpos para o HIV amplamente neutralizadores.

Os dois novos bAN, chamados PG9 e PG16, são os primeiros numa década e os primeiros isolados de doadores de países em desenvolvimento, onde ocorre a maior parte das novas infecções pelo HIV. Também, os bAN contra o HIV previamente identificados funcionam ligando-se a partes do HIV de difícil exploração para o desenho de vacinas.

“Estes novos anticorpos, mais potentes do que os descritos até o momento, ligam-se a uma porção do vírus potencialmente mais acessível e mantêm uma grande amplitude”,

afirma Dennis Burton, professor de imunologia no Instituto de Pesquisa Scripps. “Agora temos uma chance maior de desenhar uma vacina que suscite anticorpos amplamente neutralizadores, que podem constituir uma chave para o desenvolvimento de uma vacina eficaz.”

A amplitude de neutralização é importante porque qualquer vacina deve fornecer proteção contra um amplo espectro dos subtipos de HIV mais prevalentes no mundo. A alta potência sugere que estes anticorpos não precisam ser produzidos pelo corpo em grandes quantidades para conferir proteção.

O alvo dos dois novos anticorpos é uma região do espeto viral usado pelo HIV para infectar as células. As glicoproteínas, chamadas gp120 e gp41, são muito variáveis e evoluíram para evitar o ataque do sistema imunitário. Mas estudos bioquímicos sugerem que os alvos dos PG9 e PG16 são regiões da gp120 que não mudam, o que é a provável causa da amplitude da neutralização. Os pesquisadores agora analisarão a estrutura molecular do PG9 e do PG16 e da região alvo do HIV. Esta informação será usada para criar os princípios ativos de vacinas que suscitem anticorpos similares.

COMO FORAM DESCOBERTOS

A identificação representa o primeiro sucesso de uma caça global lançada pela IAVI em 2006 para achar novos bAN que apoiassem o desenho de novas candidatas a vacina contra a AIDS. Os parceiros coletaram

amostras de sangue de mais de 1.800 voluntários soropositivos para o HIV em centros clínicos apoiados pela IAVI em sete países da África subsaariana e de centros na Tailândia, Austrália, Reino Unido e nos EUA.

As amostras foram enviadas aos parceiros da Monogram Biosciences, IAVI e Instituto de Pesquisa Scripps, que testaram os soros para atividade de ampla neutralização. Os anticorpos foram detectados mediante um exame de micro-neutralização desenvolvido pela Monogram em parceria com a IAVI. Ele mede a habilidade de bloquear a infecção pelo HIV em células alvo; também foram usados outros exames padrão. Isto traz implicações significativas para a procura futura de bAN.

Depois de eleger o 10% de amostras de neutralização mais ampla, precisavam isolar os bAN. Theraclone Sciences, uma companhia que trabalhava fora do campo do HIV, tinha um processo relevante e único de taxa de transferência que adaptou para trabalhar com HIV mediante financiamento de um Fundo da IAVI, co-patrocinado pela Fundação Bill e Melinda Gates. A equipe de Theraclone usou um sistema desenhado para exportar o repertório inteiro de anticorpos de uma amostra de sangue de um indivíduo infectado pelo HIV. Os anticorpos com potencial de ampla neutralização foram identificados deste pool e foram rastreadas as células que os produziam. Os genes dos bAN foram isolados das células para permitir a produção de quantidades ilimitadas de clones do anticorpo para pesquisa.

O estudo está disponível em www.sciencemag.org. ■

INTRODUÇÃO AOS RESULTADOS DO ENSAIO DE VACINAS RV144 DESENVOLVIDO NA TAILÂNDIA

No dia 24 de setembro foram anunciados os resultados do ensaio clínico de uma vacina primário-mais-reforço desenvolvido na Tailândia, chamado RV144. O ensaio envolveu mais de 16 mil voluntários adultos e o anúncio foi realizado pelos colaboradores do ensaio, entre os quais estão o Exército dos EUA, o Ministério da Saúde da Tailândia, o Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID), Sanofi Pasteur e a empresa Global Solutions for Infectious Diseases (GSID).

O ESTUDO

O estudo recrutou 16.402 adultos em duas províncias da Tailândia, com elevada prevalência de HIV (Chon Buri e Rayong), mas não escolheu como alvo específico indivíduos em risco elevado de infecção pelo HIV. Foram voluntários para o estudo adultos com idades entre 18 e 30 anos que deram seu consentimento informado. Iniciado em outubro de 2003, as vacinações terminaram em julho de 2006. Os voluntários receberam 4 doses da candidata a vacina ALVAC vCP1521 e nas duas últimas vacinações receberam adicionalmente AIDSVAX B/E ou placebo.

A cada seis meses durante três anos os voluntários foram submetidos a um teste de HIV e receberam aconselhamento sobre prevenção do HIV.

Os voluntários infectados pelo vírus durante o ensaio tiveram acesso gratuito aos cuidados e ao tratamento para o HIV, e tiveram a opção de fazer o acompanhamento em estudo separado.

EFICÁCIA DA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV OBSERVADA NO ESTUDO

Resultados divulgados em setembro de 2009

Segundo os resultados divulgados em setembro, o ensaio demonstrou que o esquema de vacinação foi seguro e diminuiu a taxa de infecção pelo HIV em 31,2% comparado com o placebo.

Apesar deste ser um nível modesto de eficácia, ele representa um grande passo na pesquisa de vacinas contra o HIV. Com efeito, ele fornece a primeira evidência em humanos de que é possível o desenvolvimento de uma vacina preventiva segura e eficaz para o HIV.

Os resultados iniciais anunciados basearam-se na população em tentativa de tratamento modificada (mITT) (Ver quadro à pág. 13), e focaram os achados biológicos e clínicos mais relevantes.

Dos 8198 voluntários no grupo que recebeu placebo infectaram-se 74, comparados com 51 infectados dos 8197 voluntários que receberam a combinação das duas vacinas, ALVAC vCP1521 e AIDSVAX B/E. Os participantes de ambos os grupos, o do placebo e o das vacinas, receberam aconselhamento sobre como reduzir o risco de infecção pelo HIV.

Embora a diferença no risco de infecção seja estatisticamente significativa, o intervalo de confiança para a estimativa é extremamente amplo.

Em estatística, em vez de estimar um parâmetro por um único valor, estima-se um parâmetro dando um intervalo de valores prováveis desse parâmetro, chamado de intervalo de confiança (IC).

A análise mITT determinou um intervalo de confiança de 1,1% a 52,1%. O limite inferior sugere a possibilidade de que a vacina mais o aconselhamento sejam mais eficazes em prevenir a infecção em apenas 1,1% em comparação com o fornecimento do aconselhamento para a redução do risco de infecção.

Resultados divulgados em outubro de 2009

Em 20 de outubro foi publicado um artigo pela equipe do ensaio na prestigiosa revista científica *New England Journal of Medicine* (<http://content.nejm.org/>), junto com um Editorial (ver págs. 16 e 17) com dados e análises adicionais. Os resultados foram divulgados simultaneamente na Conferência de Vacinas de AIDS de Paris (19-22 de outubro). No artigo, a equipe compara taxas de infecção nos voluntários vacinados e nos que receberam placebo usando três tipos de análise: tentativa de tratamento (ITT), tentativa de tratamento modificada (mITT) e por protocolo (PP). Em cada uma destas análises avalia-se um diferente número de indivíduos.

A análise de **tentativa de tratamento** (ITT) inclui todos os que entraram no estudo, e é considerada a análise mais restritiva e menos enviesada para ensaios clínicos como este estudo de “prova-de-conceito”.

ITT é considerada uma análise mais forte do que poderíamos ver se as vacinas fossem dadas à população em geral no “mundo real” fora de um estudo, onde alguns indivíduos podem perder ou atrasar suas vacinações. Portanto, a análise ITT inclui todos os que entraram no estudo. Como não sabemos se todas as vacinações foram importantes para a proteção, esta é a abordagem melhor e menos enviesada.

A análise de **tentativa de tratamento modificada** (mITT) consiste da população ITT menos os sete indivíduos que já tinham o HIV no primeiro dia da vacinação.

A análise **PP** exclui todos os que se infectaram pelo HIV antes de completar as vacinações e inclui todos os que foram vacinados segundo o calendário estabelecido. Isto é importante porque excluiria os que estavam parcialmente protegidos depois de receber somente uma parte das seis doses do esquema de vacinas. A análise PP é crítica para estudos que visam o licenciamento nos EUA; porém este estudo não foi desenhado para isso. A análise PP excluiu quase um terço dos 125 infectados durante o estudo: somente 86 dos 125 foram incluídos nesta análise – o que reduziu substancialmente o poder do estudo.

Todas as análises foram consideradas consistentes com a análise mITT apresentada em setembro, mostrando uma tendência de eficácia modesta. Mas as estimativas de

eficácia das análises ITT e PP foram levemente inferiores (26,4% e 26,2% respectivamente) e não alcançaram

significação estatística devido ao menor número de voluntários incluído nestas análises.

Os resultados de eficácia para cada análise estão na tabela abaixo:

Dados do Ensaio	Tipo de análise		
	ITT	mITT	PP
Participantes	16.402	16.395	12.542
Infecções no grupo vacinado	56	51	36
Infecções no grupo do placebo	76	74	50
Eficácia	26,4%	31,2%	26,2%
Intervalo de Confiança 95%	-4,0 a 47,9	1,1 a 51,2	-13,3 a 51,9
Valor de P	0,08	0,04	0,16
Estatisticamente significativo?	Não	Sim	Não

P: o valor de **p** indica a probabilidade de que o resultado observado no ensaio ocorra supondo que a eficácia da vacina seja nula. Em geral, num ensaio clínico espera-se um valor de **p** inferior a 0,05 ou seja 5%. Se o valor de **p** for superior a 0,05, dizemos que o resultado não foi estatisticamente significativo. O esquema de vacinas não teve efeito na carga viral nem nas contagens de células T CD4+ dos voluntários vacinados que se infectaram (ver págs. 14 e 15).

Perguntas

A equipe salientou que não podem ser tiradas conclusões estatisticamente significativas sobre se a vacina funcionou melhor em indivíduos de alto risco ou baixo risco, nem em homens ou mulheres ou outros grupos demográficos.

Não há respostas claras sobre as contribuições respectivas de cada vacina no efeito observado. Não se sabe se a proteção foi o resultado da combinação de ALVAC mais AIDSVAX ou de uma delas isoladamente. Finalmente, não há explicação sobre o tipo de resposta imunitária responsável pela proteção observada.

Próximos passos:

A equipe do ensaio e os cientistas envolvidos na pesquisa de uma vacina para AIDS planeja observar mais

de perto os dados para entender mais sobre eles. A equipe formou uma estrutura de comitês incluindo um comitê científico com vários grupos consultivos (imunidade humoral e inata, imunidade celular, genética do hospedeiro, modelos animais) e um grupo de desenvolvimento de produtos que fornecerão informes sobre as melhores formas de realizar análises adicionais. Também planejam estabelecer um processo de apresentação de propostas online de modo que outros pesquisadores possam propor outros estudos a realizar com as amostras obtidas no ensaio. (Este processo é similar ao estabelecido pela HVTN (Rede de Estudos em Vacina de AIDS dos EUA) para análises das amostras do ensaio STEP, que geraram informações adicionais importantes.) ■

VACINAÇÃO COM ALVAC E AIDSVAX PARA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV-1 NA TAILÂNDIA

A seguir traduzimos o resumo do artigo publicado pela equipe diretora do ensaio, no New England Journal of Medicine de 20 de outubro de 2009.

Antecedentes: o desenvolvimento de uma vacina segura e efetiva contra o HIV-1 é crítica para o controle da epidemia.

Métodos: num ensaio de eficácia, randomizado, multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo baseado na comunidade, avaliamos quatro injeções da vacina baseada no vetor canarypox (vírus da varíola dos canários), ALVAC-HIV vCPI 521 mais duas injeções de uma vacina de sub-unidade recombinante de glicoproteína 120 (AIDSVAX B/E). A vacina e as injeções do placebo foram administradas a 16.402 homens e mulheres sadios

com idades entre 18 e 30 anos nas províncias de Rayong e Chon Buri, na Tailândia. Os voluntários, fundamentalmente em risco heterossexual para a infecção pelo HIV, foram monitorados para os dois desfechos primários: infecção pelo HIV-1 e viremia inicial do HIV-1, ao final da série de seis meses de vacinação e depois, a cada seis meses durante três anos.

Resultados: na análise de intenção de tratamento (ITT) envolvendo 16.402 voluntários, houve uma tendência para a prevenção da infecção pelo HIV-1 entre os que receberam a vacina, com uma

eficácia de 26,4% (Intervalo de confiança de 95% (IC): -4,0 a 47,9; $p = 0,08$). Na análise por protocolo (PP) que envolveu 12.452 sujeitos, a eficácia da vacina foi de 26,2% (IC 95%: -13,3 a 51,9; $p = 0,16$). Na análise de intenção de tratamento modificada (mITT) que envolveu 16.395 voluntários (com a exclusão de sete que estavam infectados no início do ensaio), a eficácia da vacina foi de 31,2% (IC 95%: 1,1 a 51,2; $p = 0,04$). A vacinação não afetou o grau da viremia (carga viral) nem das contagens de células T CD4+ nos sujeitos que se infectaram após a vacinação (ver Tabela abaixo).

Dados de Carga Viral e CD4+	Tipo de análise		
	ITT	mITT	PP
Média da carga viral no grupo vacinado que infectou-se no ensaio (em log 10)	4,36	4,3	4,24
Média da carga viral no grupo do placebo que infectou-se no ensaio (em log 10)	4,21	4,2	4,19
Diferença estatisticamente significativa?	Não	Não	Não
Média da contagem de células T CD4 + no grupo vacinado que infectou-se no ensaio	541	555	572
Média da contagem de células T CD4 + no grupo do placebo que infectou-se no ensaio	568	568	532
Diferença estatisticamente significativa?	Não	Não	Não

Apesar dos resultados mostrarem somente um benefício modesto, eles oferecem dados para pesquisas futuras

Conclusões: este esquema de ALVAC-HIV e AIDSVAX B/E pode reduzir o risco da infecção pelo HIV numa população de risco sobretudo heterossexual. Apesar de que os resultados mostram somente um benefício modesto, eles oferecem dados para pesquisas futuras.

Do resto do artigo escolhemos alguns pontos que julgamos importantes:

Esquema de vacinação

As vacinas foram administradas no dia zero, e depois nas semanas 4, 12 e 24. A ALVAC-HIV foi administrada nas quatro ocasiões enquanto o reforço com AIDSVAX B/E foi dado nas semanas 12 e 24. Todos os voluntários foram testados para o HIV no dia 0, e nas semanas 24 e 26 e depois a cada seis meses.

Avaliação de risco

As pessoas não foram recrutadas visando população de maior ou menor risco, que foi avaliado mediante questionário auto-preenchido no dia 0 e a cada seis meses. Primeiramente os voluntários se auto-qualificavam como de alto, médio ou baixo risco de infecção pelo HIV. A seguir, eram colocados como de alto risco se eles se auto-qualificassem assim ou se informassem partilhar agulhas, múltiplos parceiros sexuais, serem trabalhadores comerciais do sexo

ou terem sintomas de uma DST. Os voluntários foram considerados de baixo risco se eles se auto-qualificassem assim, ou se informavam que tiveram no máximo um parceiro nos últimos seis meses e que não tiveram contato com trabalhadores comerciais do sexo, com parceiro do mesmo sexo, com UDI, ou com parceiro com múltiplos parceiros. Os sujeitos de risco moderado foram os que não se encaixavam em nenhum dos casos anteriores.

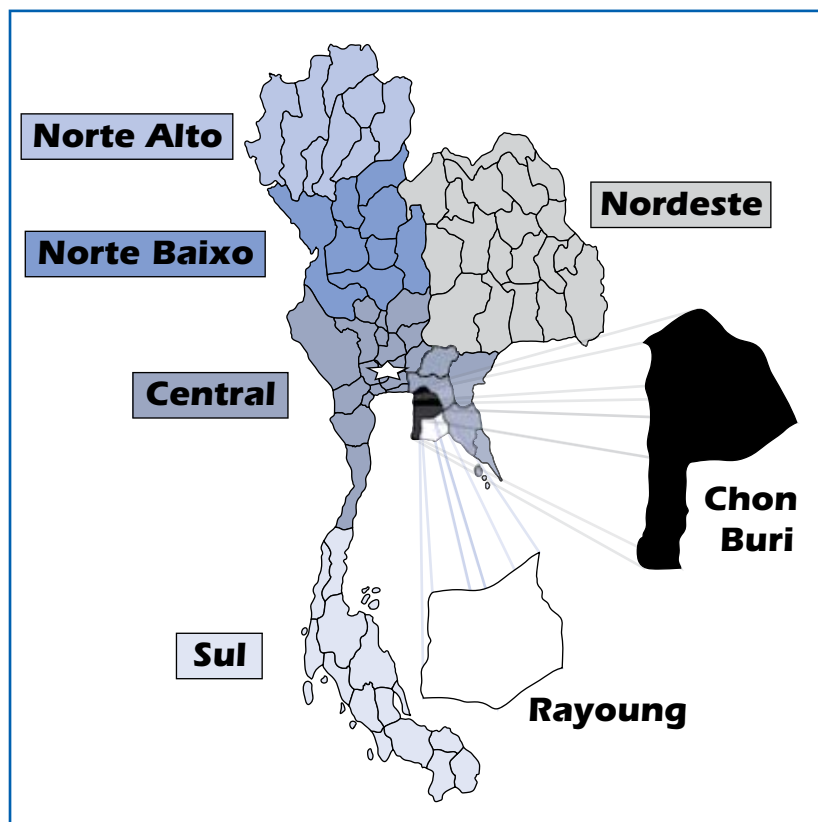
Os dados tampouco respondem à questão sobre se foi uma única vacina ou uma combinação de vacinas que induziu a resposta imunitária potencialmente protetora.

O ensaio foi monitorado por um Comitê de Dados e Segurança internacional que se reuniu a cada 6 a 12 meses (oito vezes durante o ensaio).

Discussão:

Apesar de o estudo fornecer evidências preliminares que o esquema de vacinação tem potencial para prevenir a infecção, ele não tem o poder para abordar duas considerações interessantes: a eficácia da vacina pode ter diminuído depois do primeiro ano da vacinação e a eficácia pode ter sido maior em pessoas de menor risco de infecção.

Os dados tampouco respondem à questão sobre se foi uma única vacina ou uma combinação de vacinas que induziu a resposta imunitária potencialmente protetora.



RESULTADOS DE ENSAIO DE VACINAS — UMA ABERTURA PARA FUTURAS PESQUISAS

Raphael Dolin, M.D.

*Versão adaptada do Editorial publicado no New England Journal of Medicine (NEJM)
em 20 de outubro de 2009*

Há 25 anos o HIV-AIDS emergiu como um problema global e enorme de saúde pública. Estima-se que 33 milhões de pessoas estejam infectadas com o vírus da imunodeficiência humana de tipo 1 (HIV-1), e mais de 7.000 novas infecções ocorrem a cada dia. Apesar de que houve grandes avanços no tratamento da infecção pelo HIV-1 e em certas abordagens comportamentais para a prevenção, em última instância o controle dependerá provavelmente do desenvolvimento e aplicação de uma vacina segura e efetiva.

Há um esforço substancial para o desenvolvimento de uma vacina para o HIV através de uma variedade de abordagens. Porém, houve resultados decepcionantes dos únicos três ensaios de grande escala para eficácia realizados em humanos. Neste número do *NEJM*, Rerks-Ngarm et al. informam os resultados de um ensaio clínico para um esquema de vacinas, descrevendo os primeiros dados da possível prevenção da infecção pelo HIV-1 em humanos. Este é um fato de grande importância potencial no campo da pesquisa para o HIV. As duas análises especificadas no



protocolo, intenção-de-tratamento e por-protocolo, mostraram eficácias de 26.4% ($P=0.08$) e 26.2% ($P=0.16$), respectivamente. A análise por intenção-de-tratamento modificada (mITT), que exclui os voluntários que tinham a infecção pelo HIV-1 no momento da randomização, mostrou uma eficácia de 31.2% ($P=0.04$). Apesar de que podem ser debatidos os méritos de cada tipo de análise, os três mostraram um possível, embora modesto, efeito de prevenção da infecção pelo HIV. Porém só os achados do mITT têm significação estatística no nível tradicional de $P<0.05$. A vacina não teve efeito algum na carga viral inicial nem nas contagens de células T CD4+ entre os vacinados que se infectaram. O estudo foi bem desenhado e cuidadosamente realizado, e as

características demográficas e fatores de risco para a aquisição da infecção pelo HIV parecem ter um bom balanço entre os que receberam a vacina e os que receberam o placebo. Outras informações sobre outros fatores de risco potenciais, como sorologia para o vírus de herpes tipo 2 ou circuncisão devem ser determinadas durante o acompanhamento.

Os dados informados podem surpreender muitos pesquisadores por causa dos dados clínicos e de laboratório previamente divulgados em candidatas a vacina similares. Uma vacina de glicoproteína 120 (gp120) B/B (AIDSVAX B/B) não conseguiu demonstrar eficácia em dois ensaios clínicos anteriores. A vacina baseada no vetor canarypox (ALVAC-HIV, vCP1452), depois de consideráveis estudos, foi considerada insuficientemente imunogênica pela HVTN (Rede de Pesquisas para uma Vacina de AIDS dos EUA) para avançar para ensaio de eficácia. Esta perspectiva desfavorável foi compartilhada por muitos pesquisadores importantes. Em contraste Rerks-Ngarm et al. acreditaram que um estudo de Fase II na Tailândia da vacina ALVAC-HIV (vCP1521) reforçada com uma

vacina gp120 B/E (AIDSVAX B/E) mostrou suficiente imunogenicidade para prosseguir para um ensaio de eficácia.

Apesar do grande tamanho do estudo conduzido por Rerks-Ngarm et al. (16.402 voluntários e 52.985 pessoas-ano de acompanhamento), ele não foi desenhado com a potência suficiente para análises adicionais por subgrupo. Não obstante, várias observações interessantes e potencialmente importantes merecem consideração. Primeiro, a população no ensaio atual era sobretudo de pessoas de baixo risco (47.5%) ou risco moderado (28.4%) de infecção pelo HIV, no lugar de pessoas em risco maior, e o meio de infecção era primariamente por sexo heterossexual. Em contraste, os ensaios de eficácia anteriores de uma vacina gp120 foram realizados em populações de alto risco: homens que têm sexo com homens (HSH) e usuários de drogas intravenosas (UDI). O ensaio de eficácia recente de uma vacina baseada no vetor de adenovírus tipo 5, que não mostrou eficácia, também foi conduzido em HSH em alto risco. Talvez os requisitos para a proteção contra a transmissão em pessoas heterossexuais de baixo risco, sejam consideravelmente diferentes ou menos restritos do que nas pessoas em alto risco, como sugere a Tabela 2 do artigo de Rerks-Ngarm et al. Esta observação pode ser importante no desenho de futuros ensaios clínicos como no apontamento de direções para a atividade de pesquisa.

A equipe não pode determinar a duração do possível efeito da vacina. Os resultados informados

O controle do HIV dependerá do desenvolvimento e aplicação de uma vacina segura e efetiva

correspondem a um período de acompanhamento de três anos, mas há uma sugestão de que o efeito maior possa ter ocorrido durante o primeiro ano. A duração do efeito da vacina deve ser estimada mediante o acompanhamento dos participantes do estudo atual assim como por futuros ensaios.

Um outro tópico importante levantado pelo ensaio é a contribuição relativa de cada componente do esquema nos efeitos observados. Será que o possível efeito protetor requer a combinação das vacinas ou só uma das componentes? Qual é a relação entre as variedades de HIV representadas na vacina e as variedades circulantes que infectaram os voluntários que receberam a vacina?

A possível eficácia observada foi modesta e indica que o esquema de vacinas estudado dificilmente será uma medida de saúde pública para controlar a infecção pelo HIV-1, como os autores reconhecem. Provavelmente a contribuição mais importante do estudo é a oportunidade de pesquisar


A vacina não teve efeito algum na carga viral nem nas contagens de células TCD4 entre os vacinados que se infectaram

possíveis respostas de correlatos de proteção do hospedeiro contra a infecção. O estabelecimento destes correlatos é a pergunta central para o desenvolvimento de uma vacina para o HIV e terá profundo efeito nos desenhos de vacinas e ensaios clínicos para avaliar sua eficácia. Dada a falta de respostas imunitárias convencionais em ensaios anteriores destas componentes da vacina, como também a divergência entre o efeito da vacina sobre a infecção e o efeito na carga viral, os correlatos de proteção podem refletir novos conceitos da resposta imunitária do hospedeiro. Isto deve ser o foco de intensa pesquisa usando as técnicas mais atuais. Em última análise, serão os resultados destes estudos que provavelmente determinarão a significância deste ensaio clínico para o campo do desenvolvimento das vacinas contra o HIV.

O ensaio clínico apresentado neste número do *NEJM* representa um esforço enorme de pesquisadores, instituições patrocinadoras e participantes da comunidade. Os dados levantam muitas perguntas que têm importantes implicações para direções futuras da pesquisa de vacinas. As respostas a estas perguntas e a outras relacionadas requerem a aplicação de uma abordagem equilibrada e coordenada do problema complexo e difícil do desenvolvimento de uma vacina para o HIV. Esta abordagem equilibrada inclui estudos de ciência básica em laboratório e de modelos experimentais, como também ensaios clínicos rigorosamente desenhados e conduzidos, como aquele informado neste número do *NEJM*. ■

ENSAIO DE VACINA É O “PRIMEIRO PASSO” PARA UM NOVO CAMINHO NA PESQUISA, DIZ RESPONSÁVEL DE SAÚDE NORTE-AMERICANO

Gus Cairns, 5 de outubro de 2009 (aidsmap.com)

 General Eric Schumaker, Cirurgião-Geral do exército norte-americano, afirmou que o resultado do ensaio da vacina RV144 “abria novas portas e acendia algumas luzes” no campo da investigação em vacinas do HIV, embora tenha feito referência também que a “modesta” eficácia observada dava lugar a mais questões do que respostas.

O Dr Anthony Fauci, Diretor da *US National Institute of Allergies and Infectious Diseases (NIAID)* – Instituto Nacional para as Doenças Alérgicas e Infecciosas dos EUA – referiu, por seu lado: “Estamos perante o começo de um novo caminho na pesquisa de vacinas do HIV, não diante de um fim.”

E acrescentou: “Trata-se de um resultado entusiasmante e bem-vindo, numa área caracterizada pelo desapontamento nas últimas duas décadas.”

O ensaio em causa mostrou um resultado inesperadamente positivo quando se verificou existirem 31% menos infeções nas pessoas a quem foi administrada a combinação de vacinas ALVAC/AIDSVAX do que naquelas a quem foi administrado um placebo, apesar dos resultados

negativos apresentados pela administração separada das duas, em estudos anteriores.

O Dr. Fauci enfatizou que a construção da vacina utilizada no estudo, que usou as proteínas do invólucro viral do subtipo B e E de modo a estimular a produção de anticorpos, foi trabalhada para os tipos de HIV mais frequentes na Tailândia. O E é o mais comum no Sudeste Asiático, enquanto o B prevalece na maior parte da Europa e nas Américas.

“O ensaio coloca várias questões fundamentais de difícil resposta”, continuou Fauci.

“Quais são os correlatos da imunidade anti-HIV? Poderá este ensaio ter alterado substancialmente a nossa compreensão do que pode constituir uma resposta protetora contra o HIV? Será que poderemos melhorar a eficácia dos resultados apresentados? E será que este resultado significa que devemos focar mais na investigação clínica do que na ciência básica?”

Poderá este ensaio ter alterado substancialmente a nossa compreensão do que pode constituir uma resposta protetora contra o HIV?

A esta última pergunta, o próprio Fauci respondeu: “De maneira nenhuma. [De fato] o compromisso do NIAID, de manter um adequado equilíbrio entre a ciência básica e vacinologia *versus* os ensaios clínicos empíricos não mudou.”

Fauci referia-se à controvérsia que rodeou o ensaio RV 144, na qual alguns cientistas criticaram o ensaio por alegadamente se tratar de um desperdício de dinheiro (o NIAID financiou o ensaio em cerca de três quartos do seu custo, num total de US\$ 105 milhões). Mas aqueles que defenderam que o ensaio continuasse e que a descoberta de vacinas tem dependido tanto de acasos felizes como do método e embasamento científicos, parecem hoje ver vingada a sua posição.

O pesquisador principal do ensaio, o Dr Supachai Rerks-Ngam afirmou: “Hesitamos em continuar o ensaio devido às críticas do ponto de vista científico. Mas tendo em conta a necessidade de uma vacina do HIV e após consultar diversos peritos internacionais, decidimos continuar. Essa determinação viria a dar bons resultados.”

O Coronel Nelson Michael, diretor do Programa Militar de Pesquisa em HIV dos EUA (MHRP), responsável por

25% de financiamento do projeto, assinalou que o aspecto mais surpreendente e provavelmente o mais significativo do resultado foi o de que a vacina pareceu produzir um leve efeito protetor ao mesmo tempo que não produzia nenhum efeito na carga viral das pessoas infectadas.

“Esta descoberta pode ter alterado algumas das suposições que tínhamos sobre as vacinas do HIV.” E acrescentou que o ensaio mostrou que “a experiência em humanos ultrapassa tudo o que fazemos em animais ou tubos de ensaio”.

O Coronel Michael se referia ao fato de o ensaio RV144 ter consistido no estudo de duas vacinas, com dois modos de ação diferentes. A vacina ‘principal’, a ALVAC, consistia em genes do HIV transportados num vetor (um vírus). Este modelo de vacina foi desenhado para estimular uma resposta imunitária celular. Não evita a infecção inicial, mas o modelo científico – apoiado em dados provenientes de alguns estudos em macacos – era o de que os linfócitos T citotóxicos (células CTL, ou CD8) assim gerados, iriam posteriormente reduzir a proliferação do HIV, conter a carga viral e desacelerar ou interromper a progressão para Aids.

A [vacina] ALVAC parece não ter tido qualquer influência sobre a carga viral, um achado pelo menos em sintonia com a falência do ensaio STEP – de uma vacina de células CD8 – em 2008. Note-se, porém, que no início do estudo RV144, as vacinas de CTL aparentavam ser promissoras.

A [vacina] AIDSVAX, por seu lado, foi desenhada de modo a produzir uma resposta de anticorpos

contra a proteína gp120 (existente na superfície do HIV), um conceito que se pensava ter ficado desacreditado em 2003, mesmo após o RV144 ter começado. A suposição era a de que a hipervariabilidade genética do HIV iria significar que toda a resposta dos anticorpos seria irremediavelmente específica. Nessa altura, um pioneiro na pesquisa do HIV, Dr. Robert Gallo, afirmou: “Isto não é um estudo sobre vacinas baseado na ciência.”

Contudo, o que as vacinas do estudo RV144 parecem ter feito foi bloquear a infecção sem conter a carga viral nas pessoas infectadas, o que parece

o aspecto mais significativo do resultado foi o de que a vacina pareceu produzir um leve efeito protetor ao mesmo tempo que não produzia nenhum efeito na carga viral das pessoas infectadas

uma resposta de anticorpos. Nelson Michael acrescentou, contudo, que um estudo de maior duração (RV152) faz neste momento o seguimento de uma parte dos participantes no ensaio, para detectar eventuais efeitos a longo prazo sobre a carga viral.

Quando perguntado sobre o que estaria causando a eficácia da vacina, Anthony Fauci comentou: “Simplesmente, não sabemos. Não observamos respostas significativas de anticorpos neutralizadores, embora haja indícios de uma pequena resposta de anticorpos. Também observamos uma resposta linfo-proliferativa, mas não observamos um aumento das CTL.”

“É possível que ainda não tenhamos começado a medir os parâmetros imunitários corretos, aqueles que de fato indiquem uma proteção contra o HIV”, acrescentou.

Fauci disse haver uma série de perguntas que o ensaio deixou por responder, e que incluem:

- O efeito da vacina é durável ou seriam necessários mais (doses de) reforço?
- Haverá maneiras de melhorar a eficácia deste modelo?
- Será que observaríamos resultados semelhantes em populações de alto risco, como homens que têm sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis e heterossexuais de alto risco?

No que se refere à última pergunta, o diretor do MHRP, Jerome Kim, disse que ao contrário do que foi referido em certos meios de comunicação, o RV144 não excluiu pessoas de alto-risco. Quando o estudo começou, verificou-se que um pequeno número de participantes era de HSH e trabalhadores do sexo. O ensaio foi desenhado para vacinar uma “amostra da comunidade”, ou em outras palavras, uma amostra representativa da população tailandesa, “indo desde as pessoas com elevado risco, àquelas sem risco”.

Contudo, especulou ainda Kim, uma razão por detrás do resultado positivo do ensaio pode ter sido a de que “a intensidade média de exposição ao HIV possa ter sido mais baixa do que a de populações de alto-risco. Sabemos que um inoculado suficientemente grande de vírus pode ultrapassar qualquer reposta gerada por uma vacina”.

Quando perguntado sobre que estudos científicos do protocolo RV144 se seguiriam, dado este resultado positivo, Don Francis, diretor do *Global Solutions for Infectious Diseases* e o homem que desenvolveu a AIDSVAX, indicou que restavam poucos estoques da vacina, suficientes apenas para conduzir pequenos ensaios – fato que pode constituir uma indicação de que este era, de fato, um resultado que não se esperava.

Anthony Fauci, por sua vez, referiu que o primeiro passo deveria ser a organização de um encontro com especialistas não pertencentes ao projeto, com o objetivo de se perceber o modo como a vacina funciona.

Em resposta a uma pergunta da imprensa sobre se este resultado iria conduzir à aprovação do protocolo da vacina, Francis e Sanjay Gurnathan, da Sanofi Pasteur (que desenvolveu a ALVAC), enfatizaram que o estudo não tinha força suficiente para ser aprovado pela agência norte-americana FDA (*Food and Drug Administration*). E que embora o limiar de eficácia acima do qual se decide se vale ou não a pena aprovar uma vacina seja determinado por cada país individualmente, a eficácia observada neste caso foi apenas modesta. “O que está planejado é uma série de investigações nos próximos anos, com vista a ampliar o âmbito dos atuais achados”, comentou Gurnathan.

Nelson Michael acrescentou, que o poder do ensaio para avaliar a eficácia era maior enquanto era desenhado do que o que foi verificado depois, o que pode ser devido às tentativas bem sucedidas da Tailândia para reduzir a incidência do HIV na população do ensaio.

No entanto, concluem os pesquisadores, os resultados do ensaio marcam um ponto de virada na história do desenvolvimento de uma vacina para o HIV. O general Schumaker resumiu isso ao dizer que este é “um grande momento para o mundo da medicina, assim como para a família humana global”.

Tradução:

GAT - Grupo Português de Ativistas sobre Tratamentos HIV/SIDA

UM ESTUDO IMPOPULAR DE VACINAS GEROU RESULTADOS SURPREENDENTES

*Keith Alcorn,
1 de outubro de 2009
(aidsmap.com)*

Os resultados positivos do estudo tailandês de uma vacina para o HIV foram uma surpresa para muitas pessoas, pois a previsão era de que o estudo não chegaria a demonstrar um efeito de proteção.

Sobre o estudo

O regime da vacina foi desenhado de forma a estimular tanto o braço celular como o de produção de anticorpos do sistema imunitário.

Inicialmente, os participantes receberam ALVAC, uma vacina que usa um vetor do vírus da varíola do canário para transportar sequências recombinantes de HIV, com o intuito

de estimular o braço celular do sistema imunitário a produzir linfócitos T citotóxicos específicos para o HIV (células CD8+)

Os participantes receberam quatro doses de ALVAC durante seis meses e foram vacinados no terceiro e sexto mês com AIDSVAX B/E, uma vacina desenhada para produzir uma resposta de anticorpos contra a proteína gp120 que se encontra na superfície do HIV, usando sequências de dois subtipos de HIV comuns na Tailândia, o B e o E.

Um estudo impopular

O ensaio clínico RV144 foi o maior estudo de uma vacina para o HIV conduzido até os dias de hoje, enfraquecendo todos os estudos já realizados e um, em particular, a que vários ativistas e cientistas se opuseram.

Em 2004, quando os primeiros participantes começaram a receber as vacinas na Tailândia, um grupo de pessoas proeminentes na área da pesquisa de vacinas nos EUA publicaram uma carta na revista *Science* na qual solicitavam que o estudo fosse abandonado.

Mais especificamente, os cientistas tinham receio que os produtos a serem testados num regime de vacinação, ALVAC e AIDSVAX, tivessem poucas possibilidades de produzir uma resposta imunitária potente que protegesse contra a infecção pelo HIV, tendo por base os resultados de estudos prévios.

Explicitaram a sua preocupação sobre o uso da AIDSVAX, depois dos ensaios clínicos de Fase III nos EUA e na Tailândia terem demonstrado, em 2003, serem “completamente incapazes de prevenir ou melhorar a infecção pelo HIV-1”.

Os resultados do ensaio marcam um ponto de virada na história do desenvolvimento de uma vacina para o HIV

O ensaio clínico estava ocorrendo, com um custo superior a US\$ 119 milhões durante seis anos, sem um embasamento científico claro. Receavam que o insucesso do estudo minasse a confiança do público e dos políticos na investigação de uma vacina para o HIV. Um estudo semelhante que estava planejado para os EUA foi suspenso no seguimento dos resultados dos estudos AIDSVAX.

Os cientistas afirmaram também que o dinheiro devia ser investido na prospecção de uma vacina que demonstrasse evidências de resposta imunológica forte nos estudos de Fase I e II.

O estudo RV144 continuou, apesar da controvérsia, mas com poucas expectativas no campo das vacinas para o HIV em geral sobre a obtenção de um resultado positivo que demonstrasse um efeito protetor.

Por outro lado, havia um otimismo crescente numa nova vacina, desenvolvida pela MERCK, que obteria uma resposta imunitária promissora, e que teria sucesso nos estudos de prova de conceito em realização nos EUA, América Latina e África do Sul.

Foi, portanto, uma grande surpresa para a área das vacinas, quando há dois anos os investigadores do estudo da Merck decidiram suspender o estudo STEP a partir da evidência de que a vacina não tinha eficácia.

O pior estava por vir, quando uma análise subsequente demonstrou uma tendência (sem significação estatística) na direção de que um subgrupo de participantes, que tinha recebido a vacina, apresentasse um risco maior de infecção.

O resultado desse estudo sugere o contrário. Embora tenha protegido uma minoria, reforça o conceito de que a vacina é possível

Por esta razão, o anúncio recente de que o Ensaio Tailandês produziu uma redução do risco da infecção nas pessoas que foram vacinadas é mais uma das surpresas numa área que começa a se acostumar a resultados contrários ao conhecimento convencional.

Todavia, o desenho do ensaio Tailandês ainda deixa muitas questões sem resposta. Que parte do esquema da vacina induz a proteção? Será o efeito da AIDSVAX, apesar do insucesso de dois grandes ensaios nos EUA e Tailândia? Ou a combinação das duas, apesar de não haver argumentação científica para o fato de as duas vacinas juntas produzirem um efeito protetor maior que a ALVAC sozinha?

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

BRASIL: UMA NOVA DOSE DE ESPERANÇA

O Estado de S. Paulo

No Brasil, o Dr. Esper Kallás, da Universidade de São Paulo, escreveu no Jornal O Estado de São Paulo de 25 de setembro de 2009 alguns comentários que transcrevemos a seguir.

O anúncio dos resultados de estudo feito em mais de 16 mil voluntários na Tailândia, que apontou para um modesto efeito protetor contra a infecção pelo HIV, obriga uma boa e cautelosa reflexão de todos.

Alguns cientistas criticam a ideia da vacina. Segundo eles, não seria possível desenvolvê-la porque o HIV conseguiria driblar as defesas do corpo. O resultado desse estudo sugere o contrário. Embora tenha protegido uma minoria, reforça o conceito de que a vacina é possível. Os resultados ampliam a esperança de um dia contarmos com uma vacina eficaz. Por outro lado, não há razão para euforia. A proteção foi muito modesta, aquém do necessário para usar a vacina em larga escala.

Também se baseia em um esquema complicado: são duas doses de um agente modificado geneticamente, seguidas de outras duas doses de uma proteína sintética. Esse esquema fica distante da praticidade de outras vacinas em uso, como a da febre amarela, que depende de só uma dose a cada dez anos. A nova vacina foi testada em uma região restrita, sem a certeza de que os resultados seriam semelhantes em outras populações com suas peculiaridades genéticas, sociais e étnicas.

Cautela nunca é demais. Não podemos passar a ideia de que resolvemos o problema ou estabelecer um prazo em que se poderá receber a vacina. Os excessivamente otimistas podem afrouxar ou abandonar as medidas preventivas tradicionais, como o uso de camisinhas na relação sexual, e aumentar as chances de se infectarem. Nenhuma medida de prevenção nova, quer seja uma vacina ou outra qualquer, virá substituir as formas consagradas de evitar a transmissão do HIV. Tentar substituí-las é um convite ao fracasso no combate à epidemia. ■

VACINA HIV – UM BEM PÚBLICO PARA CORRIGIR UM ERRO GLOBAL

Por Michel Sidibé,

Diretor executivo do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS)

A promessa de uma vacina contra o HIV está um passo mais próxima. Resultados do maior ensaio de vacina jamais conduzido mostram uma modesta, porém encorajadora eficácia de 31% na prevenção de novas infecções pelo HIV na Tailândia. Isso tem mantido milhares de cientistas e voluntários que têm tido esperanças que uma vacina anti-HIV efetiva e segura é possível.



Essa notícia chega numa hora em que o movimento para alcançar o acesso universal à prevenção e assistência está ganhando força.



UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

Atualmente, mais de 4 milhões de pessoas vivendo com HIV estão recebendo tratamento antirretroviral e um número menor de bebês estão nascendo com HIV. Menos da metade das pessoas que necessitam de tratamento tem acesso a ele, e a cada dia o número de pessoas que se infectam com o HIV é superior aos que iniciam o tratamento, estamos hipotecando nosso futuro. Mas estamos também expondo uma fundamental injustiça social – entre os privilegiados e os desamparados – uma divisória que podemos eliminar.

Entretanto, ainda não dispomos de uma vacina acessível, mas vamos nos preparar hoje para o amanhã. Vamos aprender com a lições que a resposta a Aids tem nos proporcionado até então.

O primeiro desafio é o acesso e a disponibilidade de recursos. O tratamento antirretroviral está

disponível desde 1996, mas o real acesso ao mesmo começou apenas quando houve pressão pública aos líderes mundiais e os preços dos medicamentos começaram a cair. Hoje em dia, ativistas na luta contra a Aids repetem esses esforços para reduzir os preços, desta vez, para os antirretrovirais de segunda linha. É inaceitável que 98% das mulheres grávidas em países desenvolvidos possam acessar o tratamento profilático ao HIV para evitar a transmissão do HIV aos seus bebês, quando apenas pouco mais de 33% das mulheres grávidas em países em desenvolvimento podem fazê-lo.

A notícia coincide com a Assembleia Geral das Nações Unidas realizada nessa semana e durante a qual o Secretário Geral nos lembrou “nosso compromisso com a equidade” e onde eu apelei para

Muitos homens e mulheres não buscam a testagem ao HIV por medo do estigma e da discriminação

vários Chefes de Estado comprometidos com a promoção da equidade que insiram em suas agendas a equidade na resposta à Aids. Não podemos permitir que os custos impeçam as pessoas de terem acesso a uma vacina.

O segundo desafio é criar as condições adequadas para uma aceitação massiva de uma vacina. Uma vez mais, mulheres e meninas não são capazes de tomarem suas próprias decisões sobre sua saúde e educação. Muitos homens e mulheres não buscam a testagem ao HIV por medo do estigma e da discriminação. Pessoas sem vozes – profissionais do sexo e seus clientes, usuários de droga injetável e homens que fazem sexo com homens – são constantemente excluídos dos programas de saúde e de bem-estar social. Esperamos que a sociedade civil continue a quebrar as barreiras que dificultam a aceitação de uma vacina.

O terceiro desafio está na criação de sistemas de saúde capazes de fornecer a vacina. Atualmente as clínicas estão orientadas à imunização de bebês e crianças. Os maiores benefícios de uma vacina anti-HIV serão obtidos provavelmente vacinando os jovens e as pessoas mais expostas ao HIV do atual estudo de

coorte. Se fracassarmos em fazer chegar a vacina aos adolescentes representará outro fracasso que é o de acabar com a coluna vertebral da epidemia.

Não há tempo para complacência em nossos esforços para deter as novas infecções pelo HIV. O mundo precisa de uma forte campanha de prevenção do HIV que esteja embasada em dados e fincada nos direitos humanos. É chegada a hora de acabar com a discriminação, as más leis e as normas sociais perniciosas que alimentam a transmissão do HIV.

Durante as próximas semanas, cientistas e líderes mundiais devem se conscientizar desses desafios e

O mundo precisa de uma forte campanha de prevenção do HIV que esteja embasada em dados e fincada nos direitos humanos

compreender as implicações dos resultados do estudo tailandês. Ainda faltam anos, ou décadas para uma vacina “pronta para uso”, porém, quando estiver disponível, deverá ser financiada como um bem público e que esteja acessível para todos. De que outra maneira podemos por um fim nessa epidemia?

DIMINUEM EM 10% OS RECURSOS DE PESQUISA PARA UMA VACINA CONTRA O HIV

Um relatório do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS, UNAIDS, revela que o total de investimentos numa vacina contra a doença caiu, pela primeira vez, em 10 anos.

Segundo o documento “Adaptação a Novas Realidades: Tendências de Financiamento na Prevenção do HIV 2000-2008”, divulgado na África do Sul, a redução de 10% nos investimentos ocorreu entre 2007 e 2008.

O relatório, divulgado na Cidade do Cabo, informa que em 2008, os investimentos em pesquisas de

prevenção chegaram a US\$ 1,2 bilhão, o equivalente a cerca de R\$ 2,3 bilhões. Deste total, US\$ 868 milhões foram destinados ao desenvolvimento de uma vacina.

Para o UNAIDS, a queda nos investimentos se deve à crise econômica e a outras prioridades na agenda da saúde global.

O diretor-executivo da agência das Nações Unidas, Michel Sidibé, disse que as pesquisas são essenciais para evitar novas infecções. Ele afirmou ainda que uma vacina continua a ser a maior esperança para combater a epidemia. ■

CIRCUNCISÃO E RISCO DE INFECÇÃO PELO HIV EM HOMOSSEXUAIS AUSTRALIANOS

D. Templeton et al

Publicado na revista AIDS, 11 de setembro de 2009

RESUMO

Objetivo: avaliar o status da circuncisão como fator de risco para a soroconversão para HIV em homens homossexuais.

Desenho, contexto e participantes: O estudo Saúde em Homens (HIM) foi uma coorte prospectiva de homens homossexuais em Sydney, Austrália. Foram recrutados homens HIV-negativos (n= 1426) entre 2001 e 2004 e acompanhados até meados de 2007. Os participantes realizaram testagem anual para o HIV, e deram informação detalhada sobre comportamento sexual de risco a cada seis meses.

Principal medida de resultado: incidência do HIV em circuncidados comparados com não circuncidados, estratificados por se praticavam predominantemente sexo insertivo no coito anal.

Resultados: houve 53 soroconversões durante o acompanhamento, representando uma incidência de 0.78 por 100 pessoas-ano. À análise multivariada com controle para fatores de risco comportamentais, a circuncisão esteve associada com uma redução de risco não estatisticamente significativa para a soroconversão para HIV [risco relativo 0.78, intervalo de confiança

A circuncisão esteve associada com uma redução de risco estatisticamente significativa para a incidência do HIV

95% (IC) 0.42-1.45, P=0.424]. Houve um terço de participantes que informaram preferência pelo papel insertivo no coito anal. Para eles a circuncisão esteve associada com uma redução de risco estatisticamente significativa para a incidência do HIV depois de controlar por idade e sexo anal desprotegido (UAI) [risco relativo 0.11, intervalo de confiança 95% (IC) 0.03-0.80, P=0.041]. Aqueles que informaram uma preferência pelo papel insertivo praticavam principalmente sexo anal desprotegido insertivo mais do que receptivo.

Conclusões: Ao todo, a circuncisão não reduziu de modo significativo o risco de infecção pelo HIV na coorte HIM. Porém, esteve associada com uma redução significativa da incidência do HIV entre os participantes que informaram uma preferência pelo papel insertivo no coito anal. A circuncisão pode ter um papel como intervenção de prevenção para o HIV neste subconjunto de homens homossexuais.

CIRCUNCISÃO E TAXA DE INFECÇÃO ENTRE OS GAYS DE SOWETO (África do Sul)

http://news.ucsf.edu/releases/Jeff_Sheehy_jsheehy@ari.ucsf.edu
31 de agosto de 2009

A infecção pelo HIV

Uma nova pesquisa da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF) examinou a prevalência do HIV entre homens que têm sexo com homens (HSH) em Soweto (África do Sul). Os dados apontam que um terço dos que se identificam como gays têm HIV.

Os autores do estudo foram os primeiros a examinar o HIV e a comunidade de HSH em Soweto, uma área da periferia de Johannesburgo reservada para sul-africanos negros durante o apartheid.

Aos pesquisadores, os HSH de Soweto se identificaram como heterossexuais, bissexuais ou gays. A maior taxa de HIV foi 33,9% entre os que se identificaram como gays. Os pesquisadores estimaram a taxa de HIV em HSH bissexuais de Soweto em 6,4% e em 10% entre os HSH heterossexuais.

“Nossos dados indicam claramente a necessidade urgente de prevenção e tratamento focalizados em HSH em alguns distritos. Também observamos que apesar dos avanços legais na África do Sul em direitos dos gays, o estigma e a segregação de fato se refletem nas taxas desproporcionais da infecção pelo HIV”, afirmou o pesquisador principal do estudo, Tim Lane, professor da UCSF.

Os dados estão disponíveis na edição online da revista científica *AIDS and Behavior* e serão publicados no próximo número.

CIRCUNCISÃO

Dos 378 participantes do estudo, 34,1 % identificaram-se como gays, 30,4 % como bissexuais e 31,7% como heterossexuais. Todos os participantes menos um eram negros sul-africanos e todos os grupos étnicos da África do Sul estavam representados na amostra.

O estudo mostrou que as identidades sexuais dos HSH predisseram o comportamento sexual com outros homens. A identidade gay esteve altamente correlacionada com a prática exclusiva do sexo anal receptivo e a auto-identificação heterossexual ou bissexual esteve altamente correlacionada com a prática exclusiva do sexo anal insertivo com parceiros homens.

“Com a correlação da identidade sexual e a prática sexual, o controle do uso do preservativo entre parceiros do mesmo sexo tende a estar nas mãos de HSH bissexuais e heterossexuais. Este dado mostra a necessidade premente de pro-

Apesar dos avanços legais na África do Sul em direitos dos gays, o estigma e a segregação de fato se refletem nas taxas desproporcionais da infecção pelo HIV

mover o uso do preservativo entre HSH bissexuais e heterossexuais para as relações entre pessoas do mesmo sexo e heterossexuais”, disse Lane.

Os autores também observaram outros fatores de risco e encontraram que a infecção pelo HIV também esteve associada com homens de mais de 25 anos, renda inferior, comprar álcool ou drogas para um parceiro masculino em troca de sexo, ter relação anal receptiva e ter sexo anal desprotegido com um homem.

A infecção pelo HIV foi significativamente menos provável entre HSH circuncidados, fumaram maconha, tiveram uma parceira feminina regular ou informaram sexo vaginal desprotegido com mulheres.

“Os dados relativos à circuncisão sugerem claramente que para esta população de HSH, a circuncisão pode ser protetora e que os HSH não devem ser excluídos dos programas de circuncisão”, disse Lane.

a correlação da identidade sexual e a prática sexual, o controle do uso do preservativo entre parceiros do mesmo sexo tende a estar nas mãos de HSH bissexuais e heterossexuais

SATISFAÇÃO SEXUAL DE MULHERES PARCEIRAS DE HOMENS CIRCUNCIDADOS NUM ENSAIO RANDOMIZADO DE CIRCUNCISÃO MASCULINA EM RAKAI, UGANDA

Resumo apresentado na IAS 2009, África do Sul, 19 a 22 de julho

G. Kigozi et al

ANTECEDENTES: alguns ativistas foram contra a circuncisão masculina pela falta de dados sobre a satisfação sexual feminina e sociólogos insistiram que os programas de circuncisão considerem fatores sociais que podem afetar mulheres, incluindo a satisfação sexual feminina. Também houve especulação de que a retirada do prepúcio reduz a satisfação sexual feminina porque pensa-se que a ação do prepúcio favorece o deslizamento na penetração vaginal. Avaliamos o efeito da circuncisão médica em homens adultos na satisfação sexual feminina após a cirurgia.

Métodos: foi avaliada a satisfação sexual auto-informada entre 455 mulheres parceiras de homens circuncidados num ensaio randomizado de circuncisão masculina para a prevenção do HIV em Rakai, Uganda. Foram entrevistadas mulheres com idades entre 15 e 49 anos sobre sua satisfação sexual antes e depois da circuncisão dos parceiros. Analisamos as mudanças na satisfação sexual informada pelas mulheres usando testes estatísticos.

Resultados: 2,9% (13/455) das mulheres informaram menos satisfação sexual depois da circuncisão dos parceiros. 57,3% (255/455) informaram não haver mudanças na satisfação sexual e 39,8% (177/455) informaram uma melhora na satisfação sexual depois da circuncisão dos parceiros. Não houve diferença estatisticamente significativa na mudança informada da satisfação sexual antes e depois da circuncisão dos parceiros segundo idade, religião e nível educacional.

Conclusões: grande maioria das mulheres (97,1%) informou nenhuma mudança ou melhora na satisfação sexual depois da circuncisão dos parceiros. Estes dados sugerem que a circuncisão masculina não tem efeito prejudicial na satisfação sexual feminina.

A CIRCUNCISÃO NÃO FORNECE BENEFÍCIO DIRETO ÀS MULHERES

*Publicado em The Lancet,
17 de julho de 2009*

A circuncisão do parceiro com HIV não reduziu a transmissão às suas parceiras sexuais mulheres em dois anos de um ensaio randomizado entre 159 casais em Uganda. O ensaio foi realizado porque um estudo observacional anterior sugeriu que as parceiras de homens com HIV tinham menos chances de adquirir o HIV se seus parceiros fossem circuncidados. Os resultados sugerem, mas não confirmam, que os homens com HIV que retomam as atividades sexuais antes que a ferida da circuncisão esteja cicatrizada podem estar em risco aumentado de transmitir o vírus. “Deve ser fortemente promovida a aderência

Como a circuncisão oferece aos homens uma forte proteção contra o HIV, beneficiará às mulheres indiretamente, reduzindo sua exposição ao vírus

estrita à abstinência sexual durante a cicatrização e o uso consistente do preservativo depois dela”, escrevem os autores. Como a circuncisão oferece aos homens uma forte proteção contra o HIV, beneficiará às mulheres indiretamente, reduzindo sua exposição ao vírus. Um comentário sobre o estudo nota que as mulheres de homens circuncidados também estão em risco menor de muitas infecções de transmissão sexual. Os autores dos dois artigos apoiam a recomendação da OMS/UNAIDS de que a testagem para o HIV seja estimulada para todos os homens que solicitam a circuncisão, apesar de que o procedimento não deva ser negado aos homens com HIV.

CIRCUNCISÃO MASCULINA E RISCOS E BENEFÍCIOS RELATIVOS AO HIV PARA MULHERES

*The Lancet, Vol. 374,
N 9685, Pg 182 - 184,
18 de julho de 2009
Jared M Baeten
(jbaeten@u.
washbgton.edu),
Connie Celum,
Thomas J Coates*

Nesta edição do *The Lancet*, Maria Wawer e colegas, do Programa de Ciências da Saúde de Rakai, Uganda, informam os resultados de um ensaio clínico que examinou se a circuncisão de homens com HIV reduz a transmis-

são do HIV a suas parceiras mulheres não infectadas. A incidência do HIV não foi estatisticamente diferente para mulheres cujos parceiros infectados foram randomizados para realizar a circuncisão comparada com aquela na qual os parceiros permaneciam não circuncidados. O Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança suspendeu o ensaio devido à futilidade numa análise intermediária, porque era estatisticamente improvável que a acumulação futura de eventos de transmissão do HIV mostrasse um benefício substancial da circuncisão no risco para HIV nas mulheres.

Assim, o ensaio não confirmou estudos observacionais anteriores que mostraram que as parceiras de homens circuncidados com HIV tinham menos chances de adquirir o HIV. Adicionalmente, os resultados do ensaio sugerem um risco aumentado para o HIV em algumas mulheres: no sexto mês de acompanhamento, a taxa de infecção em parceiras de homens circuncidados que retomaram a atividade sexual antes da cicatrização foi de 27,8%, comparada com a taxa de 9,5% em parceiras de homens que realizaram a circuncisão mas atrasaram as atividades sexuais até a cicatrização, e 7,9% em parceiras de homens não circuncidados. Esta análise de subgrupo foi iniciada depois que o ensaio foi suspenso e os resultados foram inesperados. Assim o dado deve ser interpretado com cautela. Não há outros ensaios de circuncisão em homens com HIV em curso. As lições do estudo de Wawer e colegas devem ser consideradas com cuidado para avaliar se o planejamento de outro ensaio é agora factível ética e logisticamente.

Há três anos, ensaios randomizados em Quênia, África do Sul e Uganda mostraram conclusivamente que a circuncisão reduz o risco de um homem adquirir o HIV em aproximadamente 50%. A OMS e o UNAIDS recomendam que aos homens que procurem a circuncisão seja fornecido este procedimento, independentemente da sua sorologia para o HIV, incluindo homens que não querem se testar para o HIV. Apesar dos resultados de Wawer e colegas, apoiamos esta recomendação. O conhecimento da sorologia de um indivíduo é uma ferramenta poderosa para a prevenção do HIV. Porém, a testagem para o HIV não deve ser um empecilho para receber um serviço comprovado de prevenção para o HIV. O fornecimento de circuncisão somente para homens sem HIV pode estigmatizar os infectados ou os que rejeitam a testagem e potencialmente afastar os homens em maior risco de acessar serviços de prevenção para o HIV. Um fato importante é que a circuncisão masculina não deve se tornar um marcador popular para a falta de infecção pelo HIV. As mensagens à comunidade devem enfatizar este fato como também a necessidade de uso continuado do preservativo e redução de número de parceiros para otimizar a redução de risco para o HIV depois da circuncisão.

A circuncisão fornece um contato raro entre homens jovens de áreas com alta prevalência do HIV e serviços de saúde. Os programas de circuncisão devem aproveitar ao máximo a oportunidade de fornecer preservativos e aconselhamento de redução de risco e oferecer a testa-

gem voluntária para o HIV. O aconselhamento após o procedimento nos homens que realizam a circuncisão, especialmente se tiverem HIV ou desconhecem sua sorologia, deve enfatizar a importância de atrasar a atividade sexual até a completa cicatrização para evitar o risco aumentado de transmissão do HIV aos parceiros sexuais. Como os homens podem não serem capazes de avaliar a cicatrização adequadamente e como a pele recentemente cicatrizada pode ser frágil, é aconselhável um período de abstinência após a circuncisão (de aproximadamente 6 semanas).

Apesar de no curto prazo a circuncisão de homens com HIV não parecer reduzir diretamente o

As mulheres com parceiros circuncidados, têm riscos inferiores de infecções de transmissão sexual

risco para o HIV nas suas parceiras mulheres, elas terão benefícios dos programas de circuncisão masculina. Espera-se que programas de grande escala de circuncisão masculina levem à diminuição da prevalência do HIV em comunidades em 10 a 20 anos, tanto em homens como em mulheres, reduzindo novas infecções em homens e a transmissão para as suas parceiras. Numa escala de tempo menor, o risco de uma mulher com HIV pode ser substancialmente reduzido se a circuncisão protege seu parceiro masculino de adquirir o HIV. Na verdade, notícias informais sugerem que o interesse na circuncisão dos homens jovens nos primeiros programas na África em parte são estimulados

pela preferência das mulheres pelos parceiros circuncidados. Finalmente, as mulheres com parceiros circuncidados, independentemente da sua sorologia para o HIV, têm riscos inferiores de infecções de transmissão sexual como *Trichomonas vaginalis*, vaginose bacteriana, vírus do herpes simplex tipo 2, e HPV.

Um dado surpreendente do ensaio nesse número de *The Lancet* é a alta taxa de transmissão do HIV. Em 24 meses, a probabilidade acumulada do HIV foi de 13,4% para as mulheres no grupo controle, uma incidência maior do que em coortes de mulheres em alto risco que tomaram parte em ensaios recentes para microbicidas vaginais. O alto risco para HIV em casais que vivem uma relação sorodiscordante estável está cada vez mais reconhecida. Uma prioridade de saúde pública deve ser os serviços de prevenção para esta população, incluindo a testagem para HIV dos casais, facilitação da revelação da sorologia positiva e serviços de aconselhamento regulares. Estes serviços devem ser incorporados nos programas de circuncisão masculina, fornecendo assim maior proteção às mulheres sem HIV.

Os resultados deste estudo não devem obstruir programas de aumento de serviços de circuncisão para homens em risco para HIV. O envolvimento de mulheres na tomada da decisão sobre a circuncisão oferece uma oportunidade para estimular a informação sobre os riscos e benefícios da circuncisão, para homens e mulheres, e para aconselhamento de redução de risco focalizado em casais sorodiscordantes para o HIV. ■

MILHARES DE HOMENS FAZEM CIRCUNCISÃO, NA ÁFRICA DO SUL

Busca cada vez maior por circuncisões contrasta com recursos de combate do governo

Milhares de jovens vão à única clínica para circuncisões na África do Sul. Cada um deita em uma das sete mesas de cirurgia próximas umas das outras e separadas apenas por um pano verde.

“Fiz 53 em um dia de trabalho de 7 horas”, conta Dino Rech, médico que ajudou a criar o espaço altamente eficiente para realizar cirurgias nessa clínica financiada por franceses.

A circuncisão mostrou que reduz o risco de um homem contrair HIV em mais da metade. Ainda assim, dois anos depois de a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendar a cirurgia, o governo do país ainda não a oferece para ajudar a combater a doença ou educar o povo sobre seus benefícios.

Outros países africanos estão oferecendo o procedimento a milhares de pessoas. Mas na África do Sul, país central no coração da epidemia, o governo tem mantido silêncio sobre a questão, apesar das duras críticas internacionais que tem enfrentado por fracassar em combater e tratar a AIDS.

“Países ao nosso redor com menos recursos, tanto humanos quanto financeiros, são capazes de atingir mais”, observa Quarraisha Abdool Karim, a primeira diretora do programa nacional da África do Sul de combate a AIDS, iniciado durante o governo do presidente Nelson Mandela. “Eu queria entender por que a África do Sul, com uma quantidade invejável de recursos, não é capaz de responder à epidemia da forma como Botsuana e Quênia o fazem.”

Mesmo sem envolvimento do governo, a demanda pela cirurgia, feita gratuitamente com anestesia local, aumentou no ano passado na clínica de Orange Farm. Ainda assim, os homens recebem aconselhamento para continuar a usar camisinhas, uma vez que a circuncisão protege parcialmente.

Os homens costumam aguardar nervosos. A maioria esperava que o procedimento os ajudasse a ficar saudáveis no país com mais pessoas infectadas pelo HIV do que qualquer outro. Mas alguns admitiram ter outra motivação sur-

preendente e poderosa: ouviram de amigos recém-circuncidados que o sexo melhorou. Eles dizem que dura mais, que as amantes acham que o cara é mais limpo e excitante na cama.

“Minha namorada estava me perturbando para fazer isso”, lembra Shane Koapeng, 24 anos. “Então resolvi fazê-lo.”

Como novas infecções por HIV continuaram a superar os esforços para tratar os doentes na África, aumenta a preocupação com a elevação dos custos do tratamento para um número cada vez maior de pacientes que precisam de remédios para o resto de suas vidas. Quase 2 milhões de pessoas foram infectadas em 2007 na África Subsaariana, aumentando o total dos que vivem com HIV na região para 22 milhões, segundo estimativas da Organização das Nações Unidas.

Os grandes doadores internacionais para programas de AIDS, incluindo os Estados Unidos e o Fundo Global para a Luta contra AIDS, Tuberculose e Malária, estão prontos para fornecer dinheiro para

circuncisão dos homens. Mas os países têm de estar prontos para aceitar a ajuda.

“Você não pode impor isso estando de fora, particularmente numa intervenção tão sensível como essa”, observa o diretor-executivo do Fundo Global, Michel Kazatchkine.

Médicos da área de saúde pública concordam que circuncidar milhões de homens não será tarefa simples. A África sofre com falta de médicos e en-

fermeiras, e a circuncisão é potencialmente um campo minado político e cultural em países onde alguns grupos étnicos a praticam, mas outros não.

Ainda assim, alguns países estão mostrando que pode ser feito. Em Botsuana, a circuncisão foi amplamente interrompida no fim do século XIX e no início do século XX pelos missionários cristãos e administradores britânicos da era colonial. Mas Festus Mogae, presidente de 1998 a 2008,

forneceu uma aprovação fundamental da circuncisão masculina antes de deixar o cargo.

No ano passado, o governo treinou equipes médicas para fazer circuncisões em todos os hospitais públicos e pretende até 2016 ter circuncidado 470 mil homens desde a infância até a idade de 49 anos - o que corresponde a 80% do número total nesse grupo. ■

Fonte: Jornal do Brasil - RJ

PREPARAÇÃO PARA A DIVULGAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS DE PREVENÇÃO BASEADA EM ANTIRRETROVIRAIS

Publicamos abaixo uma lista dos ensaios de Prevenção baseada em antirretrovirais (ARV). Observamos que alguns têm data de conclusão em 2010 e provavelmente seus resultados serão divulgados antes da publicação do *Boletim Vacinas 23*. As informações disponíveis são as publicadas nos *Boletim Vacinas 20* e *21*, que sugerimos ler.

A Tabela a seguir pode ser comparada com a publicada no *Boletim Vacinas 20*. Há alguns atrasos para a finalização dos ensaios. Por ou-

tro lado, estão incluídas na última coluna dados sobre as Análises Intermediárias de cada ensaio. Estas análises, realizadas pelos Comitês de Dados e Segurança de cada ensaio, avaliam a possibilidade do estudo mostrar eficácia até a sua finalização, eficácia precoce e se os eventos adversos observados colocam em risco a segurança dos voluntários. Se o Comitê não solicitar a suspensão do ensaio, significa que os dados de segurança são aceitáveis e que o estudo pode mostrar eficácia quando concluído.

No momento de divulgação dos dados destes ensaios, será importante não fazer avaliações precipitadas e aguardar uma informação pormenorizada, se possível divulgada em revista ou conferência científicas. A experiência com a divulgação – em 24 de setembro e em 20 de outubro deste ano – dos dados do ensaio de vacinas concluído na Tailândia, sugere cautela. Com efeito, os dados divulgados em outubro diminuíram o otimismo resultante daqueles divulgados em setembro.

Tabela

Estudos para Prevenção baseada em ARV: PrEP Oral e Microbicidas Tópicos (Agosto 2009) (www.avac.org)

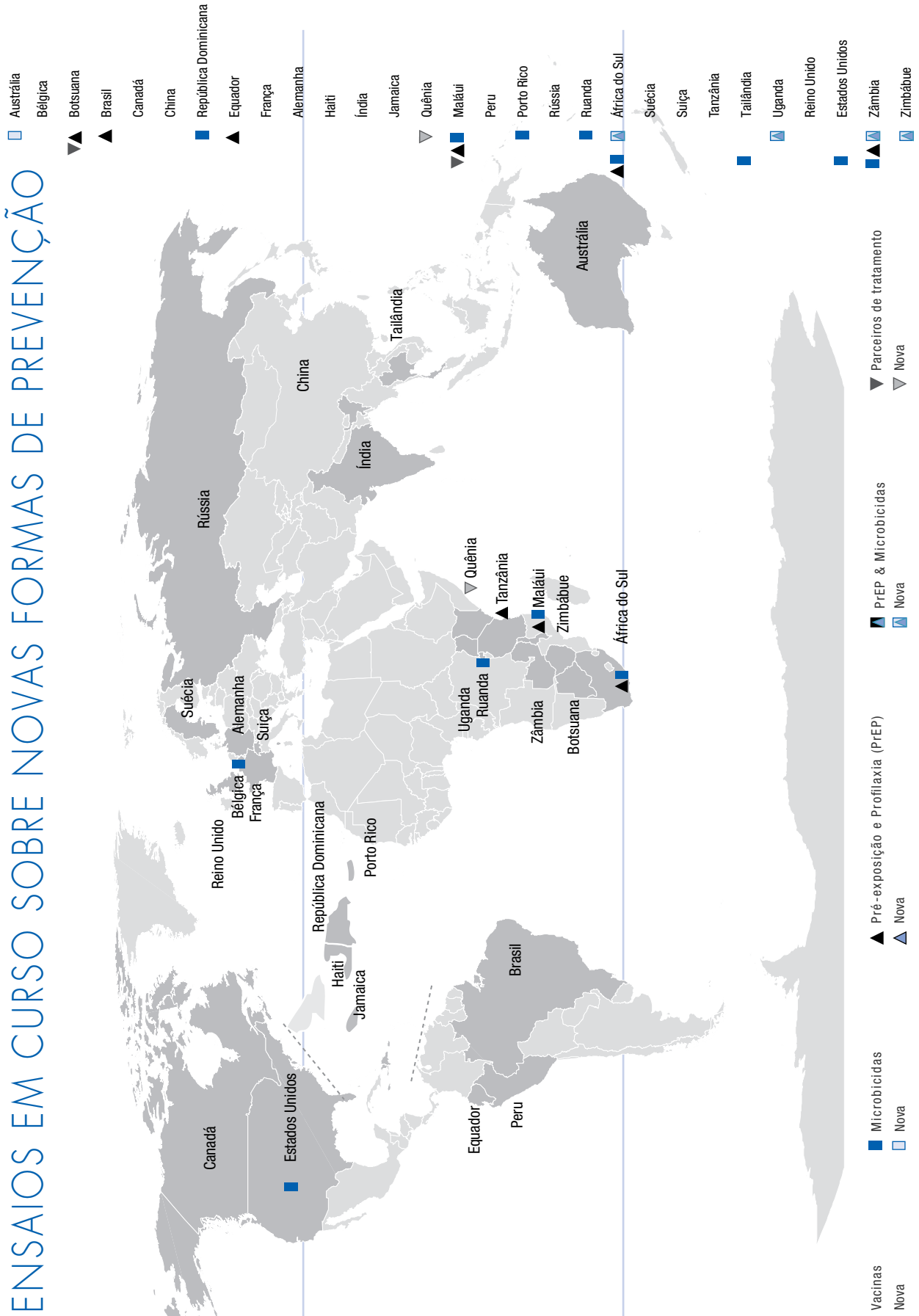
Localidade	Patrocinador/ Financiador	População (modo de exposição)	Estratégia(s) de PrEP testadas (diária)	Situação/ Conclusão prevista
Ensaio de Extensão de Segurança; Estados Unidos	CDC	400 homens gays e outros HSH (pênis/recto)	TDF	Recrutamento finalizado – em andamento /2009 Análise final de Dados: primeiro trimestre de 2010
Estudo de Tenofovir Bangcoc, Tailândia	CDC	2.400 UDI (parenteral)	TDF	Recrutando /2010 Primeira análise intermediária: out. 2009
Caprisa 004; África do Sul	CAPRISA, FHI, Conrad, USAID, LIFEIab	1.200 mulheres heterossexuais (vaginal)	Gel tópico de TDF dependendo do coito	Recrutamento concluído /2010 Primeira análise intermediária: 2008; segunda análise intermediária: terceiro trimestre 2009
TDF2 (CDC 4940) Botsuana	CDC	2.000 homens e mulheres heterossexuais (pênis/vagina)	TDF/FTC (mudança do TDF no 1º trimestre de 2007)	Recrutando/2012
Estudo iPrEX; Brasil, Equador, Peru, EUA, África do Sul	NIH, BMGF	3.000 homens gays e outros HSH (pênis/recto)	TDF/FTC	Recrutando /2011 Primeira análise intermediária: outubro-dezembro 2009
Estudo de PrEP de Parceiros; Quênia, Uganda	BMGF	3.900 casais heterossexuais sorodiscordantes (pênis/vagina)	TDF; TDF/FTC	Recrutando /2012
(FEMPREP)Quênia, Maláui, África do Sul, Tanzânia, Zâmbia	FHI, USAID	3.900 mulheres heterossexuais de alto risco (vaginal)	TDF/FTC	Recrutando/2012
Estudo VOICE (MTN 003); África do Sul, Uganda, Zâmbia, Zimbábue; localidades adicionais a definir	MTN, NIH	5.000 mulheres heterossexuais sexualmente ativas (vaginal)	TDF; TDF/FTC; TDF gel	Recrutando/2013
IAVI E001 e 002 Quênia, Uganda	IAVI	150 casais sorodiscordantes e homens e mulheres em risco (vagina, e pênis/rectal)	TDF/FTC; TDF/FTC oral intermitente duas vezes por semana mais dose para o coito	Planejamento / 2010 Início: terceiro semestre de 2009

BMGF – Fundação Bill & Melinda Gates; CDC – Centros de Controle de Doenças dos EUA; FHI – Family Health International; MTN – Rede de Ensaio com Microbicidas; NIH – Institutos Nacionais de Saúde

ENSAIOS EM CURSO SOBRE NOVAS FORMAS DE PREVENÇÃO

OUTRAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

Estudos para prevenção baseada em antirretrovirais



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

(continuação do Boletim 21)

No número anterior do *Boletim Vacinas*, informamos sobre o acesso aos antirretrovirais emtricitabina e à combinação tenofovir mais emtricitabina. A emtricitabina (FTC, Emtriva) é um inibidor da transcriptase reversa, muito semelhante à lamivudina (3tc). Uma diferença é que sua meia vida é o dobro daquela da lamivudina.

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

A falta de registro junto à ANVISA é um obstáculo muito sério para o acesso a qualquer medicação no Brasil

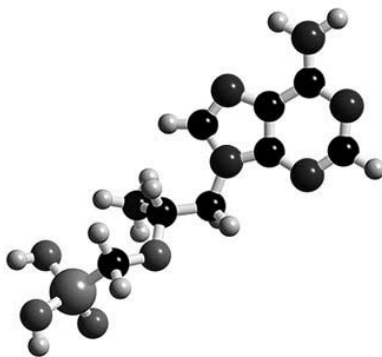
pacientes com HIV/AIDS com estas duas medicações em combinação com outras. Em agosto de 2008, a FDA licenciou o Tenofovir para o tratamento da Hepatite B.

Na atualidade há vários ensaios clínicos em curso no Brasil, segundo a página www.clinicaltrials.gov do NIH (Institutos Nacionais de Saúde

dos EUA) que envolvem a emtricitabina e o antirretroviral tenofovir, em combinação entre si ou com outros antirretrovirais. São ensaios de prevenção em pessoas sem HIV, de tratamento para pessoas com HIV e tuberculose, para mulheres com HIV grávidas, para tratamento de pessoas com HIV e para prevenção em casais sorodiscordantes. Também há ensaios para o tratamento da Hepatite B, isoladamente ou em combinação com outras medicações.

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

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



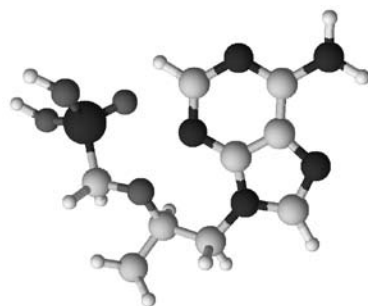
Isto significará que os brasileiros foram bons para participar dos riscos do ensaio mas não para usufruir dos benefícios

o Comitê Comunitário de Vacinas, o Grupo de Trabalho em Propriedade Intelectual (GTPI), o Fórum das ONG/AIDS de São Paulo e o GIV escreveram ao laboratório Gilead solicitando a imediata apresentação do pedido de registro junto à ANVISA para o tratamento do HIV. O laboratório disse que iria fazer isto ainda neste ano. Em agosto, tivemos uma reunião com o laboratório Gilead que reiterou que depositaria o pedido para a combinação junto à ANVISA, disse que não solicitaria o registro da emtricitabina, a pretexto de seu pouco uso e dos escassos recursos humanos da empresa para estes fins. Aproveitamos a reunião para solicitar o pedido de registro do Tenofovir para Hepatite B, já liberado pela FDA desde agosto de 2008. O laboratório negou também a possibilidade de solicitação de registro do Tenofovir para Hepatite B devido a um acordo com o laboratório Glaxo Smith Kline, que possui outro medicamento para Hepatite B. Em 25 de setembro a Gilead nos informou de seu pedido de registro do Truvada junto à ANVISA, para tratamento do HIV. A falta de registro junto à ANVISA é um obstáculo muito sério para o

acesso a qualquer medicação no Brasil. Deste modo, surpreende que seja utilizada em pesquisa no Brasil para tratamento do HIV, uma medicação que ainda não está registrada no Brasil **e cujo registro podia ter sido solicitado faz alguns anos!** Se o registro não existir, não poderá haver acesso. E portanto, isto significará que os brasileiros foram bons para participar dos riscos do ensaio mas não para usufruir dos benefícios.

Lembramos que estas medicações estão em uso nos estudos de PrEP. Se houver novas indicações para o uso delas, como esta por exemplo, devemos exigir que seja solicitado o registro para esta finalidade junto à ANVISA.

Em setembro de 2009, o Fórum das ONG/AIDS de São Paulo e o GIV reuniram-se com a ANVISA. Com o objetivo de resolver os problemas citados acima, eles solicitaram que quando da autorização da entrada de uma medicação para um ensaio clínico no Brasil, a ANVISA solicite o compromisso do patrocinador de pedir o registro da medicação até no máximo um ano depois da primeira solicitação em qualquer outro país.



Seria útil que o CADE (Conselho Administrativo de Defesa Econômica) do Ministério da Justiça, que supervisiona os casos de cartelização no Brasil se manifestasse à respeito

O jornal O Estado de São Paulo de 26/10/2009 (pag. A12) informa que a ANVISA autorizou o uso do Tenofovir também para pacientes com Hepatite B, por solicitação do Ministério da Saúde, sem pedido do detentor da patente (Gilead). Parabizamos o Ministério da Saúde e a ANVISA por esta decisão, contra cartéis da indústria farmacêutica. Seria útil que o CADE (Conselho Administrativo de Defesa Econômica) do Ministério da Justiça, que supervisiona os casos de cartelização no Brasil se manifestasse a respeito.

Portanto, instamos às instituições que sediam os ensaios, aos pesquisadores e membros da equipe de pesquisa, aos patrocinadores, aos Comitês de Ética em Pesquisa, à CONEP, aos membros de Comitês de Acompanhamento Comunitário (quando houver), às ONG/AIDS e aos interessados em geral que supervisionem cuidadosamente o estado de registro dos medicamentos utilizados e exijam o compromisso de pedido imediato de registro deles junto à ANVISA, caso este seja solicitado em qualquer outro país. ■

“TESTAR E TRATAR” PARA ELIMINAR A INFECÇÃO PELO HIV

Adaptado do Boletim VAX julho de 2009, Vol. 7, N. 7

Por Regina McEnery

Kristen Jill Kresge contribuiu na redação deste artigo.

Milhões de vidas foram salvas pela terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) – combinação de drogas antirretrovirais (ARV) para o tratamento da infecção pelo HIV. No entanto, diante de uma estimativa de 7400 novas infecções por dia, estratégias eficazes para prevenir o alastramento do HIV continuam imprescindíveis. “Sem a perspectiva de descoberta de uma vacina ou microbicida em breve, precisamos considerar outras abordagens”, disse Sarah Fidler, do Imperial College, em discurso proferido na V Conferência sobre Patogênese, Tratamento e Prevenção do HIV da Sociedade Internacional de Aids (IAS), realizada de 19 a 22 de julho na Cidade do Cabo, na África do Sul.

A estratégia, que recebeu considerável atenção na Conferência da IAS, é conhecida como “testar e tratar”. Esta abordagem requer teste universal para detecção do HIV e tratamento imediato de todos os indivíduos infectados pelo vírus. As diretrizes atuais para iniciar o tratamento variam de acordo com o país e as circunstâncias, mas a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o início do trata-

mento quando a pessoa desenvolve Aids (condição definida pela OMS como tendo menos que 200 células T CD4+ por mm³ de sangue) ou uma doença relacionada à Aids.

A pressuposição básica da estratégia “testar e tratar” é que as pessoas que seguem à risca regimes de tratamento com ARV terão cargas virais mais baixas, ou seja, menor quantidade de vírus em circulação

As pessoas que recebem tratamento adequado passam, no mínimo, a apresentar menor probabilidade de transmissão do HIV

em seus corpos. Já que estudos comprovaram que a carga viral é o principal fator predictor do risco de transmissão sexual do HIV, a probabilidade de indivíduos sob tratamento com ARV e cargas virais reduzidas transmitirem o HIV a outras pessoas deva ser menor.

Portanto, colocar mais pessoas infectadas pelo HIV sob tratamento o mais rápido possível também poderia, teoricamente, reduzir o alastramento do HIV. Na verdade, um estudo de Quinn et al. (publicado em 2000 no

New England Journal of Medicine) que estudou a transmissão do HIV em 416 casais heterossexuais sorodiscordantes no distrito de Rakai, em Uganda, não detectou nenhuma infecção quando o parceiro infectado tinha carga viral inferior a 1.500 cópias de HIV.

Julio Montaner, presidente da IAS, afirma que há vários anos os pesquisadores estão seguros que, se utilizados de maneira apropriada, os ARV proporcionam um benefício duplo. “Em primeiro lugar, reduzem os índices de morbidade e mortalidade entre [indivíduos] infectados pelo HIV”, declara. “Além disso, as pessoas que recebem tratamento adequado passam, no mínimo, a apresentar menor probabilidade de transmissão do HIV. Portanto, se um número elevado de pessoas forem tratadas, o impacto sobre a epidemia pode ser significativo.” Modelos matemáticos sugerem que é possível que a estratégia “testar e tratar” possa até eliminar o HIV em um prazo de 50 anos.

No entanto, Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA, ressalva que a abordagem “talvez não funcione”. Em discurso na Conferência da IAS, disse que é

preciso “examinar esta possibilidade antes de promovermos a abordagem proposta”.

O NIAID e outras organizações agora estudam a viabilidade da estratégia “testar e tratar”, incluindo o efeito que os ARV têm sobre a redução da transmissão do HIV e a viabilidade da implementação de testes universais para detecção do vírus. “Precisamos determinar esses fatores com base em fatos ou termos problemas”, diz Myron Cohen, diretor do Instituto de Saúde Global e Doenças Infecciosas da Universidade da Carolina do Norte, que também estuda a estratégia.

Mesmo se for comprovado que funciona, existem numerosos obstáculos logísticos e financeiros à implementação da estratégia. Com base nas diretrizes de tratamento atuais, somente cerca de um terço das pessoas que precisam de terapia a recebem no momento. Tratar todas as pessoas atualmente infectadas pelo HIV, independente do status da doença, aumentaria drasticamente o número de pessoas que se qualificariam para receber ARV.

ESTRATÉGIA “TESTAR E TRATAR” POSTA À PROVA

Por Regina McEney

Uma estratégia para implementar testagem universal para detecção do HIV e tratamento imediato [às pessoas infectadas] está recebendo cada vez mais atenção e exame detalhado por parte de pesquisadores que atuam na área de prevenção do HIV elevando substancialmente os custos de tratamento.

Os autores do estudo usaram a África do Sul para criar um modelo de uma epidemia de HIV generalizada

“Por que considerar a estratégia “testar e tratar” se não é possível nem colocar todas as pessoas infectadas [que precisam de tratamento agora] em terapia com drogas antirretrovirais?” A pergunta foi feita por Fauci aos participantes da Conferência da IAS. Ele respondeu à própria pergunta dizendo que estas questões são complementares e precisam ser abordadas ao mesmo tempo.

Modelo

O modelo matemático que gerou grande parte do debate atual sobre a viabilidade da estratégia “testar e tratar” foi desenvolvido por um quinteto de pesquisadores da OMS e publicado no periódico médico *The Lancet*, em janeiro de 2009. Os autores do estudo usaram a África do Sul para criar um modelo de uma epidemia de HIV generalizada. Eles supuseram que, ao testar todos os adolescentes e adultos com pelo menos 15 anos de idade todo ano e fornecer ARV imediatamente às pessoas infectadas, a incidência do HIV cairia de pouco

o período de infecção aguda ou primária, que ocorre logo depois da infecção pelo HIV, e quando a carga viral é mais elevada, só dura cerca de dois meses

mais de 1% ao ano para 0,05% ao ano. Assim, a epidemia seria eliminada efetivamente em um prazo de 50 anos. Os autores sugeriram que a epidemia terminaria porque nenhuma nova infecção ocorreria e as pessoas já infectadas pelo HIV, por fim, morreriam.

Várias hipóteses foram programadas no modelo, incluindo as de que todas as transmissões de HIV seriam heterossexuais, que 95% da população que recebem ARV seguiria o regime de tratamento à risca, e que o acesso a outras drogas estaria disponível aos indivíduos cujo primeiro regime de HAART tivesse falhado no controle do vírus. Em muitos países, a disponibilidade de uma segunda linha de regimes de tratamento com drogas é limitada e, muitas vezes, é algo proibitivamente caro. O modelo também se baseou na pressuposição de que o período de infecção aguda ou primária, que ocorre logo depois da infecção pelo HIV, e quando a carga viral é mais elevada, só dura cerca de dois meses e contribui para apenas 10% das transmissões de HIV.

No entanto, o estágio de infecção aguda é quando o risco de transmissão do HIV é considerado mais alto. “As pressuposições deles a respeito do efeito desta estratégia são muito otimistas”, escreveu David Wilson, pesquisador de Aids da Universidade de New South Wales, em Sydney, em um comentário publicado três meses depois no *The Lancet*. “Eles pressupõem que a terapia com ARV reduziria a infecciosidade em 99%”, escreveu Wilson. “Este nível de redução é improvável.”

Brian Williams, pesquisador da OMS que criou o modelo matemático e atua no Centro Sul-Africano de Modelagem e Análise Epidemiológica, diz que o volume de e-mails e cobertura da imprensa que o estudo publicado no *The Lancet* gerou foi superior a todas as suas experiências anteriores. Muitos pesquisadores levantaram questões a respeito do modelo. Os pesquisadores da OMS reconhecem que é necessário ter dados melhores sobre a estratégia “testar e tratar” e esperam que estudos sejam realizados para determinar se a abordagem é viável. “Os obstáculos reais são políticos, não científicos”, diz Williams. “Se não existir vontade política, não funcionará.” A OMS realizará uma reunião no quarto trimestre deste ano para debater a estratégia.

Viabilidade

Neste meio tempo, vários pesquisadores já trabalham para determinar a viabilidade da estratégia. O NIAID, em parceria com os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, desenvolve e patrocina estudos pilotos que abordam a visibilidade de testes universais de detecção do HIV e investigam quais estratégias de teste e aconselhamento voluntários funcionam melhor em populações específicas com práticas de alto risco. O risco de transmissão do HIV é alto durante o estágio agudo

As estratégias de testes precisariam se concentrar em indivíduos que apresentam o maior risco de infecção pelo HIV

da infecção pelo vírus, portanto as estratégias de testes precisariam se concentrar em indivíduos que apresentam o maior risco de infecção pelo HIV, fornecendo-lhes ARV logo depois de serem infectados. No entanto, tem sido difícil fazer com que indivíduos de alto risco se submetam a testes de rotina, mesmo nos países onde o tratamento é acessível e os testes de rotina são recomendados. Uma análise recente do CDC em 34 estados dos EUA revelou que 38% dos indivíduos avançam para o estágio da Aids em um ano depois de diagnosticados com HIV, ressaltando a falha em identificar indivíduos infectados pelo HIV logo depois de serem infectados. Os cientistas também precisarão medir o grau de eficácia dos ARV quanto à prevenção da transmissão. Embora grande parte dos cientistas acredite que os ARV, ao suprimir a carga viral, possam ajudar a reduzir a transmissão do HIV, isso não foi cientificamente demonstrado.

“Adoro modelos matemáticos”, diz Cohen, “mas o modelo em questão está baseado em algumas pressuposições: se testarmos todo mundo, tratarmos todo mundo, e a terapia funcionar bem, haverá prevenção da transmissão. Isso está bem longe de ser verdade absoluta”. Cohen lidera um estudo na África, Ásia e América Latina que examina se o início precoce do tratamento com ARV reduz o risco de transmissão heterossexual do HIV. O estudo comparará os índices de transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes (um parceiro infectado pelo HIV e o outro não) baseado em dois cenários: o parceiro infectado pelo HIV inicia o tratamento com ARV

Dados clínicos limitados mostram qual a porcentagem das infecções pelo HIV que resultaram de transmissão durante o estágio agudo da infecção.

na fase inicial da infecção ou começa a tomar ARV somente quando a quantidade de células T CD4+ em seu corpo cai para um número entre 200 e 250. O plano é recrutar 1 750 casais no estudo de sete anos.

Também será necessário realizar mais pesquisas para estudar a relação entre o estágio da infecção pelo HIV e a probabilidade de transmissão. Existem dados clínicos limitados que mostram qual a porcentagem das infecções pelo HIV que resultaram de transmissão durante o estágio agudo da infecção.

Carga financeira

Na conferência da IAS, a sustentabilidade dos programas globais de tratamento do HIV receberam muita atenção devido à atual crise econômica. O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) e o Banco Mundial comunicaram em julho que alguns programas de tratamento internacionais estão enfrentando carência de drogas, resultando em interrupções no tratamento de alguns indivíduos, pois a recessão mundial levou alguns doadores dos setores público e privado a reduzirem o volume de seus financiamentos. Isso levou diversos pesquisadores a ponderar de onde viria o dinheiro adicional necessário para implementar a estratégia “testar e tratar”.

US\$ 25 bilhões serão necessários para assegurar o acesso universal ao tratamento, prevenção, atendimento e suporte relacionados ao HIV em países de baixa e média rendas até 2010

“Os proponentes da estratégia não estão sendo realistas e podem prejudicar bastante os programas de tratamento se houver competição pelos recursos”, diz Ron Gray, professor de população e planejamento familiar no Centro de Saúde Global Johns Hopkins.

O UNAIDS estima que US\$ 25 bilhões serão necessários para assegurar o acesso universal ao tratamento, prevenção, atendimento e suporte relacionados ao HIV em países de baixa e média rendas até 2010, incluindo US\$ 7 bilhões para fornecimento de tratamento, com base nas diretrizes de tratamento atuais. Em 2008, US\$ 14 bilhões estavam disponíveis para programas relacionados ao HIV. Os pesquisadores da OMS sugerem que, embora a implementação da estratégia “testar e tratar” requeira substancialmente mais dinheiro a curto prazo, a carga financeira seria aliviada com o passar do tempo, à medida que o número de novas infecções diminui.

Comentário

A abordagem pessimista sobre o **preço** da estratégia “Testar e Tratar”, oferecendo acesso a tratamento a todas as pessoas com HIV do mundo (estimadas em 36 milhões) deve ser confrontada com estas outras possibilidades:

1. se houver uma vacina preventiva para o HIV, deveremos vacinar não somente 36 milhões de pessoas, mas bilhões de pessoas sem HIV. A qual preço? Ou esta estratégia só servirá às pessoas ricas?
2. se a estratégia PrEP (com o uso de dois ARV) se comprovar eficaz ela deverá estar acessível também para as pessoas sem HIV, que são bilhões. A qual preço? Será possível fornecer ARV às pessoas sem HIV num contexto onde não há tratamento para as pessoas sem HIV que necessitam de tratamento?
3. estudos recentes comprovam a conveniência de começar o tratamento com contagens próximas de 500 células T CD4+, o que necessariamente aumenta o número de pessoas com HIV com indicação de tratamento.

ENSAIO CLÍNICO PARA TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO INCLUI CENTRO NO BRASIL

Íntegra em <http://www.htpn.org/researchstudies>

Atualmente há só um ensaio de eficácia para tratamento como prevenção no qual os pesquisadores avaliam o uso de medicamentos antirretrovirais (ARV) usados para tratar o HIV em pessoas com HIV para reduzir o risco de transmitir o vírus a outras. O ensaio HPTN 052 vai

recrutar 1750 casais heterossexuais sorodiscordantes (um parceiro tem HIV e o outro não). O estudo terá dois grupos (G1 e G2): no G1 o parceiro com HIV inicia o tratamento com ARV no recrutamento, independentemente da sua contagem de células CD4, e no G2 o parceiro com HIV atrasa o início da terapia com ARV até que tenha indicação clínica. Todos os participantes do ensaio recebem aconselhamento e insumos para prevenção e também tratamento para infecções de transmissão sexual. O ensaio HPTN 052 tem centros no Brasil, EUA, Índia, Maláui, Tailândia, e Zimbábue.

- **Desenho:** estudo de Fase III, com dois braços, randomizado, controlado, multicêntrico.
- **População:** casais sorodiscordantes no qual o parceiro com HIV nunca usou ARV e a contagem de células T CD4+ varia entre 350 e 550 células/mm³.
- **Tamanho:** Aproximadamente 1750 casais.
- **Duração:** Aproximadamente 78 meses. Todos os casais serão acompanhados até que o último casal complete 60 meses de acompanhamento.
- **Tratamentos:** os ARV são Biovir [3TC + AZT], Atazanavir, Efavirenz, Nevirapina, Tenofovir, 3TC, ddi-EC, d4T, Kaletra/Aluvia [LPV/r], e Truvada [FTC + TDF].
- **Objetivo Primário:** comparar as taxas de infecção entre os casais do G1 e do G2.

No Brasil, a pesquisadora principal é a Dra. Beatriz Grinsztejn (Fiocruz do Rio de Janeiro) cujo e-mail é gbeatriz@ipecc.fiocruz.br ■

ENSAIO DE FASE II É INICIADO NOS EUA

IAVI Report, julho-agosto 2009, Regina McEnery

Foi iniciado recentemente o recrutamento de voluntários num ensaio de Fase II. Ele testará a eficácia e segurança do esquema primário mais reforço de duas candidatas desenvolvidas pelo Centro de Pesquisa em Vacinas (VRC) do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA. O nome deste ensaio é HVTN 505, e é patrocinado pela NIAID e conduzido pela HVTN (Rede de Pesquisa de Vacinas para o HIV dos EUA). A equipe visa recrutar 1.350 HSH em 15 locais de 12 cidades dos EUA.

O esquema envolve três vacinações iniciais (primário) com DNA que codifica os genes **gag, pol e nef** do subtipo B do vírus HIV e o gene **env** dos subtipos A, B e C. Depois haverá uma vacinação com uma vacina (reforço) de vetor adenovírus 5 (Ad5) codificando os genes **gag e pol** do subtipo B do vírus HIV e o gene **env** dos subtipos A, B e C do HIV. O ensaio HVTN 505 avaliará a segurança deste esquema como também sua capacidade para diminuir a carga viral nos voluntários que se infectarem apesar da vacinação.

O estudo não tem a possibilidade de detectar se este esquema pode prevenir a infecção pelo HIV. Originalmente era previsto que as candidatas fossem para um teste de maior escala, de Fase IIb, chamado PAVE 100, que envolveria 8.500 voluntários homens e mulheres HIV soronegativos da África e das Américas. Mas em 2007 outra can-

didata baseada no vetor Ad5 desenvolvida pela Merck, denominada MRKAd5, fracassou em prevenir a transmissão do HIV ou diminuir a carga viral nos voluntários vacinados, no ensaio conhecido como STEP. Assim, o ensaio PAVE 100 foi adiado. O protocolo para este ensaio foi revisado várias vezes antes de o NIAID chegar à versão atual.

Os resultados do ensaio STEP indicaram que os voluntários homens que receberam a candidata a vacina tiveram um risco maior de adquirir o HIV se fossem não circuncidados e tivessem anticorpos pré-existentes con-

Somente HSH circuncidados sem anticorpos pré-existentes contra o Ad5 serão elegíveis para o HVTN 505.

tra o vetor Ad5, comparados com os que receberam placebo e partilhavam destas características. Devido a estes resultados somente HSH circuncidados sem anticorpos pré-existentes contra o Ad5 serão elegíveis para o HVTN 505.

Scott Hammer, chefe do estudo HVTN 505 afirmou: "Estamos muito comprometidos com a população que esperamos recrutar para este ensaio. Sabemos que estamos solicitando um grande compromisso deles e faremos nossa parte para fornecê-los com aconselhamento e educação sobre vacinas e ter certeza de que entendem completamente os resultados do ensaio STEP."

Alan Fix, chefe de Pesquisa Clínica em Vacinas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH) afirma que há várias diferenças entre o esquema avaliado no ensaio HVTN 505 e a MRKAd5. Durante o ensaio STEP, os voluntários receberam três doses da candidata a vacina baseada no Ad5 enquanto que no HVTN 505 eles receberão só uma dose da candidata baseada no Ad5 como reforço, depois de três imunizações com a candidata de DNA. E a MRKAd5 não continha o gene **env**, enquanto neste esquema tanto o primário como o reforço contêm este gene. "Não sabemos se esta vacina com suas semelhanças e diferenças com a vacina da Merck irá se comportar do mesmo modo", afirma Fix. Por esta razão os pesquisadores decidiram restringir o estudo à população do HVTN 505. Ainda segundo Fix, o esquema em teste não está sendo avaliado para licenciamento futuro.

Ken Mayer, investigador principal do centro de Boston deste ensaio, afirma que os documentos de consentimento informado incluem informação sobre os resultados do ensaio STEP e estão sendo realizados fóruns de informação comunitária para auxiliar os voluntários potenciais a entender o ensaio e colocar os resultados no contexto adequado. Outros centros também realizarão encontros municipais nos próximos meses para esclarecer quaisquer perguntas sobre a participação no HVTN 505. ■

CARTA AOS VOLUNTÁRIOS DO ESTUDO STEP

Publicamos, a seguir, Carta aos Voluntários enviada pelos organizadores do Ensaio STEP. Entre outros assuntos ela se refere aos casos de infecção durante o estudo. Felizmente, a tendência de mais infecções no grupo de voluntários vacinados do que no grupo que usou placebo não se confirmou. Vale lembrar que ela nunca teve significação estatística.

03 de Setembro de 2009.

Prezado participante do Estudo Step,

Gostaríamos de atualizá-lo sobre informações adicionais que temos a respeito do Estudo Step.

Para lembrar, o Estudo Step usou uma vacina chamada MRKAd5 HIV-1 **gag/pol/nef** da Merck & Co., Inc (a "vacina MRK"). O Estudo Step incluiu 3.000 participantes na América do Norte e na América do Sul, no Caribe e na Austrália. A vacina usada nesse estudo continha uma versão atenuada do adenovírus 5 (Ad5), um vírus que pode causar o resfriado comum. Alguns participantes tinham sido, em algum momento de suas vidas, expostos naturalmente ao Ad5, e desenvolveram anticorpos para esse vírus. Esses anticorpos foram medidos como parte da triagem para o Estudo Step. Um quarto dos participantes do estudo não tinha anticorpos, ao passo que ¾ dos participantes tinham anticorpos antes de serem incluídos no estudo.

Em 2007, uma análise inicial dos resultados do estudo mostrou que a vacina MRK não era capaz de evitar a infecção pelo HIV. Ela também não reduziu a quantidade de vírus (carga viral) nos vacinados que se infectaram com o HIV após terem sido incluídos no estudo. Os resultados também mostraram que em determinados grupos de participantes do sexo masculino, ocorreu um maior número de infecções pelo HIV nos que receberam a vacina do que nos que receberam o placebo. Especificamente, ocorreram mais infecções pelo HIV nos que receberam a vacina do que nos que receberam o placebo entre homens que tinham anticorpos para Ad5 antes de entrarem no estudo (demonstrando infecção anterior pelo Ad5). Também houve mais infecções, nos que receberam a vacina do que naqueles que receberam o placebo, em outro subgrupo de homens não circuncidados (um homem não circuncidado tem o prepúcio sobre o pênis). Até 2007 havia ocorrido apenas uma infecção pelo HIV em uma participante do sexo feminino. Assim, o efeito da vacina em mulheres não pôde ser avaliado na época.

Devido a esses resultados, todas as vacinações no Estudo Step, e em outros estudos que usavam a vacina MRK, foram interrompidas. Todos os participantes do Estudo Step foram informados sobre esses resultados e lhes foi oferecido acompanhamento. Todos os participantes que se infectaram pelo HIV durante o estudo foram encaminhados para acompanhamento clínico.

Como resultado do acompanhamento de todos os participantes foi possível que a equipe de pesquisa tivesse informações adicionais importantes sobre a vacina e seus efeitos:

O número total de novas infecções pelo HIV (de outubro de 2007, quando examinamos os dados pela primeira vez, até o início de 2009) é praticamente o mesmo nos homens que receberam a vacina e nos que receberam o placebo.

Quando analisamos as novas infecções pelo HIV no subgrupo de homens que tinham anticorpos para Ad5 antes da inclusão, não se observou mais um número maior de infecções pelo HIV em homens vacinados em relação aos que receberam placebo. Na realidade, se analisarmos todos os dados de homens com anticorpos para Ad5 na inclusão (incluindo dados desde o início do estudo até o início de 2009), não há um número maior de infecções em homens que receberam a vacina em comparação aos homens que receberam o placebo.

Do mesmo modo, desde outubro de 2007, o número de novas infecções pelo HIV tem sido o mesmo entre os homens não circuncidados que receberam a vacina e entre os não circuncidados que receberam placebo. No entanto, quando analisamos todos os dados em homens não circuncidados (do início do estudo até o início de 2009), ainda há um número um pouco maior de infecções pelo HIV em homens que receberam a vacina do que em homens que receberam o placebo, embora a diferença entre os grupos não seja tão grande quanto foi ao examinarmos os dados pela primeira vez, em 2007.

Houve poucas infecções pelo HIV em participantes do sexo feminino. O número de infecções entre as mulheres que rece-

beram a vacina do Estudo Step e as que receberam placebo foi o mesmo. Devido ao número de infecções ser muito pequeno, não podemos dizer com certeza qual o efeito que a vacina teve nas mulheres em termos do risco de infecção pelo HIV.

Também examinamos a saúde de todos os participantes que se infectaram pelo HIV durante o estudo. Em comparação com os que receberam placebo, os participantes que receberam a vacina do Estudo Step tinham basicamente o mesmo nível de HIV no sangue (carga viral), o mesmo número de células imunológicas (contagem de CD4) e desenvolveram infecções relacionadas à AIDS basicamente na mesma proporção.

Como a segurança dos participantes do estudo é sempre nossa prioridade, continuamos a explorar a vacina e seus efeitos.

O Estudo Step é um dos mais importantes estudos de vacina anti-HIV que já foi conduzido. Sua participação neste estudo, e no estudo de acompanhamento (HVTN 504), leva a novas descobertas sobre o que será preciso para se desenvolver uma vacina de sucesso no futuro. Com cientistas dos Estados Unidos e de outros países, estamos aprendendo mais sobre como as vacinas podem ser usadas no futuro para controlar os níveis de HIV no sangue, como a resposta do corpo ao adenovírus pode afetar as respostas à vacina e como usar melhor os estudos em animais para descobrir como as vacinas irão funcionar em seres humanos. Este importante estudo continua a motivar todo o campo de vacina anti-HIV a seguir em frente. Por isso agradecemos a você por continuar a contribuir, com a sua participação, na busca por uma vacina anti-HIV.

Se tiver alguma pergunta sobre o Estudo Step, entre em contato com a equipe de pesquisa através do telefones (11) 50879915 / 50823954.

Se preferir podemos agendar uma conversa sua com um profissional da equipe aqui na Unidade de Pesquisa de Vacinas anti-HIV.

Atenciosamente,

Artur Olhovetchi Kalichman
Investigador Principal

ENSAIO PHAMBILI DE VACINA PARA HIV MOSTRA BENEFÍCIO EM MULHERES

Extraído de Keith Alcorn, 21 de outubro de 2009 (aidsmap)

A Dra. Glenda Gray informou durante a Conferência AIDS Vaccine 2009 em Paris sobre o ensaio clínico Phambili da vacina MRKAd5, que corria em paralelo ao ensaio STEP. Ela afirmou que as mulheres que se infectaram apesar da vacinação tiveram um nível de equilíbrio de carga viral inferior àquelas que se infectaram no grupo placebo.

Porém, os números envolvidos foram pequenos e a diferença entre as cargas virais não foi acompanhada pelas contagens de células T CD4.

O estudo foi um companheiro do STEP, que testou uma vacina desenhada para produzir respostas de imunidade celular. Esperava-se que estas protegessem contra a infecção, ou diminuíssem a progressão para a infecção naqueles que se infectassem apesar da vacinação, fornecendo assim um benefício clínico.

O estudo STEP foi suspenso em 2007 (ver Boletim Vacinas nº 18) porque o Comitê de acompanhamento de Dados e Segurança concluiu que ele nunca demonstraria eficácia.

Análises post-hoc (ou seja, depois de suspensas as vacinações e abertos os códigos, deixando de ser um ensaio duplo cego) mostraram que os homens não circuncidados e vacinados tinham um risco maior para a infecção pelo HIV do que se fossem não circuncidados e usassem placebo. Os voluntários vacinados com maiores títulos

O estudo foi um companheiro do STEP, que testou uma vacina desenhada para produzir respostas de imunidade celular

de anticorpos para o adenovírus-5 por exposições anteriores a este vírus também tinham mais risco de infecção pelo HIV do que os não vacinados nas mesmas condições.

O estudo Phambili testou a vacina em homens e mulheres em alto risco na África do Sul, e visava testar o potencial da vacina para proteção cruzada entre subtipos. A vacina era baseada no subtipo B do HIV-1, mas o subtipo circulante mais frequente na África do Sul é o subtipo C.

O estudo planejava recrutar 3.000 homens e mulheres em alto risco na África do Sul, mas foi suspenso quando o STEP interrompeu as vacinações. Naquele momento tinham sido recrutados 801 participantes.

A Dra. Glenda Gray informou resultados intermediários até dezembro de 2008. Nesse momento, 90% dos participantes estavam em acompanhamento e 80% deles tinham recebido pelo menos duas vacinações antes da suspensão das doses.

Em dezembro de 2008 uma análise de tentativa de tratamento modificada incluindo todos os participantes randomizados mostrou 24 infecções

nos que receberam a vacina e 17 no grupo de placebo, uma diferença não significativa. A análise por protocolo, que incluiu todos os que receberam pelo menos duas vacinações, mostrou 22 infecções no grupo vacinado contra 19 no grupo de placebo.

Apesar de nenhuma das diferenças entre as taxas de infecção ser estatisticamente significativa, em todas as análises houve mais infecções no grupo vacinado. As taxas de infecção por 100 pessoas-ano foram de 4,69 no grupo vacinado e de 3,8 no grupo placebo.

O Dr. Nelson Michael, do Programa Militar de Pesquisa em HIV dos EUA notou que as taxas de infecção neste estudo foram pelo menos dez vezes superiores do que as observadas no estudo da Tailândia RV144, conduzido fundamentalmente entre pessoas de baixo e médio risco para a infecção pelo HIV. As taxas refletem a alta prevalência do HIV nos locais da África do Sul.

As mulheres tiveram maior risco significativo de infecção tanto no grupo vacinado como de placebo. Depois de ajustes por idade, o risco relativo foi de 2,8. Diferentemente do estudo STEP, não foi observado efeito de exposição prévia ao adenovírus nem status de circuncisão no risco de infecção pelo HIV.

As mulheres no grupo vacinado que se infectaram mostraram uma tendência para o nível de equilíbrio

da carga viral inferior do que as mulheres que se infectaram no grupo sob placebo (-0.57 log inferior) na análise de tentativa de tratamento modificada ($p=0.09$). Porém, a mesma tendência não foi verificada nos homens. Uma tendência inicial estatisticamente significativa depois de três meses, em direção a um número menor de pessoas no grupo vacinado com contagens de CD4 inferiores a 350 células/mm³ desapareceu no mês 12.

Ao todo, as tendências de carga viral e CD4 não tiveram diferenças significativas, disse a Dra. Gray. Porém, o efeito sobre o nível de equilíbrio da carga viral em mulheres necessita de mais estudos.

Apesar de a vacina estar baseada no subtipo B do HIV-1, os participantes geraram respostas fortes de células T para o HIV-1, medidas pelo exame ELISPOT.

Dados de imunogenicidade dos primeiros 186 participantes a serem vacinados, medidos na semana 8 mostraram que entre os que permaneciam sem HIV na semana 12, 77% produziu uma resposta para pelo menos um epitopo do subtipo C. Estes tiveram forte correlação com o desenvolvimento de respostas ao subtipo B pelo ELISPOT. As respostas tendiam a ser melhores naqueles sem imunidade prévia ao adenovírus 5.

Referência:

Gray G et al. Interim efficacy analysis of HVTN 503 / Phambili: a phase IIb test of concept trial of the MRK Ad5 HIV-1 **gag/pol/nef** vaccine conducted in HIV-1 uninfected adults in South Africa. AIDS Vaccine 2009, Paris, abstract SS01-04, 2009. ■

NO ENSAIO STEP O VÍNCULO DO ADENOVÍRUS COM A INFECÇÃO PELO HIV PARECE DIMINUIR COM O TEMPO

Condensado de Keith Alcorn, 22 de outubro de 2009
(aidsmap)

Durante a Conferência AIDS Vaccine 2009 em Paris, Susan Buchbinder, do Departamento de Saúde Pública de São Francisco, apresentou resultados do acompanhamento dos voluntários do ensaio no período de outubro de 2007 a 23 de janeiro de 2009.

Um total de 60 novas infecções ocorreu nos participantes do estudo entre a abertura dos códigos em outubro de 2007 e janeiro de 2009. Doze foram observadas em mulheres (seis em cada grupo) e 48 em homens (26 no grupo vacinado e 22 no grupo de placebo). A maior taxa de infecções em homens explica-se a partir do fato de que mais de 60% dos participantes no ensaio eram homens. O estudo recrutou HSH e trabalhadoras comerciais do sexo nos EUA, América Latina e Austrália.

Ainda é evidente um risco superior nos homens com exposição pré-

via ao Ad5 mas sem tendência para a significação estatística, afirmou Susan Buchbinder. Entre os não circuncidados, e com exposição prévia ao Ad5, o risco também diminuiu, apesar de permanecer no limite da significação estatística.

“Então a pergunta que fica é: isto tudo foi só um ruído? A outra explicação é que o risco sumiu com o passar do tempo”, acrescentou.

O Dr. Gary Nabel, do Centro de Pesquisa de Vacinas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, expressou à Conferência que está sendo pesquisada uma ampla variedade de vetores menos comuns em humanos. Porém, os adenovírus símios podem demonstrar menos problemas como vetores vacinais.

Referência

Buchbinder S et al. Clinical outcomes from the STEP study. AIDS Vaccine 2009, Paris, abstract SS01-02, 2009. ■

VACINAS PARA H1N1

Extraído da página da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (www.emea.org)

As vacinas de Influenza (ou gripe) são usadas para imunizar pessoas contra um vírus de influenza em circulação na população. Constituem o meio mais efetivo para prevenção da infecção nas pessoas e controlar a disseminação da doença.

Numa situação de pandemia, é importante tornar acessíveis vacinas adequadas rapidamente e em grandes quantidades. Porém, como com todas as medicações, as vacinas ainda necessitam de uma avaliação para uso, para assegurar que seus benefícios superam os riscos associados com o uso.

Na União Europeia, há procedimentos em prática para acelerar a avaliação e autorização das vacinas que podem ser vitais em situações de pandemia.

Três vacinas foram beneficiadas destes procedimentos, e que estão disponíveis para uso na pandemia de influenza H1N1. Elas são:

Focetria, recomendada em 24 setembro de 2009 pela EMA para utilização ampla na União Europeia.

Pandemrix, recomendada em 24 setembro de 2009 pela EMA para utilização ampla na União Europeia.

Celvapan, recomendada em 01 de outubro de 2009 pela EMA para utilização ampla na União Europeia.

Há mais explicações sobre cada uma delas e sobre os procedimentos utilizados para aprová-la para uso na pandemia A (H1N1) em português na página <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>

Outra vacina, **Daronrix**, ainda não foi aprovada para uso na pandemia de H1N1 atual.

INFORMAÇÃO SOBRE A VACINAÇÃO NO REINO UNIDO:

Extraído de <http://www.nhs.uk/Conditions/Pandemic-flu/Pages/QA.aspx#vaccine>

A vacinação para a gripe A (H1N1) foi iniciada no mês de outubro no Reino Unido.

Foram aprovadas duas vacinas para a gripe A no Reino Unido: *Celvapan* e *Pandemrix*

Quais grupos serão prioritários para a vacina da gripe A?

As pessoas que estão mais em risco para a gripe A precisam ser vacinadas em primeiro lugar. Esses grupos são, em ordem de prioridade:

- Pessoas com idades entre seis meses e 65 anos que estão nos grupos de risco para a vacina da gripe comum anual (o que inclui as pessoas com HIV)
- Todas as mulheres grávidas;
- Pessoas que moram com aqueles que têm seus sistemas imunitários comprometidos, como pacientes de câncer ou pessoas com HIV/AIDS;
- Pessoas de mais de 65 anos que formam parte dos grupos de risco para a vacina de gripe comum anual;
- Aos trabalhadores de saúde e de serviços sociais de ponta também será oferecida a vacina, simultaneamente com os primeiros grupos a vacinar. Estes

trabalhadores estão em risco acrescido para a gripe A e para disseminá-la para outros pacientes em risco.

Quais são os grupos de pacientes em risco para a vacina da gripe comum?

São as pessoas com:

- Doença respiratória crônica, como a doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Doença crônica do coração, como falência do coração;
- Doença crônica renal, como falência renal;
- Doença crônica hepática, como hepatite crônica;
- Doença crônica neurológica, como mal de Parkinson;
- Diabetes que requer insulina ou medicamentos oral hipoglicêmicos, e
- Imunossupressão devida à doença ou tratamento.

Por que as pessoas saudáveis com mais de 65 anos e as crianças não são um grupo prioritário para a vacinação com vacina da gripe A?

As pessoas saudáveis com mais de 65 anos parecem ter alguma imunidade natural para o vírus da gripe A. E apesar de as crianças serem desproporcionalmente afetadas pela gripe A, a vasta maioria recupera-se totalmente – portanto, os especialistas não aconselham que as crianças (exceto as de grupos de risco) sejam vacinadas inicialmente.

As pessoas de um grupo prioritário devem ser vacinadas compulsoriamente?

Não, a vacinação é voluntária. Porém o governo encoraja fortemente a vacinação às pessoas destes grupos. ■

A vacinação para a gripe A (H1N1) foi iniciada em vários países de Europa e nos EUA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

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

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

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

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Retrovírus: nome comum ao HIV e outros vírus cujo material genético é carregado na forma de RNA no lugar de DNA. Esses vírus também 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 frequentemente respostas de CTL.

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

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

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

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

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

Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Dezembro de 2009

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

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

Coordenador do projeto/Editor

Jorge A. Beloqui

Colaborador

João Gonçalves Abrantes Filho

Jornalista responsável

Alessandra Nilo - 1876

Copidesque

Paulo Giacomini

Conselho Editorial

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

Diretoria do GIV

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

Arte

Carlos José Takachi

Impressão e acabamento

Agil Gráfica

Tiragem

8.000 exemplares

Financiamento

Esta edição foi financiada pelo Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde em convênio com a UNESCO.

Apoio

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

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

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

GIV - Grupo de Incentivo à Vida

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

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

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

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brazil

www.giv.org.br



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde

