

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 23

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - JUNHO de 2010



MUNDO

Conferência de Retrovírus
Páginas 17 a 24

MUNDO

Ensaio HVTN084 em São Paulo
Página 13

PREVENÇÃO

Estudo de PrEP
Página 33

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

<i>Para entender as vacinas anti-HIV</i>	2
--	---

Brasil

<i>Encontro Brasil - África do Sul</i>	4
<i>Plano Brasileiro de Vacinas anti-HIV</i>	6
<i>Carta Ministro Temporão</i>	10
<i>Médicos defendem vacina preventiva para o HIV</i>	11
<i>Ensaio HVTN084 em São Paulo</i>	13
<i>Vacina anti-HIV: mito ou realidade?</i>	14
<i>Boletim Repórter Vacinas</i>	16

Conferência

<i>XVII Conferência de Retrovírus e Doenças Oportunistas</i>	17
--	----

Estudo RV144

<i>Vacina testada na Tailândia oferece apenas proteção temporária</i>	25
<i>Para explicar os resultados do Estudo RV144</i>	26

Circuncisão Masculina

<i>Um corte superior</i>	28
<i>Circuncisão reduz modestamente o risco de transmissão do HIV do homem para a mulher</i>	30

Notícias

<i>Discussão sobre pesquisa de vacinas anti-HIV nos institutos de saúde dos EUA</i>	31
<i>Ligação entre HIV e salmonela abre o caminho para vacina contra AIDS</i>	32
<i>Estudo de PrEP não atinge desfechos de eficácia</i>	33
<i>Estudo da EuroSIDA sugere que o tenofovir aumenta risco de doença renal crônica</i>	34
<i>Pesquisadores canadenses estudam Vacina Terapêutica para a AIDS</i>	36
<i>Gripe A em pessoas com HIV</i>	37

Glossário

<i>Dicionário Prático</i>	39
---------------------------------	----



• 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA •

• 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA •

Oferecemos, neste Boletim, uma variedade de artigos sobre a pesquisa de vacinas no Brasil. Entre outros, um novo ensaio em São Paulo, o Encontro África do Sul e Brasil ocorrido em Olinda e o estado do Plano Nacional de Vacinas. Também lembramos outras publicações existentes no Brasil: Repórter Vacinas e Vacinas Posithivas.

O ensaio RV1 44 realizado na Tailândia, que forneceu a primeira evidência de eficácia para uma vacina preventiva em humanos, continua dando base a estudos. Também oferecemos notícias sobre o estado de implementação da circuncisão masculina em países africanos e sobre esta estratégia como proteção para as mulheres sem HIV.

Como sempre, no primeiro semestre, informamos sobre a Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), que neste ano, além de continuar os estudos sobre o RV1 44, apresentou o aprofundamento da pesquisa de uma vacina para o HIV, a estratégia “Testar e Tratar” e a Profilaxia Pré Exposição (PrEP) como “triumvirato” possível para conter a disseminação do vírus.

Neste ano, ainda teremos novidades dos ensaios de PrEP. Vamos nos preparar para esta discussão? Um ensaio não alcançará desfecho de eficácia em Botsuana. Como tais estudos usam o tenofovir, é importante prestar atenção aos efeitos adversos deste medicamento relatados pela coorte EuroSIDA.

Ao mesmo tempo, salientamos que o GIV (Grupo de Incentivo à Vida) que edita este Boletim Vacinas, cumpriu 20 anos de existência em fevereiro deste ano.

Agradecemos o carinhoso apoio dispensado nestes anos pelos leitores, e também pelos patrocinadores!

Boa leitura! ■

• 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA •

• 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA • 20 ANOS DE LUTA •

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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.

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

COMO SE TESTA UMA VACINA?

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

1. Os ensaios clínicos são realizados em seres humanos e visam mostrar que uma nova vacina é segura e protege contra uma infecção ou doença.
2. Uma nova vacina deve passar por uma série de Fases de ensaios. Todas as Fases determinam até que ponto a vacina é segura. À medida que o ensaio passa para uma nova Fase, o número de voluntários aumenta.
3. As Fases I e II determinam a dose (quanto), o esquema (quantas vezes e com quais intervalos entre si), a rota (oral, subcutânea, injeção etc.) 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.

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

1. Existem pessoas infectadas há muito tempo e que não desenvolvem AIDS, permanecendo saudáveis.
2. A transmissão por meio da mucosa apresenta relativa ineficiência.
3. Já foi possível a proteção contra a AIDS em macacos, por meio do controle da carga viral.
4. Em 2009 foram divulgados os resultados de um ensaio de eficácia de uma combinação de duas vacinas realizado na Tailândia. Elas mostraram eficácia, embora pequena na prevenção da infecção pelo HIV.


OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

1. A resposta imunitária é 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. ■

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.

A LUTA POR UMA VACINA ANTI-HIV COMEÇA EM NÓS

Wladimir Reis*

 Encontro de Vacinas Brasil - África do Sul (ENVAH), que aconteceu de 11 a 13 de Março em Olinda (PE), idealizado pela ONG Grupo de Trabalhos em Prevenção Positivo (GTP+) foi uma experiência única na troca de experiências e conhecimentos sobre pesquisas em HIV, nunca antes realizada em Pernambuco. O Encontro, que contou com a participação de 81 pessoas, surgiu com o intuito de contribuir e proporcionar um diálogo entre os representantes da sociedade civil, a comunidade científica, os profissionais de saúde, pessoas vivendo com HIV e Aids, ativistas e interessados no tema, visando a ampliação e o fortalecimento de parcerias nacionais e internacionais para a temática de vacinas anti-HIV preventivas e terapêuticas.

O cenário atual de pesquisas em HIV (conjugar vacina à educação, proteção do voluntário e tratamento para as pessoas) demanda a promoção de amplos debates, que gera informações com o propósito de levar conhecimentos sobre o processo de elaboração, desenvolvimento e possíveis benefícios às pessoas vivendo com o vírus HIV e entidades ligadas à temática da Aids do Brasil e da África do Sul. A realização desses debates possibilita em grande medida, qualificar as intervenções e abordagens acerca das vacinas Anti-HIV, ética nas pesquisas e a inserção da participação comunitária neste processo. O maior

resultado de um encontro como o ENVAH é colaborar na melhoria da qualidade das pesquisas, da formação profissional e cidadã, do protagonismo social, e transformação da visão de objeto de pesquisas para tornar sujeito, com o direito de atuar na construção de estratégias de participação nos experimentos.

O maior resultado de um encontro como o ENVAH é colaborar na melhoria da qualidade das pesquisas, da formação profissional e cidadã, do protagonismo social

No primeiro dia do ENVAH, os participantes tiveram a experiência de tratamentos complementares que busca a melhoria da qualidade de vida. Uma iniciativa inovadora e bem recebida pelos participantes com sessões de Reiki, de Taporritmia (uma técnica da terapia holística), e grupos comunitários que utilizam plantas.

Na mesa do segundo dia que discutiu a Participação Comunitária, *advocacy* em Vacinas, o palestrante Juan Carlos Raxach (ABIA), traçou o que seria o ativismo em pesquisas. Com destaque para as ações do Comitê Comunitário Assessor (CCA), que foi criado em 2002, para acompanhar as pesquisas que estavam sendo realizadas no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC), Hospital Evandro Chagas/Fiocruz (RJ). Relatou que os

integrantes do CCA são pessoas da comunidade envolvidas em ações de prevenção à Aids e de promoção à saúde, incluindo voluntários da própria pesquisa que são informados da existência do Comitê e da opção de se tornarem integrantes. Descreveu ainda que foram realizados alguns cursos, oficinas, educação comunitária e treinamentos, e ressaltou que este método possibilitou a identificação de dificuldades do CCA em exercer o controle social efetivo no Rio de Janeiro. Experiência diferente do Comitê de Acompanhamento Comunitário de Pesquisas em HIV de Pernambuco, que nasceu a partir da comunidade, e que esse é um dos grandes desafios, manter os integrantes interessados em acompanhar as pesquisas, visando o bem estar do voluntário.

Do outro lado do oceano, na África do Sul, a participação comunitária é cada vez mais ativa. Ntando Yola, da Fundação Desmond Tutu Trust, relatou que existem várias questões diplomáticas em pesquisas de vacinas contra o HIV. O que mais motiva é a questão comunitária. “Nosso objetivo é trabalhar com a comunidade nestas pesquisas, trabalhamos em parceria com a Universidade em Cape Town”, disse. Com um Centro financiado pelo SAAVI (Iniciativa Sulafricana por uma Vacina da Aids), trabalha com pesquisas de microbicidas e também com adolescentes. Uma iniciativa interessante é a parceria com os Comitês

de Aconselhamento Comunitários, uma das prioridades é levar em conta a necessidade das comunidades, despertando conhecimento. Em paralelo, realizam eventos sobre o assunto, principalmente para o público jovem, como a Semana da Camisinha, Dia da Aids e Dia das Mulheres, que fazem parte do calendário de seu país.

Outro destaque foi sobre os novos métodos de prevenção do vírus HIV e de tratamentos complementares

Outro destaque no ENVAH foi sobre os novos métodos de prevenção do vírus HIV e de tratamentos complementares. Uma das questões foi sobre a eficácia e segurança da Circuncisão Masculina para a prevenção do HIV. O palestrante Jorge Beloqui (GM) iniciou sua explanação comentando que a circuncisão é provavelmente a mais antiga cirurgia do mundo, frequentemente realizada por motivos familiares, culturais e religiosos. Citou alguns estudos e ensaios clínicos na África do Sul, Uganda e Quênia. Para Elise Levendal, da SAAVI – África do Sul, não existe apenas uma resposta para o HIV/AIDS em relação ao tratamento e à prevenção. “Se faz necessário trabalhar com a mudança comportamental”, completou.

A vacina está articulada com todos os outros campos e seus contextos sociais. A questão de gênero e Aids tem diferenças entre os dois países, mas muito mais semelhanças. A pesquisadora Solange Rocha, da UFPE, relatou dois depoimentos sobre os serviços de saúde de mulheres que vivem com HIV, uma em Recife e outra em Cape Town. Grande parte destas mulheres têm baixa escolaridade e sentem na pele a discriminação quando são

atendidas nesses serviços. Na África, as mulheres lésbicas sofrem preconceito e violência por serem lésbicas, no Brasil as mulheres são sempre discriminadas. Outro fator importante é a negociação do uso do preservativo, que é difícil nos dois casos. Mesmo com o aumento da epidemia entre as mulheres, como negociar o preservativo em condições de muita desigualdade?

Para a pesquisadora Elizabeth Mills, da Universidade de Cape Town, a pesquisa comportamental para as mulheres ainda tem grandes desafios. “Falar sobre as questões concernentes às vozes das mulheres da África do Sul é complexo. O que acontecerá depois que chegar a vacina? Na África do Sul estamos pensando o que devemos fazer depois que tivermos esta resposta. Têm os testes indiretos, as mulheres fazem o teste e o homem fica sabendo se tem ou não o vírus. As mulheres passam por todas as dificuldades relacionadas a isso. O que nós iremos fazer no mundo se a vacina chegar? O que iremos fazer?”, questionou. “Não é suficiente pensar o HIV apenas como uma doença”, continuou. Como promover o bem estar destas mulheres e criar ações sustentáveis para acabar com a violência baseada em gênero? Começamos então quebrando este ciclo de pobreza.

O encontro consolidou-se como importante espaço de reflexão e de informações consistentes e atualizadas sobre vacinas anti-HIV

A situação da África do Sul é um pouco mais complexa, e é importante lembrar que o país passou por um sistema de *Apartheid*, uma política institucionalizada onde a maioria da

população negra era segregada e vivia na miséria. O exército, composto de meninos brancos, foi mandado para onde viviam os meninos negros e a violência era a rotina. De acordo com Judite Head, pesquisadora da Universidade de Cape Town, a África do Sul tem uma herança violenta e são algumas mulheres que assumem responsabilidades. Declarou que há dois sistemas de saúde: um para os pobres e outro para ricos. Quem tiver qualquer problema é transferido para o especialista e se tiver um problema mais grave é mandado para o serviço terceirizado. Se tivessem um Sistema Único seria melhor para toda a população.

Por essas e outras questões levantadas no ENVAH (Brasil – África do Sul) que o encontro consolidou-se como importante espaço de reflexão e de informações consistentes e atualizadas sobre vacinas anti-HIV.

* Coordenador do Grupo de Trabalhos em Prevenção Positivo (GTP+), atua no Comitê Assessor de Vacinas DN-DST-AIDS e Hepatites Virais, no Comitê Nacional Comunitário e no Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisa em HIV de Pernambuco.

BOLETIM VACINAS POSITIVAS DO GTP+ (RECIFE)

Está no ar o Boletim de Vacinas do GTP+! Esta publicação vem somar para a mobilização comunitária por participação em pesquisas na Região Nordeste. Lembremos que em Recife houve um ensaio de vacina terapêutica para pessoas com HIV. Há uma mobilização também para formação de um Comitê Comunitário na cidade de Recife. Esta bonita publicação merece ser conferida na página www.gtp.org.br ■

O PLANO BRASILEIRO DE VACINAS ANTI-HIV E O MAPEAMENTO ESTRATÉGICO DA CAPACIDADE NACIONAL

Cristina Possas, Alberto Duarte, Rodrigo Brindeiro e Amílcar Tanuri

Depois de quase 15 anos de tentativas, a comunidade científica conseguiu finalmente alcançar resultados importantes, ainda que modestos, no desenvolvimento de novas estratégias vacinais anti-HIV.

Destacam-se entre essas conquistas em 2009 o ensaio RV144 da Tailândia com 16 mil voluntários utilizando estratégia “prime-boost” [primário-mais-reforço], combinando dois produtos vacinais testados anteriormente sem sucesso (ALVAC-HIV – vCP1521 e AIDSVAX gp 120 B/E), que indicou uma eficácia da ordem de 30%, conforme estudo recente publicado na revista *New England Journal of Medicine* (Rerks-Ngarm, S. et al. 2009) [ver Boletim Vacinas 22], sendo a primeira vez que uma vacina anti-HIV apresenta um resultado positivo em humanos.

Além deste ensaio, três outros avanços e descobertas recentes aumentaram o otimismo na pesquisa vacinal anti-HIV: 1. o sequenciamento da estrutura secundária do RNA genômico do HIV-1, conforme artigo recente publicado na revista *Nature* (Watts, J.M. et al. 2009); 2. a melhor compreensão da dinâmica do HIV, que atua sequestrando os mecanis-



Cristina Possas – Pesquisadora da FIOCRUZ, Assessora responsável pela Unidade de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

mos de comunicação entre as células, confundindo o sistema imunológico e diminuindo, em consequência, as chances de uma reação natural contra a infecção, publicado na revista *Nature Immunology* (Rudnicka, D. and Schwartz, O. 2009); 3. finalmente, a importante descoberta de novos anticorpos com ampla capacidade de neutralização, publicado na revista *Science* (Walker, L.M. et al. 2009).

Diante da importância crescente da pesquisa vacinal anti-HIV e perspectivas de novos candidatos

vacinais, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, vem nos últimos anos procurando criar condições que efetivamente possibilitem o apoio sustentado a futuras ações nesse campo.

O Plano Brasileiro de Vacinas anti-HIV 2008-2012 introduz elementos importantes e novas contribuições em relação aos anteriores

Com essa perspectiva, foi lançado o Plano Brasileiro de Vacinas anti-HIV 2008-2012, que introduz elementos importantes e novas contribuições em relação aos Planos anteriores. Este Plano constituirá, pela integração dos mecanismos de apoio nos diferentes níveis de governo, ferramenta decisiva para a política de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde.

A parceria entre o Ministério da Saúde e as demais agências de fomento para o fortalecimento da pesquisa vacinal anti-HIV no País deverá basear-se nas estratégias estabelecidas neste Plano. Esse esforço possibilitará ao Brasil beneficiar-se de sua reconhecida excelência científica

na área biomédica, contribuindo para o desenvolvimento e avaliação de novos candidatos à vacina anti-HIV.

Este Plano tem o compromisso de implementar estratégias para o desenvolvimento de vacinas anti-HIV a partir da pesquisa básica e do aprimoramento de centros de pesquisa clínica, apoiadas por estudos sócio-comportamentais e por uma visão ética da pesquisa.

Com esse objetivo, o Plano estabelece um Programa Integrado de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Vacinas anti-HIV (PID-Vac), para o qual deverão convergir recursos nacionais e internacionais que garantirão as ações necessárias ao desenvolvimento e avaliação de novos produtos vacinais. Esse Programa, além de possibilitar o necessário apoio à atividade científica nessa área, viabilizará a consolidação de plataformas tecnológicas para vacinas recombinantes, por meio do fortalecimento das parcerias público-privadas, criando as necessárias condições para futura produção e distribuição no País.

Deverão convergir recursos nacionais e internacionais que garantirão as ações necessárias ao desenvolvimento e avaliação de novos produtos vacinais

No âmbito desse Plano está prevista uma ampla gama de ações e estratégias para o desenvolvimento efetivo de produtos candidatos vacinais brasileiros. Para orientar o dimensionamento e a alocação de recursos para atividades prioritárias, estão sendo desenvolvidas dois instrumentos



Alberto Duarte – Prof. da Faculdade de Medicina da USP, Presidente do Comitê Técnico Assessor de Vacinas anti-HIV do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

fundamentais na operacionalização desse Plano: o Plano Estratégico e o Mapeamento da Capacidade Nacional em Vacinas anti-HIV. Esses dois instrumentos foram discutidos e aperfeiçoados pelo Comitê Técnico Assessor de Vacinas e especialistas convidados na “Oficina de Trabalho para a Inovação em Vacina anti-HIV”, realizada em São Paulo em agosto de 2009 e que contou com a participação de cerca de 100 pesquisadores e membros da sociedade civil do País. Nesta Oficina foram ainda discutidas questões éticas e regulatórias envolvendo registro de produtos e importação de insumos necessários para pesquisa aplicada, inovação e desenvolvimento.

O primeiro instrumento, o Plano Estratégico, é o instrumento de operacionalização do Plano Brasileiro de Vacinas anti-HIV 2008-12. O Plano Estratégico é uma ferramenta de gestão que visa, por meio de diretrizes estratégicas, apontar as prioridades necessárias para que o País desenvolva insumos vacinais anti-HIV; estabelecer um Plano de Ação e Metas para os

próximos cinco anos, envolvendo os diversos atores relacionados a essa temática; e identificar os desafios a serem enfrentados para estimular a inovação tecnológica. Para tanto, o País deverá ampliar significativamente os recursos destinados à pesquisa vacinal, apoiar, atrair e capacitar grupos de excelência, fortalecer a infra-estrutura específica para P&D (Pesquisa & Desenvolvimento), aperfeiçoar o arcabouço ético e regulatório, apoiar as redes de pesquisa, além de promover a inovação e a transferência de tecnologia.

O País deverá ampliar os recursos destinados à pesquisa vacinal, apoiar, atrair e capacitar grupos de excelência, fortalecer a infra-estrutura específica para P&D, aperfeiçoar o arcabouço ético e regulatório, apoiar as redes de pesquisa, além de promover a inovação e a transferência de tecnologia

O projeto do “Mapeamento da Capacidade Nacional em Vacinas Anti-HIV”, está sendo desenvolvido pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde em parceria com a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e com o apoio da Iniciativa Internacional por uma Vacina da Aids (IAVI), objetiva a identificação e mapeamento dos grupos de pesquisa e desenvolvimento tecnológico no Brasil com potencial para o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV/AIDS, em suas várias etapas e áreas (pesquisa laboratorial em imunologia/virologia, pesquisa clínica, pesquisa epidemiológica e

clínico-epidemiológica, pesquisa comportamental, plataformas tecnológicas e produção).

Este mapeamento resultará em um Diretório Nacional de Grupos de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Vacina anti-HIV, que permitirá identificar a atual capacidade científica e tecnológica (Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação; P, D&I) instalada no território nacional, pública ou privada, relacionada à vacina anti-HIV ou a outras vacinas, mas com potencial de colaboração científica na pesquisa vacinal anti-HIV. Como instrumento desse projeto, foi desenvolvido um questionário on-line bastante abrangente e que deverá ser respondido por pesquisadores de todo o País, com ampla gama de questões sobre recursos humanos, infra-estrutura laboratorial, fontes de financiamento nacional e internacional, aspectos éticos e regulatórios e produção científica, entre outros. Este questionário identificará grupos com atuação e com potencial de atuação nessa área.

O projeto está sendo realizado em três etapas: Na primeira etapa, piloto, um grupo de pesquisadores



Amílcar Tanuri – Prof. do Departamento de Genética da UFRJ, Membro do Comitê Técnico Assessor de Vacinas anti-HIV do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

de nove laboratórios e instituições de referência para cada uma das áreas estratégicas de avaliação, foi selecionado para preencher o instrumento on-line, aplicativo executado via web, com a finalidade de avaliar e modificar, caso necessário, o formulário; a segunda etapa diz respeito ao lançamento nacional do formulário on-line, que consiste no envio do instrumento para 150 grupos de pesquisa identificados a partir de diferentes áreas relacionadas ao tema ou em áreas correlatas com potencial de trabalho em desenvolvimento de vacinas (Diretório do Grupos de Pesquisa do CNPq, Currículo Lattes, integrantes do Comitê Assessor Técnico de Vacinas, Cadastro de Pesquisadores em Vacinas contra HIV/AIDS no Brasil, 2002, pesquisadores que submeteram propostas à Chamada para Seleção de Pesquisas em Vacina anti-HIV – 2006; integrantes da Oficina de Trabalho para inovação em Vacina anti-HIV, São Paulo, agosto de 2009). O instrumento será, portanto, enviado para toda a comunidade científica direta ou diretamente envolvida com a pesquisa em vacinas anti-HIV, que poderá acessá-lo e preenchê-lo; finalmente, a terceira etapa consiste na análise dos dados e conclusão do mapeamento, que possibilitará uma visão abrangente da capacidade nacional em Vacinas Anti-HIV no País.

O instrumento será enviado para toda a comunidade científica direta ou diretamente envolvida com a pesquisa em vacinas anti-HIV, que poderá acessá-lo e preenchê-lo

Esta análise, na terceira etapa, será realizada pelo Grupo Técnico Assessor do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais em parceria com a UFRJ e a Presidência do Comitê Técnico Assessor de Pesquisa. Os dados levantados permitirão, por sua abrangência, a análise de forma consolidada entre instituições, Estados e Regiões, permitindo ampla possibilidade de cruzamentos de dados estruturais, econômicos, de produtividade, infra-estruturais e de capacitação profissional, que serão acessados no Diretório.

Um desdobramento importante desse estudo é que esse instrumento estará disponível permanentemente na web para atualização dos dados dos 150 grupos existentes e futura inserção de novos grupos. Portanto, será um instrumento dinâmico de avaliação periódica da capacidade nacional, podendo ser acessado e ter os dados reavaliados em intervalos de tempo determinados pela política específica do Departamento e seus parceiros.

Iniciativa única no mundo, deverá se colocar como possível modelo internacional de gestão da informação e da capacidade nacional para o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV

Esta iniciativa é, ao que consta, única no mundo e deverá se colocar como possível modelo internacional de gestão da informação e da capacidade nacional para o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV.

Esses dois instrumentos permitirão a superação de duas lacunas cruciais, o que possibilitará fazer face ao desafio colocado pela complexidade do HIV no desenvolvimento de novos candidatos vacinais.

A primeira lacuna diz respeito à necessidade de se criar no País novos mecanismos sustentados de financiamento e articulação entre as diversas fontes nos diferentes níveis de governo. Embora, como foi destacado na Oficina de trabalho em 2009, o volume de investimento inicial (“seed money”) por meio de Edital Público pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, SVS, MS, tenha sido decisivo para desencadear o processo, ele está muito aquém da necessidade presente e futura de investimentos requeridos para o desenvolvimento de uma vacina anti-HIV.

Para este desenvolvimento é necessário criar as condições de financiamento para iniciar, com a maior urgência, o estabelecimento de plataformas de inovação em estudos pre-clínicos, vetorização, coortes epidemiológicas, estudos socio-comportamentais para formação de grupos voluntários, estudos clínicos (Fase I, II e III), plantas protótipo para produção, plataformas de produção, além de outras atividades estratégicas de infra-estrutura e retaguarda voltadas à pesquisa, como a criação de repositórios de amostras biológicas e bancos de dados clínicos em HIV/AIDS e a adequação de centros de primatas não-humanos para a pesquisa vacinal anti-HIV no País.

A segunda lacuna trata da necessidade urgente de superação da desconexão entre pesquisa e desenvolvimento tecnológico na pesquisa vacinal anti-HIV. Embora haja importante massa crítica de conhecimento acumulado pela comunidade científica brasileira, expressa na quantidade de importantes trabalhos científicos publicados e internacionalmente reconhecidos, essa atividade de pesquisa, que gerou produtos candidatos vacinais, ainda não se desdobrou em produtos finais aprovados para intervenção em humanos. Esse hiato resulta de um abismo existente entre a capacidade instalada para o desenvolvimento de candidatos vacinais (peptídeos, antígenos, DNA etc.) e as etapas posteriores de P, D&I, cuja superação é necessária para se chegar a produtos acabados.

Embora haja conhecimento acumulado pela comunidade científica brasileira [...], essa atividade de pesquisa [...] ainda não se desdobrou em produtos finais aprovados para intervenção em humanos

Para tanto, será preciso aumentar consideravelmente o volume de investimentos na área para que o Brasil possa efetivamente participar de forma ativa e inovadora como ator e parceiro internacional do desenvolvimento de uma vacina anti-HIV/AIDS. Será para isto necessário inserir de fato a vacina anti-HIV na política tecnológica e industrial do País, envolvendo inclusive parcerias com a iniciativa privada: empresas biotecnológicas



Rodrigo Brindeiro – Prof. do Departamento de Genética da UFRJ, Membro do Comitê Técnico Assessor de Vacinas anti-HIV do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

e farmacêuticas nacionais e internacionais, bancos de investimento e o efetivo envolvimento das demais instâncias do governo federal, como os ministérios da Ciência e Tecnologia, da Indústria e Comércio, Relações Exteriores e respectivas agências de fomento e regulação. ■

Referências:

1. Rerks-Ngarm, S. et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand, *New England Journal of Medicine*, 361: 2209-2220, n.23, December 2009.
2. Watts, J.M. et al. Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome, *Nature* 460, 711-716, August 2009.
3. Rudnicka, D. and Schwartz, O. Invasive HIV-1-infected cells, *Nature Immunology* 10, 933-934 (2009).
4. Walker, L.M. et al. Broad and Potent Neutralizing Antibodies from an African Donor Reveal a New HIV-1 Vaccine Target. Publicado originalmente in *Science Express*, 3 September 2009. *Science* 9 October 2009 vol. 326 n. 5950: 285-289.

PLANO NACIONAL DE VACINAS: O INVESTIMENTO EM PESQUISA DE VACINAS DO BRASIL PRECISA INICIAR

Em 3 de maio deste ano, as ONGs membros do Comitê Comunitário de Vacinas e a RNPPOA enviaram ao Ministro da

Saúde Dr. Temporão, uma carta solicitando o imediato início de execução da verba destinada a pesquisa de vacinas conforme o Plano Nacional

de Vacinas de 2008. Até o momento de encerramento desta edição não tínhamos obtido resposta do Ministro.

A integra da carta é a seguinte:

Exmo. Sr Ministro da Saúde

Dr. José Temporão

Senhor Ministro,

O Comitê Comunitário de Vacinas anti-HIV foi criado em 2007 durante o XV Encontro Nacional de ONGs/AIDS (Goiânia, Novembro 2007)) e referendado no XVI Encontro Nacional de ONGs/AIDS (Rio de Janeiro, Novembro 2009). Alguns de nossos membros participam do Comitê Nacional de Vacinas anti HIV desde sua criação pelo Ministério da Saúde em 1992 e outros mais recentemente. Os membros atuais do Comitê Comunitário são: Jorge Beloqui (GIV, São Paulo), Márcio Villard (Grupo pela VIDDA-RJ), M. Lúcia Antônio (Belo Horizonte, MG), Sandra Perin (GAPA-RS, Porto Alegre) e Wladimir Reis (GTP+, Recife). Jorge Beloqui (GIV, São Paulo), Márcio Villard (Grupo pela VIDDA-RJ), M. Lúcia Antônio (Belo Horizonte, MG), Rubens Raffo (RNP+, Porto Alegre) e Wladimir Reis (GTP+, Recife) fazem parte do Comitê Nacional de Vacinas anti-HIV do Ministério da Saúde

Em setembro de 2008 participamos do Seminário Internacional de Vacinas anti-HIV. Naquela ocasião V. Exa. lançou o Plano Nacional de Vacinas 2008-2012. Neste Seminário participaram vários cientistas nacionais e estrangeiros, como também membros da comunidade. A presença de V. Exa. deu relevância para o compromisso com o Brasil com a pesquisa desta importante ferramenta para o controle do HIV, em particular no cenário internacional.

Um componente importante deste compromisso é o investimento de 25 milhões de reais na pesquisa de vacinas contra o HIV. Contudo até o momento nada destes fundos foi investido, apesar de que já estamos entrando no segundo biênio do Plano.

Aumenta nossa preocupação o fato de que a partir de janeiro de 2011 haverá uma nova administração federal, e tememos que se este processo não for iniciado na atual gestão, ele possa ser deixado de lado.

Portanto estamos escrevendo a V. Exa. solicitando respeitosamente, o imediato início da execução da importância citada.

Atenciosamente,

GAPA-RS, GIV (SP), Grupo pela VIDDA-RJ, GTP+(Recife), RNP+ (Porto Alegre), Solidariedade (MG)

MÉDICOS DEFENDEM VACINA PREVENTIVA PARA O HIV

O Estado de São Paulo, 30/11/2009

Em artigo publicado no jornal O Estado de São Paulo, na véspera do Dia Mundial de luta contra a Aids, os médicos e professores universitários Vicente Amato Neto e Jacyr Pasternak consideram fundamental a criação de uma vacina para prevenir a infecção pelo HIV. Segundo eles, não basta promover o uso do preservativo e a mudança de condutas para prevenir a infecção pelo vírus.

VACINA CONTRA HIV/AIDS: PARTICULARIDADES

Vicente Amato Neto e Jacyr Pasternak

A infecção pelo HIV/AIDS é o tipo de evento que requer vacina preventiva. Estamos cansados de saber que trabalhar com preservativo e mudança de condutas não basta para prevenir a disseminação dessa grave virose. Seria muito interessante e útil contar com vacina terapêutica a ser ministrada em infectados para prevenir ou atrasar a evolução para a doença franca.

Há aspectos éticos importantes e complexos no estudo da modalidade preventiva. Na terapêutica não são tão críticos: dá para trabalhar com o clássico modelo de estudo cego randomizado, dividindo aleatoria-



Jacyr Pasternak

mente os pacientes, após o devido consentimento informado, em dois grupos: um que toma a vacina e outro que não, sendo então comparada a evolução de ambos. No caso de vacina profilática a coisa é mais complexa: o ensaio não pode levar a que a pessoa, por se achar protegida, fique exposta ao vírus. Isso significa que esse modelo deve ser executado eticamente, após todos os sujeitos da pesquisa serem devidamente informados e educados para não se arrisarem, mas contando com a famosa natureza humana: alguns vão fraquejar e aventurar-se... Como a maioria de pessoas informadas e lógicas não vai desproteger-se, serão precisos número muito grande e comparações por fases mais longas até concluir se a vacina testada funciona ou não.

Vacinas contra retrovírus essencialmente inexistentes no momento, incluindo o HIV e os vários outros que causam infecções em animais. Eles têm enorme capacidade de variação, pois na replicação não corrigem os erros de transcrição do seu RNA. O local de ligação do vírus no receptor [da célula] é muito bem protegido e pouco acessível a anticorpos. Há poucas vacinas com serventia quando a infecção natural não dá imunidade, e o HIV permite infecções por mais de uma cepa viral, ou seja, não defende contra outros vírus HIV [N.do E.: leia sobre superinfecção no artigo sobre a XVII CROI neste Boletim].

“O conseguido, porém, é pouco: apenas 30% de auxílio, que, vale não esquecer, configura algo mostrando possibilidade de sucesso. Estamos no começo de um longo caminho”

Até este ano ocorreram diversas tentativas vacinais fracassadas, mas agora foi divulgada a obtenção da primeira (na verdade, o uso simultâneo de duas vacinas) que propiciou alguma proteção. O conseguido, porém, é pouco: apenas 30% de auxílio, que, vale não esquecer, configura algo mostrando possibilidade de sucesso. Estamos no começo de um longo caminho: até a devida concepção, a testagem em campo,

a avaliação em populações etnicamente diferentes e a confirmação da segurança há tarefa para os próximos 20 anos, no mínimo. Mesmo neste primeiro resultado bem-sucedido a diferença de infecções entre vacinados e não-vacinados é pequena. Qualquer estatístico demonstra que com um pouco mais de casos no grupo vacinado ou um pouco menos de infectados no não-vacinado a significância estatística desapareceria. Importante reforçar a explicação estatística: p menor que 0.05 quer dizer, em termos práticos, que a chance de ocorrer por acaso aquele resultado se situa abaixo de 1 em 20 – o que não mostra em absoluto que isso não possa acontecer por pura perversidade do acaso.

“Os conhecimentos necessários para obter vacina efetiva para infecção por esse vírus exigem aprofundamento quanto aos mecanismos de defesa e seus detalhes biológicos, celulares e moleculares”

Gostaríamos de fazer nossas as opiniões de Anthony Fauci: aprendemos muito do funcionamento do sistema imunitário, principalmente depois que apareceu a infecção pelo HIV. Mas ignoramos muito mais e os conhecimentos necessários para obter vacina efetiva para infecção por esse vírus exigem aprofundamento quanto aos mecanismos de defesa e seus detalhes biológicos, celulares e moleculares. O sistema imunitário é muito complexo - talvez tanto, em alguns aspectos, quanto o nervoso. Também é de memória que trabalha



Vicente Amato Neto

com princípios, além de lógicas completamente diferentes das pertinentes ao sistema nervoso e a comunicação entre ambos, que deve existir, é ainda mais complicada para ser analisada e compreendida. O investimento em pesquisa básica é tão ou mais importante do que em investigações propriamente clínicas. É por meio dele que será possível chegar à lógica da solução de produzir vacinas profiláticas ou terapêuticas. Não é que não se deva seguir tentando dentro do que já conhecemos: de repente dá sorte e encontramos alguma coisa prestimosa.

Sorte, porém, acontece muito de vez em quando na história da medicina e quando sobrevém tem vínculo com pessoas preparadas para perceber o que está ocorrendo. Como se deu com Jenner, que antes de se conhecerem microrganismos como causa de doenças percebeu que as moças que ordenhavam vacas com a varíola da vaca eram imunes à varíola humana e, a partir daí, desenvolveu a única vacina que extinguiu, na natureza, a enfermidade contra a qual protege. Não cremos que ocorra sucesso dessa natureza no caso da vacina contra a infecção pelo HIV e toda a sua complexidade. Essencialmente,

todas as vacinas “fáceis” de criar já foram feitas, e agora desejamos as que precisam de mais informação biológica para se viabilizarem. Estamos animados com a perspectiva de alguma vacina contra a infecção pelo HIV e cremos ser possível obtê-la, mas num futuro não muito próximo.

Impõe-se frisar que as modalidades de prevenção da infecção pelo HIV têm sido apenas parcialmente eficazes, mesmo em lugares onde há esforço para divulgá-las. A Aids é controlada bastante parcialmente, até onde há interesse de gestores de saúde pública e alguma estrutura para enfrentar o mal. Todavia, em relação a certos ambientes, afigura-se correto admitir que a situação beira o descontrole. Programas de redução de riscos, viáveis, ainda são insuficientes, se bem que apoiáveis hoje. Convém igualmente usar de criatividade para ampliação do que se recomenda agora.

A propósito de doença infecciosa e transmissível, quando os fatores influentes são vários ou de implantação difícil, a profilaxia eficaz esbarra em obstáculos. Citamos como exemplos mais conhecidos, berrantes, a dengue e a malária. Daí sonhar com vacina para coibi-las. Disseminação por relacionamento sexual, com frequência irresponsável, ou por toxicômanos desobedientes é forte empecilho se considerado o HIV. Portanto, que surja vacinação valorosa e dotada de indispensável respaldo científico no confronto com o HIV. Assim poderemos parar de implorar por mudanças de comportamento. ■

Vicente Amato Neto e Jacyr Pasternak são médicos e professores universitários

ESTUDO CLÍNICO DE VACINA ANTI-HIV SERÁ INICIADO EM SÃO PAULO: ENSAIO MULTICÊNTRICO HVTN 084 VAI TESTAR VACINAS COM ANTÍGENOS DO HIV

No Brasil, o estudo HVTN 084 será desenvolvido na Unidade de Pesquisa de Vacinas do CRT-DST/AIDS, em São Paulo. Este é um estudo patrocinado pela Rede de Pesquisas em Vacina de AIDS (HVTN) dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. A notícia foi dada pelo Núcleo de Educação Comunitária da Unidade de Pesquisa de Vacinas com base em informações do protocolo e da Coordenadora da Unidade de Pesquisa, Sirlene Caminada.

O **Protocolo HVTN 084** é um “estudo randomizado, duplo-cego, de Fase Ib, para examinar a influência da competição antigênica sobre a imunogenicidade de **gag/pol** de HIV-1: comparação entre a candidata rAd5 **gag/pol** B mais **env** A/B/C e a candidata rAd5 **gag/pol**”.

Expliquemos o que isto significa. Este estudo é caracterizado como de Fase Ib, pois a segurança dos produtos a serem pesquisados já foi bem caracterizada em estudos anteriores, como o HVTN 204, que foi conduzido no Brasil, e suas principais hipóteses relacionam-se à resposta imunitária gerada pelas diferentes composições das vacinas em estudo.

O estudo HVTN 084 testa duas vacinas chamadas vetor adenoviral recombinante VRC-HIVADV014-00-VP (**gag/pol** de subtipo B do HIV-1; **env** dos subtipos A, B, C do HIV-1) e vetor adenoviral recombinante VRC-HIVADV054-00-VP (**gag/pol** do subtipo B do HIV-1). Daqui em diante vamos chamá-las de “vacinas do estudo”. Elas são vacinas anti-HIV experimentais e preventivas, fornecidas pelo Centro de Pesquisa sobre Vacinas Dale e Betty Bumpers (VCR), o qual faz parte dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. Nenhum dos produtos usados neste estudo pode causar a infecção pelo HIV ou a Aids.

VRC-HIVADV014-00-VP e VRC-HIVADV054-00-VP, experimentais e preventivas, são candidatas a vacina anti-HIV

As duas vacinas do estudo são de “vetor adenoviral”. Elas são feitas de certo tipo de adenovírus chamado Adenovírus Tipo 5 (Ad5). Os adenovírus causam resfriados, tosses e diarreia. Um vetor é um sistema de embalagem que

ajuda a liberar a vacina na parte correta do corpo, ou na célula correta, para criar uma resposta imunológica. As vacinas usadas neste estudo foram modificadas de duas maneiras; seus vetores Ad5 não causam as infecções que geralmente são causadas pelos adenovírus naturais. Além disso, elas contêm partes de DNA fabricado que parecem partes do HIV. Quando as vacinas do estudo são injetadas, o DNA diz ao corpo para produzir proteínas que se pareçam com as proteínas do HIV. O verdadeiro HIV não existe nas vacinas. Em resposta a essas proteínas, o sistema imunitário de uma pessoa aprende a reconhecer o HIV sem ser exposto ao verdadeiro HIV.

O estudo HVTN 084 pretende entender melhor se há diferenças nas respostas imunitárias mediadas por células entre indivíduos que receberem vacinas com diferentes inserções de genes do HIV. A principal questão em estudo é o que os cientistas têm chamado de competição antigênica, ou seja, se a presença de um antígeno prejudica a resposta imunitária a outros antígenos, como é o caso das diferentes inserções de genes do HIV numa vacina.

Objetivos:

1. Determinar se a magnitude da resposta das células T às proteínas virais **Gag** e/ou **Pol** é alterada pela imunização conjunta com **Env**.
2. Determinar se a amplitude da resposta das células T CD4+/CD8+ a **Gag** e/ou **Pol** é influenciada pela imunização conjunta com **Env**.

Grupos de Tratamento e Número de Voluntários:

	Nº de voluntários	Tipo de Vacina
Grupo 1	50	rAd5 Gag-Pol, EnvA/B/C
Grupo 2	50	rAd5 Gag-Pol
Total	100	

HVTN 084 é um estudo internacional e será realizado em três países, incluindo no total 100 voluntários saudáveis, não infectados pelo HIV-1, com idade entre 18 e 50 anos, com anticorpos neutralizantes (nAb) para adenovírus sorotipo 5 (Ad5) indetectáveis. Espera-se que o estudo comece a inscrever voluntários ainda no primeiro semestre de 2010. Se todas as aprovações regulatórias forem recebidas, ele será conduzido em quatro cidades: São Paulo, Brasil; Lima e Iquitos, Peru; e Lausanne, Suíça. Em cada centro de pesquisa serão incluídos 25 participantes.

Espera-se que o estudo comece a inscrever voluntários ainda no primeiro semestre de 2010

Desenho: Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego.

Duração por participante: seis meses. O acompanhamento será estendido por meio de um protocolo separado ou de uma modificação deste protocolo, com contatos anuais de acompanhamento por cinco anos após a inscrição.

QUEM PODERÁ PARTICIPAR DO ESTUDO HVTN 084?

Todos os voluntários devem satisfazer certos critérios para que sejam considerados elegíveis para este estudo. Os participantes devem ser adultos saudáveis, com idade entre 18 e 50 anos e negativos para o HIV (isentos da infecção pelo HIV). Os participantes também não podem ter anticorpos detectáveis para o Ad5 devido a infecções passadas causadas por este vírus. Os possíveis participantes serão questionados sobre sua história clínica e passarão por um exame físico. Serão coletadas amostras de sangue e urina para realizar testes de rotina. Eles também serão questionados sobre suas atividades sexuais e uso de drogas. Mulheres grávidas ou amamentando não são elegíveis para participação neste estudo. ■

VACINA ANTI-HIV: MITO OU REALIDADE?

Agência Fiocruz de Notícias, 01/11/2009

Há pelo menos duas décadas a busca de uma vacina para a Aids é um dos grandes objetivos da biomedicina. Até agora muito esforço foi feito, mas o avanço ainda é lento. Mariza Morgado, chefe do Laboratório de Aids e Imunologia Molecular do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) e atual vice-diretora de Pesquisa, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação do Instituto, discutiu os



Mariza Morgado

desafios no desenvolvimento de uma vacina anti-HIV durante o Simpósio França Brasil, na Fiocruz.

A pesquisadora traçou uma retrospectiva dos protocolos em andamento na comunidade científica internacional para elaboração de uma vacina. Atualmente, existem mais de 50 protocolos em curso, mas a maioria ainda no estágio inicial do processo, no qual é verificada a segurança do

Identificamos vários subtipos circulantes do HIV nas diversas regiões brasileiras e a variabilidade destes vírus, o que é importante para avaliar a resposta imune dos indivíduos infectados

protótipo. Um número menor atingiu, ao longo de duas décadas, a Fase II de estudos, quando é verificado se o produto induz uma resposta imunitária. Apenas três projetos alcançaram a Fase seguinte (IIb e III), que consiste em testes de eficácia: um primeiro na década de 1990 e outro concluído em 2007 (ambos abandonados pela inconsistência dos dados), além de um último com resultados apresentados recentemente, em 2009.

Entre as dificuldades encontradas para produção de uma vacina eficaz, Mariza apontou alguns aspectos. O primeiro é que o HIV é um retrovírus, capaz de se integrar ao material genético do hospedeiro, o que impossibilita o uso do vírus atenuado para a produção de vacina. Outras características são a grande variabilidade e a capacidade de recombinação do vírus, impedindo o sistema imunitário de montar uma resposta. O fato de não existirem pacientes curados também é outra barreira, pois não permite detectar os agentes de imunidades associados à proteção contra o vírus.

Em 23 de setembro de 2009 foi anunciada uma vacina com 30% de eficácia contra o HIV, desenvolvida numa cooperação entre os governos da Tailândia e dos Estados Unidos. O trabalho reuniu um total de 16 mil pessoas, divididas em dois grupos, para participar de um protocolo de

vacinação com quatro doses. Deste total, foi verificado cerca 30% de proteção. Os resultados oficiais deste protótipo de vacina foram detalhados durante a Conferência de Vacinas da Aids, em Paris, em novembro de 2009 (ver Boletim 22).

“É muito difícil manter um protocolo com grande número de pessoas e garantir que todos cumpram todo o processo de vacinação. Os cálculos de precisão serão realizados somente após a publicação destes dados e então saberemos qual é a eficácia de fato. Mas esta pesquisa sinaliza uma vantagem no sentido de que foi a primeira vez que se mostrou algum nível de eficácia como este ou, pelo menos, uma diferença no número de infecções entre os indivíduos vacinados e aqueles que receberam placebo. No entanto, não foi observada nenhuma diferença quanto à carga viral plasmática nos dois grupos [de infectados]”, avaliou Mariza.

A bióloga destaca outro ponto importante no debate sobre uma vacina anti-HIV: os protocolos em curso buscam a não evolução da doença no indivíduo infectado, já que uma vacina capaz de evitar a infecção, que ocorre por diversas vias, ainda é um objetivo distante de ser alcançado. “Se o indivíduo tem uma resposta imunitária capaz de estancar a passagem do vírus para outra célula, isso faz com que o sistema imunitário fique pouco comprometido. E com isso não se desenvolveria a doença”, explicou.

Mapeamento dos tipos brasileiros

O isolamento do HIV tipo 1, na década de 1980, realizado por pesquisadores do IOC, marcou o ingresso do Brasil no cenário in-

Os protocolos em curso buscam a não evolução da doença no indivíduo infectado, já que uma vacina capaz de evitar a infecção, que ocorre por diversas vias, ainda é um objetivo distante de ser alcançado

ternacional de pesquisa em Aids. O feito alavancou estudos que priorizam o aumento da qualidade de vida dos pacientes que vivem com o vírus. Parte deste trabalho é desenvolvida no Laboratório de Aids e Imunologia Molecular do Instituto, que atua no mapeamento dos vírus circulantes em todo o país, bem como no monitoramento da capacidade dos indivíduos infectados reagirem a antígenos. “Já identificamos vários subtipos circulantes do HIV nas diversas regiões brasileiras e a variabilidade destes vírus, o que é importante para avaliar a resposta imune dos indivíduos infectados. Numa perspectiva futura, este levantamento poderá gerar subsídios para potencializar a eficácia de uma vacina no País”, disse Mariza.

Aids no Brasil

De 1980 a junho de 2008, foram notificados 506.499 casos de Aids no País. Segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil tem uma epidemia concentrada, com taxa de prevalência da infecção pelo HIV de 0,6% na população de 15 a 49 anos. Os índices da doença são crescentes no Norte e Nordeste. Em números absolutos, o Brasil registrou 192.709 óbitos por Aids, de 1980 a 2006. ■

Pâmela Pinto

BOLETIM REPÓRTER VACINAS: UM INFORMATIVO SOBRE A REALIZAÇÃO DE PESQUISAS DE VACINAS ANTI-HIV DO CRT-DST/AIDS

Gabriela Calazans
Educatória comunitária
Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV
Centro de Referência e Treinamento DST/Aids
Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo

O boletim informativo Repórter Vacinas acaba de completar 5 anos. São cinco anos de prestação de serviços à comunidade com a publicação de pequenos artigos e notas informativas abordando temas sobre prevenção, pesquisas de vacinas (não somente as relacionadas a vacinas anti-HIV), agenda cultural (eventos, filmes e mostras sobre HIV/AIDS) e entrevistas com personalidades, pesquisadores e participantes voluntários das pesquisas de vacinas. Trata-se de uma publicação da Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV de São Paulo, produzido pela equipe do Núcleo de Educação Comunitária.

O Repórter Vacinas tem frequência semestral e é publicado em três versões: impressa, eletrônica e versão mural. A edição impressa é enviada a todos os voluntários cadastrados na Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV, sua versão eletrônica é distribuída a todos os interessados. Para isso só é necessário cadastrar-se no website: <http://www.vacinashiv.unifesp.br/2008/reporter/receba>



[cadastro.html](#). O Repórter Vacinas em formato mural é distribuído aos serviços de DST e Aids da Prefeitura de São Paulo e para organizações não-governamentais (ONG) parceiras da iniciativa de pesquisa de vacinas anti-HIV. Para cadastrar-se e receber o formato mural os interessados podem escrever para: gcalazans@crt.saude.sp.gov.br.


O Repórter Vacinas conta com um conselho editorial formado por um representante do Comitê de Acompanhamento Comunitário (CAC-SP) da Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV, Denise Cordeiro da Silveira; pela coordenadora da Uni-

dade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV Sirlene Caminada; pela jornalista e redatora do Núcleo de Comunicação Interna do Centro de Referência e Treinamento DST/Aids - Programa Estadual DST/Aids, Marina Pecoraro, e pela coordenadora do Núcleo de Educação Comunitária, Gabriela Calazans. O conselho reúne-se a cada seis meses para definir a pauta do próximo número do boletim e revisa todos os artigos publicados. Para conhecer o que já foi publicado nas edições anteriores do Repórter Vacinas é só consultar: <http://www.vacinashiv.unifesp.br/2008/reporter/anteriores.html>.

Acreditamos que este seja um importante meio de comunicação da Unidade de Pesquisa com a comunidade, de forma que possamos mantê-la informada dos últimos acontecimentos no campo de pesquisa de vacinas e sobre outros temas de interesse sobre prevenção de DST, HIV e Aids, além da necessária luta pelo reconhecimento dos direitos das pessoas afetadas pela epidemia de HIV e Aids. ■

XVII CONFERÊNCIA DE RETROVÍRUS E DOENÇAS OPORTUNISTAS DISCUTE TRATAMENTO E PERSPECTIVAS DEPOIS DO RV144

Traduzido e adaptado de um artigo de Kristen Jill Kresge e Richard Jefferys, IAVI Report Vol. 14 (1), Jan.-Fev. 2010*

 êxito do tratamento com antirretrovirais (ARV) é uma vitória notável na batalha contra o HIV, que completa 29 anos. Na sua apresentação em plenária durante a XVII Conferência de Retrovírus e Doenças Oportunistas (CROI), realizada em San Francisco, EUA, de 16 a 19 de fevereiro, Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID), chamou a terapia com ARV de “uma das melhores histórias de sucesso da pesquisa biomédica porque é transladada ao paciente.”

No final de 2008, aproximadamente 4 milhões de pessoas com HIV em países em desenvolvimento de baixa e média renda recebiam ARV. “À medida que os anos passam melhoramos, obtendo medicamentos para as pessoas que necessitam deles”, disse Fauci. “Essa é a boa notícia.”

“A notícia ruim,” continuou Fauci, “é a de que não é sustentável”. Apesar desse progresso, há ainda um grande abismo entre o número de pessoas que necessitam de tratamento e o que recebe o tratamento – uma brecha ampliada recentemente pela

decisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) de revisar as diretrizes de tratamento em resposta à evidência acumulada sobre os benefícios da iniciação precoce da terapia com ARV. Baseados nestas diretrizes atualizadas, somente 30% das pessoas infectadas pelo HIV no mundo que necessitam da terapia estão recebendo-a.

Fechar esta brecha é uma alta prioridade no combate ao HIV/AIDS, e para isso é crítico reduzir o número de novas infecções. Fauci delineou um triunvirato de estratégias de prevenção para o HIV que encabeçam a agenda de pesquisa do NIAID. Ele inclui:

- o desenvolvimento de uma vacina preventiva para o HIV;
- a estratégia de testar e tratar, que chama à testagem universal para o HIV e o tratamento imediato para os infectados e
- a profilaxia pré-exposição (PrEP), que envolve ARV administrados por via oral ou num gel microbicida para indivíduos não infectados.

Várias atualizações da pesquisa nestas três áreas dominaram as discussões na CROI deste ano. Outra

prioridade do NIAID é uma cura para a infecção pelo HIV. Fauci disse que todos estes esforços relacionam-se com um objetivo comum, que é “controlar e em última instância eliminar a pandemia pelo HIV/AIDS”.

CONSTRUINDO O ENSAIO RV144

Uma das maiores plataformas da agenda de pesquisa de vacinas para o HIV no NIAID está constituída pelo aproveitamento dos resultados do ensaio tailandês RV144, que mostrou que um esquema de primário mais reforço (uma vacinação inicial com um vetor canarypox (vírus atenuado da varíola dos canários) seguida de um reforço com proteína do HIV) forneceu ao redor de 31% de proteção contra a infecção pelo HIV (ver Boletim Vacinas 22). O aproveitamento destes resultados envolverá mais pesquisa clínica, como também mais pesquisa de ciência básica para basear uma compreensão melhor do desenho e desenvolvimento de vacinas.

Sobre o desenvolvimento clínico, Fauci disse que os resultados do ensaio RV144 podem ter des-

locado o foco. “Devemos focalizar ensaios futuros sobre a prevenção da aquisição”, afirmou. “Entender a resposta de células T [através de ensaios de candidatas que estão desenhadas somente para impactar a carga viral] é muito importante, mas quando realizamos ensaios maiores em humanos, na minha opinião devemos realmente observar a aquisição do HIV.” Fauci também estabeleceu um alto nível para a eficácia procurada numa vacina para o HIV. “Penso que devemos fazer algo melhor do que 60% a 70% [de eficácia]”, expressou, sugerindo a necessidade de melhoras drásticas sobre os resultados do ensaio tailandês. “Estamos colocando um nível bem alto, mas a história da Aids nos diz que ultrapassaremos este nível com as melhores cabeças, recursos, e compromisso político.”

Um modo óbvio de melhorar a partir dos resultados do ensaio RV144, é tentar determinar os correlatos de proteção. Nelson Michael, diretor do Programa Militar de Pesquisa em HIV dos EUA (MHRP), que forneceu uma atualização de algumas análises *post-hoc* do ensaio RV144 (ver abaixo), disse que o trabalho para determinar os correlatos de proteção está iniciando seu caminho, esperando-se resultados em um ano. Devido ao pequeno número de amostras disponíveis e às baixas taxas gerais de incidência do HIV durante o ensaio, a determinação dos correlatos será provavelmente difícil. “Podemos não saber quais são estes correlatos de proteção”, disse Fauci, “mas saberemos, e isto é realmente importante, quais não são”.

Muitos pesquisadores descartaram os anticorpos de neutralização ampla como correlatos de proteção no RV144, desde que nenhuma das duas candidatas que compunha o esquema induziu estas respostas em ensaios anteriores. “[O ensaio tailandês] nos diz que você pode prevenir a infecção sem os anticorpos neutralizadores tradicionais”, acrescentou Fauci.

“[O ensaio tailandês] nos diz que você pode prevenir a infecção sem os anticorpos neutralizadores tradicionais”, afirmou Fauci

Se os correlatos de proteção não puderem ser identificados a partir do RV144, é possível que sejam realizados ensaios de eficácia adicionais. E como Michael apontou, isso irá requerer a participação de outras organizações patrocinadoras, como o NIAID e a Fundação Bill & Melinda Gates. “O Exército poderia fornecer US\$ 8 milhões por ano para qualquer outro estudo que possamos realizar”, disse Michael, que notou que o ano mais caro do ensaio tailandês resultou num custo de US\$ 17 milhões. “Nós não podemos fazer um outro estudo isoladamente.”

ATUALIZAÇÃO EM RV144

Nelson Michael, diretor do Programa Militar de Pesquisa em HIV dos EUA (MHRP), abriu a sessão de vacinas para o HIV na XVII CROI resumindo os resultados do RV144, o primeiro ensaio de vacinas para Aids que mostrou alguma eficácia (ver Boletim Vacinas 22).

Posteriormente, alguns pesquisadores realizaram avaliações *post-hoc* de comportamentos de risco dos voluntários do ensaio, informados em intervalos de seis meses. Antes de mostrar os resultados, Michael advertiu: “Suas sobranças devem levantar sempre que alguém fala de análise *post-hoc*.” Ele mostrou que informar comportamento de alto risco em algum momento do ensaio teve um impacto significativo na proteção induzida pela vacina (valor de p de 0.008). Michael sugeriu que a associação de risco com falta de proteção pode ter mais a ver com o provável impacto transitório da vacinação – o efeito protetor da vacinação parece ter-se concentrado quase que inteiramente durante os primeiros 12 meses do ensaio de três anos – do que com o risco, pois o relato de comportamento de risco continuou durante todo o ensaio.

O efeito protetor da vacinação parece ter-se concentrado quase que inteiramente durante os primeiros 12 meses do ensaio de três anos”

Michael também apresentou dados sobre os títulos dos anticorpos de ligação contra a proteína gp120 entre os voluntários vacinados. Comparando as magnitudes destas respostas nas semanas dois e 24 depois da última dose, Michael demonstrou que eles caíram vertiginosamente: o título médio da média geométrica dos anticorpos de ligação contra a gp120 (correspondente ao vírus mosaico CRF01_AE) foi de 14.558 na semana dois e de 1.000 na semana 24).

RISCO DE SUPERINFECÇÃO PODE DECLINAR COM O TEMPO

Larry Bragg, pesquisador da Universidade da Califórnia, em San Francisco, apresentou um pôster sugerindo que entre as pessoas recentemente infectadas com HIV, o risco de superinfecção com uma segunda variedade de vírus declina significativamente depois de um ano. Os dados foram obtidos do estudo OPTIONS, que envolveu 256 indivíduos com infecção recente pelo HIV. Desses indivíduos, nove mostraram ter adquirido uma segunda variedade altamente divergente do HIV. Destes casos, seis ocorreram no primeiro ano, um no segundo e dois no terceiro. Apesar de que os números são pequenos, análises estatísticas indicaram uma redução de aproximadamente 21 vezes no risco de superinfecção depois do primeiro ano (valor de p de 0.005). Bragg e colegas sugeriram que os mecanismos biológicos podem ser os responsáveis pelo achado, mas também reconheceram que outras explicações são possíveis, como as variações da suscetibilidade individual.

PROTEÇÃO COM VÍRUS VIVO ATENUADO

Faz quase duas décadas que os pesquisadores tentam entender os mecanismos que baseiam a proteção fornecida pelas vacinas de vírus SIV vivo atenuado em macacos rhesus. Durante a CROI, Paul Johnson, do

Centro de Pesquisa em Primatas da Nova Inglaterra, revisou dados de vários experimentos de desafio usando a vacina atenuada SIVmac239 Δ nef [vírus SIV variedade Mac 239 sem o gene **nef**], desenvolvida pelo seu colega Ron Desrosiers. Estes estudos têm mostrado consistentemente proteção esterilizante contra isolados de SIV homólogos administrados por via intravenosa. E apesar de que não foi alcançada a proteção contra um desafio viral pela mucosa de uma alta dose da variedade de SIV heterólogo SIVsmE660, os animais imunizados desenvolveram um controle da viremia depois da infecção. Johnson também citou um estudo recente, não publicado, conduzido por Matt Reynolds envolvendo desafios por mucosa repetidos com baixas doses que mostraram que esta vacina de vírus vivo atenuado resultou num retardo significativo do tempo de aquisição do SIVsmE660, junto com o controle de carga viral nos animais [vacinados] que se infectaram.

Esta vacina de vírus vivo atenuado resultou num retardo significativo do tempo de aquisição do SIVsmE660, junto com o controle de carga viral nos animais [vacinados] que se infectaram

Johnson descreveu vários estudos conduzidos para analisar a contribuição dos anticorpos na proteção observada com SIV Δ nef. O primeiro, pelo grupo de pesquisa de Jörn Schmitz no Centro Beth Israel em Boston, administrou um anticorpo que causa a depleção das células B [envolvidas na produção de anticorpos] a 10 ma-

cacos vacinados por 100 dias antes do desafio com SIVmac239, levando à depleção persistente de células B em cinco dos animais. Apesar da ausência de respostas de células B e anticorpos, quatro dos cinco foram completamente protegidos e o animal restante controlou a viremia durante 200 dias depois do desafio.

Em outro estudo ainda não publicado relatado por Johnson, Ron Desrosiers usou uma abordagem diferente que aproveitou a baixa proteção que o SIV Δ nef oferece contra o SIVsmE660. Desrosiers trocou o gene do envoltório do SIVmac239 do SIV Δ nef com outro gene de envoltório derivado do SIVE543, que é próximo do SIVsmE660. Análises de imunogenicidade não mostraram anticorpos de neutralização cruzada contra esses dois envoltórios. Um experimento foi realizado no qual os 24 macacos foram divididos em dois grupos e receberam o SIV Δ nef ou o SIV Δ nef/EnvE543. Foi criado um vírus de desafio SIVmac239 com o envoltório do SIVE543 e seis animais em cada grupo foram desafiados com o tipo selvagem do vírus SIVmac239 e seis com o SIVmac239/EnvE543. Esta abordagem permitiu a cada grupo receber tanto desafios homólogos quanto heterólogos. Nenhum macaco nos grupos desafiados com vírus homólogo foi infectado, e somente dois dos 12 que receberam um desafio heterólogo foram infectados. Considerando os dados de Desrosiers e Schmitz, Johnson concluiu que as respostas de anticorpos provavelmente não têm um papel importante na proteção observada com vacinas de vírus vivo atenuado.

Johnson concluiu que as respostas de anticorpos provavelmente não têm papel importante na proteção observada com vacinas de vírus vivo atenuado

Johnson explicou que a estimulação antigênica pelo SIV Δ nef parece ter um papel na proteção, citando dados obtidos mediante o uso de um SIV de ciclo único, isto é, um vírus SIV que somente pode completar uma única volta do ciclo de infecção. Estudos publicados utilizando este produto como vacina mostraram somente uma redução de aproximadamente um logaritmo (isto é, 90%) na carga viral após o desafio, comparados com a proteção completa oferecida pelo SIV vivo atenuado (*PLoS Pathog.* 5, e1000272, 2009).

Na última parte de sua apresentação, Johnson focalizou o papel das respostas de células T CD8+ para explicar a eficácia do SIV Δ nef. Para isso, seu laboratório realizou um estudo no qual três grupos de macacas foram desafiadas intravaginalmente com SIVmac251 em diferentes momentos após a imunização. Cada grupo consistiu de nove animais, seis recebendo SIV Δ nef e três controles. O desafio viral foi administrado em 5, 20, ou 40 semanas após a vacinação. Não houve proteção para o grupo desafiado na quinta semana. Porém três das seis macacas desafiadas depois de 20 semanas ficaram protegidas como também duas inoculadas na semana 40. Todos os controles menos um foram infectados.

Um contraste maior emergiu ao observar-se a carga viral pós desafio viral nestes animais. Apesar de que a magnitude das respostas das células T CD8+ específicas para o SIV atingiram seu pico na semana 40 após a vacinação, o grupo desafiado mostrou nesse momento uma redução da carga viral de pico de um logaritmo comparada com aquela dos controles. Porém, a diferença entre os dois grupos teve pouca duração. Em contraste, os dois grupos de 20 e 40 semanas mostraram maiores reduções na carga viral que persistiram por mais de 40 semanas. A diferença foi de dois logaritmos (ou seja uma redução de 99% da carga viral).

A ABORDAGEM TESTAR E TRATAR

Quando pesquisadores da OMS publicaram resultados de um modelo matemático mostrando que a testagem anual universal e o tratamento imediato com ARV para todos os indivíduos infectados pelo HIV poderia resultar numa queda importante no número de novas infecções, o modelo detonou discussões entre pesquisadores e estimulou novas pesquisas sobre a factibilidade da abordagem chamada Testar e Tratar (T&T) (*Lancet* 373, 48, 2009). Um estudo piloto financiado pelo NIAID de T&T nas cidades de Washington e Nova York deve ser iniciado em poucos meses.

Apesar da atenção que recebeu o T&T, há dados limitados para apoiar a premissa. “Todos os modelos matemáticos supõem taxas de

transmissão mais baixas quando as pessoas usam a terapia com ARV mas há pouca evidência empírica”, disse Deborah Donnell, vice-diretora do Centro de Estatística da Rede de Ensaio de Prevenção em HIV (HPTN) dos EUA.

Donnell apresentou dados que ajudam a reforçar a conexão entre tratamento com ARV e a prevenção

Isso começa a mudar. Nesta CROI, Donnell apresentou dados que ajudam a reforçar a conexão entre tratamento com ARV e a prevenção. Num subestudo observacional do ensaio Parceiros na Prevenção – que mostrou que o tratamento do vírus-2 do herpes simplex não reduz o risco de infecção pelo HIV –, Donnell e colegas analisaram as taxas de transmissão do HIV em 3.381 casais sorodiscordantes de sete países da África Oriental e Meridional.

No início do estudo, os parceiros com HIV, cuja maioria era de mulheres (68%), tinham contagens de células CD4+ superiores a 250 e ainda não estavam tomando ARV. Os níveis de CD4 dos parceiros infectados foram medidos a cada seis meses. Durante o estudo, 10% (349) dos parceiros infectados pelo HIV iniciaram o tratamento com ARV. Metade dos que iniciaram a terapia tinham contagens de CD4 inferiores a 200 células/microlitro de sangue.

No final do estudo de dois anos, tinham ocorrido 151 novas infecções pelo HIV. Através do sequenciamento viral os pesquisa-

dores confirmaram que 108 das infecções estavam relacionadas com o parceiro infectado no estudo. Das 103 infecções incluídas na análise final, somente uma ocorreu quando o parceiro infectado estava em tratamento com ARV. Isto correlaciona-se com uma redução de 92% na transmissão do HIV estatisticamente significativa se o parceiro estava em tratamento com ARV. “Houve um benefício de prevenção substancial pela terapia com ARV”, disse Donnell.

Das 103 infecções incluídas na análise final, somente uma ocorreu quando o parceiro infectado estava em tratamento com ARV mostrando uma redução de 92% na transmissão do HIV estatisticamente significativa se o parceiro estava em tratamento com ARV

Os pesquisadores observaram que os parceiros infectados que não estavam tomando ARV tinham chance muito maior de transmitir o HIV com baixas contagens de CD4. Porém, mesmo com níveis superiores de células CD4, ainda houve um número maior de infecções pelo HIV que ocorreram entre os parceiros se o parceiro infectado não estava em tratamento para o HIV com ARV. “A transmissão pelo HIV ocorreu em todos os níveis de células CD4”, afirmou Donnell. Ela salientou ainda que a prioridade é conseguir tratar os indivíduos com os menores níveis de células CD4.

Pesquisadores estimam a carga viral comunitária para avaliar a habilidade do tratamento com ARV de reduzir as taxas de transmissão do HIV. Em alguns casos, seus declínios estão correlacionados com o declínio do número de indivíduos com diagnóstico recente de HIV

O HPTN 052 é um estudo clínico em curso, randomizado, de cinco anos, de Fase III, desenhado para determinar as taxas de transmissão do HIV entre 1.750 casais sorodiscordantes nos quais o parceiro infectado inicia a terapia com ARV imediatamente, ou somente quando suas contagens de células CD4 caírem entre 200 e 250 células por microlitro. Os pesquisadores esperam que este estudo forneça uma resposta conclusiva sobre os efeitos protetores da terapia com ARV.

CARGA VIRAL NA COMUNIDADE

Outro método que alguns pesquisadores estão utilizando para avaliar a habilidade do tratamento com ARV de reduzir as taxas de transmissão do HIV é estimar a carga viral comunitária – ou seja, a carga viral média de todos os indivíduos infectados pelo HIV numa comunidade. E em alguns casos, os declínios na carga viral comunitária estão correlacionados com o declínio do número de indivíduos com diagnóstico recente de HIV.

Moupali Das-Douglas, diretor da unidade de pesquisa do Departamento de Saúde Pública de San Francisco, apresentou dados que indicam um decréscimo significativo de 40% na carga viral comunitária entre homens que fazem sexo com homens em San Francisco ocorrido entre 2004 e 2008, correlacionada com uma redução de 45% no número de novas infecções pelo HIV durante estes mesmos quatro anos. Adicionalmente, entre 2006 e 2008, Das-Douglas informou que a incidência estimada pelo HIV, que reflete o número de novas infecções pelo vírus tanto diagnosticadas como não diagnosticadas, também diminuiu em 33%. Porém, essa redução não foi estatisticamente significativa.

Tanto as reduções da carga viral comunitária e do número de novos diagnósticos de HIV foram creditados ao aumento das taxas de testagem do HIV em San Francisco, como também um aumento no número de indivíduos infectados que estão recebendo ARV. Em 2008, 90% dos indivíduos infectados pelo HIV com Aids em San Francisco estavam recebendo tratamento com ARV. Mas, apesar de haver uma correlação estatisticamente significativa, o estudo não mostrou diretamente que a testagem ou um tratamento com ARV mais ampliado fossem responsáveis pela diminuição do número de novos diagnósticos pelo HIV. Porém, Das-Douglas concluiu que os departamentos de saúde pública deveriam considerar a mensuração da carga viral comunitária. “O que for medido será gerenciado,” acrescentou.

Julio Montaner, diretor do Centro para HIV/AIDS da Columbia Britânica e um dos proponentes da estratégia T&T, informou resultados similares de um estudo prospectivo na Columbia Britânica, Canadá, que avaliou a carga viral comunitária de todas as pessoas com HIV em tratamento com ARV na província. Montaner afirmou que a administração rápida da terapia com ARV nesta população está “diminuindo a carga viral de forma constante”, e que isso resultou numa diminuição do número de novos diagnósticos de HIV, particularmente em usuários de drogas intravenosas (UDI).

A administração rápida da terapia com ARV na Columbia Britânica tem diminuído a carga viral de forma constante, o que resultou na diminuição do número de novos diagnósticos de HIV

Em 2004, aproximadamente 50% dos UDI na Columbia Britânica tinham cargas virais superiores a 1.500 cópias de RNA do HIV/ml de sangue, comparados com menos de 20% em 2009. Mesmo com o aumento constante das testagens para HIV administradas na população do estudo, segundo Montaner, houve uma redução de 50% no número de novos diagnósticos de HIV entre UDI nesse período de cinco anos. Ele creditou essa redução de novos diagnósticos entre UDI à expansão da terapia com ARV nessa comunidade, mais do que a mudanças de comportamento. Montaner afirmou que há “muito espaço para melhorar” estes resulta-

dos, e espera ir à frente com o que chama de “procurar, testar, tratar, e reter” estratégia com novo apoio do governo canadense. “Devemos avançar rapidamente.”

Um terceiro estudo conduzido em Washington, D.C., que tem a maior taxa de prevalência de HIV nos EUA, com aproximadamente 3% da população vivendo com HIV/AIDS, mostrou uma tendência diferente da observada em San Francisco e na Columbia Britânica. Pesquisadores da Escola de Saúde Pública da Universidade George Washington e de serviços de saúde informaram um aumento no número de novos diagnósticos de HIV depois de uma expansão dramática de serviços de testagem rotineira do HIV e esforços para fornecer tratamento aos infectados.

A campanha de testagem rotineira do HIV em Washington, D.C. foi iniciada em 2006, ano em que foram realizados aproximadamente 35 mil testes de HIV. Em 2009, foram realizados 93 mil testes de HIV. E os dados sugerem que os esforços de relacionar as pessoas com o tratamento tiveram sucesso. Em 2004, 23% dos indivíduos infectados pelo HIV na cidade entraram com um tratamento e assistência para HIV mais de 12 meses depois de receber o diagnóstico de HIV. Este número caiu para 5,4% em 2008. A mediana de contagens de células CD4 dos indivíduos infectados pelo HIV quando começaram a tomar ARV também aumentou de 216 células/microlitro de sangue em 2004 para 343 em 2008. Adicionalmente, a percentagem de pessoas que progrediram

para Aids dentro dos 12 meses de seu diagnóstico caiu de cerca de 50% em 2004 para 28% em 2008.

Porém, Amanda Castel, uma professora assistente de pesquisa na Universidade George Washington, informou que de 2004 a 2007 houve um aumento de 17% no número de diagnósticos de HIV em Washington, D.C., de aproximadamente 1.100 para 1.300.

Kimberly Smith, professora do Centro Médico da Universidade Rush, em Chicago, disse que os diagnósticos tardios são parcialmente responsáveis pelo aumento da mortalidade por HIV na comunidade afroamericana nos EUA. “Os indivíduos negros têm muito mais chances de morrer de HIV/AIDS do que os brancos”, afirmou Smith, razão pela qual as “iniciativas como as de Washington serão muito importantes”.

PrEP INTERMITENTE

Enquanto estudos de factibilidade e ensaios randomizados de T&T começaram apenas recentemente, vários ensaios clínicos de PrEP oferecerão resultados mais breves. Kenneth Mayer, pesquisador de um ensaio de PrEP nos EUA, disse que 2010 será um “ano importante para nosso entendimento da PrEP”. Com efeito, para este ano espera-se os resultados de quatro ensaios de PrEP oral e um ensaio de PrEP tópica (uma formulação do tenofovir em gel microbicida).

Dois novos estudos de PrEP (HPTN 066 e 067) provavelmente se iniciem neste ano. Estes ensaios vão avaliar o uso intermitente da PrEP no lugar do uso diário. “A dosagem

da PrEP intermitente pode ser uma abordagem mais factível para várias populações”, disse J. Gerardo Garcia-Lerma, pesquisador do CDC dos EUA. Os resultados preliminares de um estudo piloto de factibilidade de PrEP intermitente conduzido pela IAVI também são esperados para este ano. Este estudo, junto com o HPTN 066 e 067, que colheram muitos dados farmacocinéticos, poderão esclarecer sobre a dosagem ótima para os esquemas de PrEP intermitente.

Resultados preliminares de um estudo piloto de factibilidade de PrEP intermitente conduzido pela IAVI também são esperados neste ano

Na CROI do ano passado, Garcia-Lerma apresentou resultados de um estudo de PrEP intermitente em macacos rhesus. Ele informou que quando o medicamento Truvada (uma combinação de tenofovir e emtricitabina (ou FTC) era administrado duas horas depois ou antes de um desafio viral com dose baixa de SHIV retal, havia uma redução de quatro vezes no risco de infecção comparado com animais de controle não tratados (*Sci. Transl. Med.* 2, 14ra4, 2010). Se o Truvada fosse administrado um dia, três dias ou sete dias antes da exposição ao SHIV com uma dose após exposição duas horas depois do desafio, haveria também um alto nível de proteção, com uma redução do risco de infecção variando entre 9 a 17 vezes comparado com animais de controle não tratados. “Se o

medicamento fosse administrado próximo do momento da exposição, haveria proteção significativa”, afirmou Garcia-Lerma.

Para entender melhor a relação entre esta proteção e os níveis de Truvada, Garcia-Lerma e colegas realizaram estudos farmacocinéticos de dose única em macacos rhesus. As concentrações da medicação foram medidas em quatro locais: plasma, células monoclonais do sangue periférico (PBMC), e secreções retais e em quatro animais. Foi realizada a necrópsia em mais sete animais para determinar as concentrações de tenofovir em tecidos linfóide e retal.

Os resultados indicam que as concentrações dos dois medicamentos variam muito entre os diferentes locais. Garcia-Lerma disse que tanto o tenofovir como a FTC persistiram por muito tempo em PBMC, e a meia vida do tenofovir difosfato foi similar à observada em humanos. A meia vida do FTC foi de um dia. Em secreções retais, porém, a concentração de ambos medicamentos atingiu seu pico em 24 horas. E, no plasma, os níveis de tenofovir e FTC chegaram ao pico em duas horas e depois declinaram ao longo de um dia. Estes achados mostram que o tempo de ingestão para a PrEP intermitente pode ser importante. “Temos muitas coisas a aprender sobre a dosagem ótima [da PrEP]”, disse Mayer.

Garcia-Lerma também apresentou dados de um novo estudo em macacos rhesus que mostra que uma única dose de PrEP não é tão eficaz na proteção contra um desafio repe-

tido de baixa dose com o vírus SHIV. “A dose pós-exposição parece ser essencial para a proteção”, concluiu Garcia-Lerma.

O estudo comparou dois grupos de seis macacos. Um grupo recebeu uma única dose de Truvada três dias antes do desafio; o outro grupo recebeu uma única dose de uma pró-droga do tenofovir GS7340 (pró-droga é uma droga que se transforma na droga desejada, neste caso o tenofovir). Em ensaios clínicos de Fase I e II, GS7340 resultou em concentrações de tenofovir 100 vezes mais altas em PBMC 24 horas depois da administração comparada com o tenofovir administrado por via oral. Todos os animais, incluindo os seis controles, foram expostos a um desafio de baixa dose com o vírus uma vez por semana.

Cinco dos seis macacos que receberam uma única dose de Truvada infectaram-se depois de sete desafios, momento no qual o experimento parou. O GS7340 não teve desempenho melhor – quatro dos seis animais infectaram-se depois de quatro desafios. “Isto é realmente inesperado por causa dos altos níveis de medicamento em PBMC”, afirmou Garcia-Lerma.

Quando os pesquisadores analisaram os níveis de GS7340, não acharam diferença entre os animais que se infectaram e aqueles que não se infectaram. Eles também observaram que a concentração de GS7340 nas PBMC persistiu por um longo tempo – os níveis de 17 a 21 dias depois da administração ainda eram maiores do que os observados

na administração oral do tenofovir. Também foram detectados altos níveis de medicamento nos tecidos linfóide e retal. Adicionalmente, a viremia aguda nos animais tratados com GS7340 que se infectaram foi baixa, comparada com a viremia aguda dos controles. Garcia-Lerma afirmou que isto era “outra indicação de que o medicamento estava fazendo efeito”.

Os níveis de 17 a 21 dias depois da administração ainda eram maiores do que os observados na administração oral do tenofovir

Apesar de tudo, o medicamento foi incapaz de proteger neste modelo. Garcia-Lerma disse que muitos fatores podem explicar isso, incluindo diferenças potenciais entre a atividade do medicamento em locais diferentes para a imunidade da mucosa (efetor e indutor). Ele sugeriu que a avaliação da farmacodinâmica de diferentes horários de administração será importante para a determinação da estratégia de PrEP mais eficaz.

PrEP TÓPICA

Além do uso oral, está sendo pesquisado o uso da formulação em gel de ARV que podem ser utilizados como microbicidas. Vários ensaios de eficácia de outros microbicidas não baseados em ARV forneceram resultados decepcionantes. O último destes foi informado em dezembro de 2009 (ver neste Boletim). “Os microbicidas sem ARV não são tema morto, mas eles estão certamente

num ressuscitador”, disse Fauci. “Chegou a hora de olhar para os microbicidas baseados em ARV.”

Há dois ensaios clínicos em curso para avaliar o uso de tenofovir ou Truvada como microbicida tópico, cujos resultados iniciais são esperados neste ano. Também estão sendo experimentados microbicidas com outros ARV que podem ser agentes tópicos eficazes para PrEP tópica. Um destes é o maraviroc, o primeiro ARV licenciado que bloqueia a entrada do HIV nas células ligando-se ao receptor CCR5 das células CD4. Maraviroc foi licenciado para o tratamento da infecção pelo HIV pela Pfizer, que por sua vez o licenciou para desenvolvimento de microbicida vaginal para a International Partnership for Microbicides (IPM) ou Parceria Internacional para Microbicidas.

Nem a IPM nem Pfizer planejam avaliar a eficácia do maraviroc em primatas não humanos, segundo John Moore, professor de microbiologia e imunologia na Universidade de Cornell. Assim, ele e seus colegas no Centro Nacional de Pesquisa em Primatas de Tulane decidiram tomar o assunto nas próprias mãos. “O sucesso num modelo de macacos não garante que funcionará em mulheres, mas se você falhar em macacos, não é um bom sinal”, disse Moore.

Depois de esmagar pílulas de maraviroc e dissolvê-las em solução salina para preparar um microbicida, Moore e colegas avaliaram a eficácia da proteção do composto aplicado na vagina contra um desafio de alta dose em macacas rhesus com o vírus SHIV 162P3. As macacas

foram tratadas anteriormente com progesterona para afinar o epitélio vaginal.

Um maior tempo entre o momento da aplicação do microbicida e o momento do estímulo correspondeu a uma menor proteção

Eles observaram que o maraviroc conseguiu proteger as macacas contra o desafio viral de um modo que depende da dose. Metade dos animais foram protegidos com uma dose de maraviroc de 0.25 mg/ml. A dose totalmente protetora foi de 4 ml numa concentração de 3 mg/ml. Moore informou que a proteção também esvaiu no tempo – um maior tempo entre o momento da aplicação do microbicida e o momento do desafio correspondeu a uma menor proteção. A meia vida da proteção foi de aproximadamente quatro horas.

Como um inibidor do receptor CCR5 obviamente não protege contra vírus que utilizam o receptor CXCR4 para entrar nas células CD4, Moore e colegas também conduziram um experimento de controle no qual inocularam os macacos tratados com maraviroc com uma dose alta de SHIV que usava o receptor CXCR4. Como esperado, todos os animais se infectaram, mas as cargas virais nos macacos infectados por este último vírus foram as mesmas do que os controles não tratados. Moore interpretou este fato como sem “indicação de que o maraviroc exacerba a infecção pelos vírus que utilizam o receptor CXCR4”. ■

* Richard Jefferys é Diretor do Projeto de Ciência Básica de TAG (Grupo de Ação em Tratamento), ONG de Nova York que advoga pela pesquisa em HIV.

VACINA TESTADA NA TAILÂNDIA OFERECE APENAS PROTEÇÃO TEMPORÁRIA

Folha de S. Paulo, 20/02/2010

Única vacina para HIV com sucesso parcial sofre revés. Grupo descobre que a vacina só oferece proteção temporária

A imunização, que reduzia em 31% o risco de contágio, foi a primeira em 20 anos a não ser um fracasso; ela ainda será útil, dizem os cientistas.

A vacina que no ano passado ganhou destaque por conseguir diminuir em 31% o risco de infecção por HIV em voluntários na Tailândia oferece apenas proteção temporária. Mesmo assim, cientistas afirmam que o resultado continua sendo útil. As informações são da Folha de S.Paulo.

Cientistas anunciaram ontem mais um obstáculo na luta contra a Aids. A vacina que, em setembro do ano passado, ganhou destaque por conseguir diminuir em 31% o risco de contaminação por HIV em voluntários na Tailândia, na verdade não funciona tão bem. Segundo os próprios pesquisadores que a testaram, a proteção que ela oferece é apenas temporária –cerca de um ano.

O valor de 31% pode não parecer alto. Realmente seria necessário mais do que isso para que fosse viável produzir uma vacina em grande escala. Mas era a primeira vez em que uma vacina tinha algum grau de sucesso, mesmo que parcial. A esperança

era que, a partir dela, fosse possível desenvolver uma imunização mais eficaz.

Por isso, na época, os cientistas envolvidos na pesquisa estavam otimistas. Eles pertenciam a órgãos americanos –incluindo o Exército– e tailandeses, além de uma empresa e uma ONG, donas cada uma de metade da vacina.

Anthony Fauci, chefe do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA, um dos financiadores do teste na Tailândia, disse então: “Faz mais de 20 anos que todas as vacinas foram essencialmente fracassos. Parece que estávamos tateando por um corredor escuro, até que uma porta finalmente se abriu.”

A porta continua aberta, mas agora parece que será ainda mais difícil atravessá-la.

Ainda útil

Para o coronel Nelson Michael, do Instituto Walter Reed de Pesquisas do Exército dos EUA, que anunciou as novas descobertas na Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas, em São Francisco (EUA), a vacina ainda é útil. “Ela tem um efeito fraco e modesto, mas é possível construir algo a partir dela.”

Para ele, o tempo limitado de proteção da vacina, conhecida como RV 144, não é motivo para jogá-la no lixo. “É o ideal? Não é. Mas existem vacinas, como a da gripe, que você tem de tomar todos os anos.”

Esper Kallás, infectologista da USP, concorda. “É algo que acaba criando mais um problema, mas não é um abalo. A situação ainda é melhor do que alguns meses atrás, quando a gente não tinha nada.” Para ele, as estratégias de vacinação podem se adaptar a uma vacina que não dure a vida inteira.

“Em diferentes fases da vida, as pessoas têm riscos diferentes de infecção pelo HIV. Uma criança praticamente não tem risco de transmissão sexual, mas no final da adolescência esse risco dá um pulo. Você pode identificar os períodos de vulnerabilidade e adequar as estratégias de vacinação.”

Como assim?

Quando anunciaram o sucesso parcial da vacina, os cientistas deixaram claro que não conheciam bem como ela funcionava. Agora, além de não saberem como ela funciona, também não entendem como ela perde eficácia com o tempo.

“Todos querem saber por que ela funcionou e quais testes poderíamos ter feito no laboratório para prever isso”, diz Michael. O sangue dos voluntários continuará a ser analisado em busca de pistas que possam levar a explicações sobre como a vacina funciona, diz ele.

Os resultados dessas novas análises levarão cerca de um ano. Enquanto isso, cientistas no mundo inteiro estarão procurando paralelamente maneiras de entender como vacinas podem barrar o HIV. ■

Ricardo Miotto

PARA EXPLICAR OS RESULTADOS DO ESTUDO RV144

FUNÇÕES DOS ANTICORPOS: ALÉM DA NEUTRALIZAÇÃO

Que outras funções dos anticorpos estão sendo estudadas para explicar os resultados do RV144?

Por *Andreas von Bubnoff e Kristen Jill Kresge (VAX, janeiro 2010, vol. 8, número 1)*

Todos os vírus, incluindo o HIV, precisam infectar as células para sobreviver. Assim que um vírus infecta uma célula, usa-a para reproduzir mais vírus, que são liberados e passam a infectar outras células, estabelecendo um ciclo vicioso de infecção e destruição. Acredita-se que a maioria, se não todas, as vacinas que existem hoje têm efeito porque treinam o sistema imunológico a produzir proteínas em forma de Y, conhecidas como anticorpos. Depois da vacinação, algumas células que produzem estes anticorpos são armazenadas no corpo. Quando uma pessoa vacinada é exposta ao mesmo vírus no futuro, estas células são ativadas e começam a produzir rapidamente anticorpos. Um dos trabalhos dos anticorpos é se ligar aos vírus e impedi-los de infectar as células. Este processo é conhecido como neutralização. Ao neutralizar os vírus invasores, os anticorpos conseguem impedir que a infecção ocorra. Embora as vacinas prova-

velmente induzam outros tipos de respostas imunes que também participam no processo de proteção, além dos anticorpos, na maioria dos casos, os anticorpos são necessários para que a vacina seja eficaz.

Os pesquisadores estão trabalhando no desenvolvimento de vacinas candidatas contra o HIV capazes de induzir anticorpos neutralizantes que consigam desativar uma grande parte das variantes do HIV que estão em circulação. Nenhuma das vacinas candidatas contra a Aids que foram testadas até agora conseguiu induzir respostas de anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV. No entanto, os resultados de um estudo de eficácia realizado recentemente com 16 mil pessoas na Tailândia, conhecido como RV144, mostrou que duas vacinas candidatas administradas sequencialmente em um regime conhecido como primário mais reforço, reduziram o risco de infecção pelo HIV em cerca de 30% em comparação com um placebo

inativo. Esta foi a primeira evidência de eficácia de uma vacina candidata contra a Aids (ver Boletim 22).

Os pesquisadores tentam entender quais respostas imunes podem ser responsáveis pelo efeito protetor modesto registrado no RV144

A explicação para essa proteção ainda não foi encontrada, mas muitos pesquisadores especulam que provavelmente deve-se aos anticorpos. No entanto, em ensaios anteriores, essa combinação de vacinas candidatas não gerou uma resposta de anticorpos potente nem amplamente neutralizante, portanto os pesquisadores acreditam que esta é uma explicação improvável. Os pesquisadores tentam entender quais respostas imunes podem ser responsáveis pelo efeito protetor modesto registrado no RV144, eles se concentram nas funções dos anticorpos diferentes da neutralização.

Um dos mecanismos investigados é conhecido como citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Além de se ligarem diretamente ao vírus, os anticorpos também podem se ligar às células já infectadas pelo HIV. O princípio geral do processo ADCC é que os anticorpos que se ligam às células infectadas pelo HIV possam facilitar a eliminação destas células por outras células do sistema imunitário. Alguns pesquisadores especulam que processos como o ADCC poderiam explicar como as vacinas candidatas testadas no RV144 conseguiram proteger alguns voluntários contra a infecção pelo HIV mesmo na ausência de anticorpos amplamente neutralizantes.

Para verificar se o processo ADCC é responsável pelos resultados do RV144, os pesquisadores estão planejando medir as respostas dos anticorpos envolvidos no processo ADCC em amostras de alguns participantes do RV144. Existem diversos testes ou ensaios de laboratório diferentes que podem ser usados para medir a ADCC.

O MECANISMO

Para que ocorra a ADCC, um anticorpo age como a ponte entre uma célula infectada pelo HIV e outras células do sistema imunitário que podem destruí-la. O mecanismo da ADCC requer que as extremidades de um anticorpo em forma de Y se liguem a uma célula infectada pelo HIV. A outra extremidade do anticorpo deve, então,

se ligar a proteínas na superfície de outras células imunes, que podem matar as células infectadas pelo HIV e impedi-lo de produzir mais vírus.

Embora seja possível que o mecanismo ADCC contribua para a proteção proporcionada por algumas vacinas usadas hoje em dia, até agora não foi demonstrado que ele seja o único mecanismo de proteção de qualquer vacina

Embora seja possível que o mecanismo ADCC contribua para a proteção proporcionada por algumas vacinas usadas hoje em dia, até agora não foi demonstrado que ele seja o único mecanismo de proteção de qualquer vacina. Na pesquisa de câncer, demonstrou-se que o ADCC desempenha um papel importante na atividade dos anticorpos terapêuticos administrados para tratar a doença.

Existe também evidência que sugere que o mecanismo ADCC pode desempenhar um papel no controle do HIV nas pessoas infectadas. Os pesquisadores descobriram que os níveis de atividade de ADCC são mais elevados nos controladores de elite – indivíduos infectados pelo HIV capazes de controlar o vírus sem recorrer à terapia antirretroviral. Agora, os cientistas estão estudando os anticorpos presentes nos controladores de elite para identificar possíveis diferenças em relação aos presentes em outras pessoas

infectadas pelo HIV que não conseguem controlar o vírus. Por fim, estudos desse tipo podem resultar na identificação de marcadores específicos nos anticorpos que poderiam ajudar os pesquisadores a identificar os tipos de anticorpos que facilitariam o mecanismo ADCC. Esta informação poderia, ser usada para desenvolver vacinas candidatas capazes de induzir tais anticorpos.

No caso do RV144, os pesquisadores acreditam que os anticorpos gerados pelas vacinas candidatas podem ter facilitado o processo ADCC sem neutralizar o vírus diretamente, o que não significa que os anticorpos neutralizantes não consigam facilitar o ADCC

ALÉM DA NEUTRALIZAÇÃO

No caso do RV144, os pesquisadores acreditam que os anticorpos gerados pelas vacinas candidatas podem ter facilitado o processo ADCC sem conseguirem neutralizar diretamente o vírus. Isso, no entanto, não significa que os anticorpos neutralizantes também não consigam facilitar o ADCC. Pesquisa realizada em primatas não humanos sugere que bloquear a função ADCC dos anticorpos amplamente neutralizantes reduz seu efeito protetor. Isto sugere que uma vacina candidata que poderia induzir anticorpos amplamente neutralizantes pode conseguir atacar o vírus por meio dos dois mecanismos. ■

UM CORTE SUPERIOR

RELATÓRIO SOBRE O PROGRESSO NA PROMOÇÃO DA CIRCUNCISÃO MASCULINA COMO ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO DO HIV

Por Jonathan Grund (Vax, Janeiro 2010, Vol. 8, número 1)

Dois anos se passaram desde que a revista *Time* identificou a circuncisão masculina para prevenção do HIV como a principal descoberta médica do ano. Isto ocorreu depois da divulgação dos resultados de três estudos clínicos realizados no Quênia, em Uganda e na África do Sul, que demonstraram que homens circuncidados apresentavam uma probabilidade 60% menor de serem infectados pelo HIV por meio de relações sexuais heterossexuais [ver Boletim Vacinas 2005]. Desde então, este procedimento, aos poucos, passou a fazer parte integral dos esforços de prevenção do HIV em diversos países africanos gravemente afetados pelo HIV.

Na Suazilândia, um minúsculo reinado africano conhecido por ter o maior índice de prevalência do HIV do mundo na população adulta (26,2%), os serviços de circuncisão masculina estão sendo ampliados em um esforço para ajudar a conter a epidemia que assola o país. Atualmente, o índice de circuncisão do país é bem baixo: apenas 8% dos homens adultos já foram submetidos ao procedimento cirúrgico. A Population Services Internacional (PSI), uma organização sem fins lucrativos com escritório na

Suazilândia, inaugurou recentemente uma nova clínica masculina chamada Litsemba Letfu, que significa “nossa esperança” em *iswati*, o idioma suázi local. A clínica masculina está localizada entre Mbabane e Manzini, o centro comercial do país, e foi criada para atender parte da demanda local por serviços de circuncisão.

Vários estudos baseados em modelos estatísticos indicam que a implementação contínua da circuncisão masculina pode ter um impacto substancial sobre a epidemia do HIV nos países que, como a Suazilândia, têm alto índice de prevalência do HIV e baixa prevalência de circuncisão. A Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou 13 países prioritários onde a circuncisão masculina poderia ter impacto mais significativo na prevenção de novas infecções pelo HIV (ver Tabela 1, abaixo). Os modelos matemáticos mostraram que, se a Suazilândia circuncidasse 50% dos homens na faixa etária de

15 a 49 anos até o fim de 2020, uma infecção pelo HIV poderia ser evitada para cada quatro circuncisões feitas.

No entanto, os planos da Suazilândia são ainda mais ambiciosos. “A meta é circuncidar 80% dos homens e jovens adolescentes na Suazilândia em cinco anos”, ou um pouco mais de 100 mil pessoas do sexo masculino, diz Jessica Greene, diretora de serviços técnicos da PSI da Suazilândia, cujo trabalho é apoiado pelo Plano Presidencial de Emergência para Combater a AIDS (PEPFAR) e pela Fundação Bill & Melinda Gates. Diversos estudos realizados com homens suázi adultos indicam que o procedimento cirúrgico seria amplamente aceito. “Vários levantamentos foram feitos na Suazilândia que indicam que a intenção de fazer a circuncisão é geralmente de 60 a 80%”, acrescenta Greene.

Uma campanha de circuncisão ainda mais ambiciosa que a da Suazilândia foi iniciada recentemente no Quênia. O governo queniano, com o apoio do PEPFAR e da Fundação Gates, já implementou programas que, até o momento, circuncidaram aproximadamente 50 mil indivíduos do sexo masculino. A partir de novembro de 2009, o país também embarcou em uma campanha ativa para circuncidar

Se a Suazilândia circuncidasse 50% dos homens na faixa etária de 15 a 49 anos até o fim de 2020, uma infecção pelo HIV poderia ser evitada para cada quatro circuncisões feitas

mais 30 mil homens em sete semanas na província de Nyanza. Quase metade dos 1,2 milhão de homens não circuncidados do país reside na província e seu índice de prevalência do HIV é mais que o dobro da média nacional. Com o apoio do primeiro-ministro, a campanha está utilizando clínicas móveis para prestar serviços de circuncisão. No momento, cerca de 1.200 homens são circuncidados por dia.

Outros países, como Botsuana, também começaram recentemente a promover a circuncisão masculina como estratégia de prevenção do HIV. O país planeja fazer quase 500 mil circuncisões masculinas nos próximos cinco anos, o que elevaria a prevalência da circuncisão do nível atual de 11% para 80%. Campanhas de saúde pública que enfatizam os benefícios da circuncisão têm utilizado temas relacionados ao futebol para gerar entusiasmo em vista da Copa do Mundo de 2010, a primeira a ser realizada em solo africano.

À medida que os países começam a promover com mais dinamismo a circuncisão masculina, eles também precisam responder à escassez de profissionais de saúde capacitados para realizar o procedimento cirúrgico. Em Orange Farm, o distrito na África do Sul fora de Johannesburgo onde um dos estudos clínicos de circuncisão masculina em adultos para a prevenção do HIV foi realizado, provedores de assistência médica estão tentando expandir

Atualmente, os pesquisadores estão estudando os possíveis benefícios em relação à prevenção do HIV que a circuncisão pode gerar para homens que fazem sexo com homens

sua capacidade de realização de circuncisões de homens adultos por meio da articulação e da divisão de responsabilidades clínicas entre as equipes de profissionais médicos atuando no local. Segundo Catherine Hankins, consultora científica chefe do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), este modelo “aumenta a eficiência e, ao mesmo tempo, aproveita as principais aptidões de cada provedor para fazer circuncisões seguras”. Outras abordagens para aumentar

a eficiência da circuncisão masculina também foram investigadas, incluindo o treinamento de enfermeiros e outros profissionais de saúde para realizar o procedimento. Enquanto isso, a pesquisa sobre a circuncisão masculina em adultos continua. Atualmente, os pesquisadores estão estudando os possíveis benefícios em relação à prevenção do HIV que a circuncisão pode gerar para homens que fazem sexo com homens, bem como técnicas cirúrgicas inovadoras que podem aumentar a eficiência do procedimento e reduzir os índices de complicações e o tempo de recuperação após a operação. Hankins descreve o progresso global geral como “lento, mas contínuo”, embora diga que o progresso “nunca é tão rápido quanto se deseja”. ■

TABELA 1:

Prevalência do HIV e da Circuncisão Masculina nos países prioritários*

País	Prevalência do HIV	Prevalência da CM
Botsuana	17,6%	11,2%
Quênia	7% nacionalmente; 15,3% na província de Nyanza	84% nacionalmente; 40% na província de Nyanza**
Lesoto	23,2%	48%
Maláui	12%	21%
Moçambique	12,5%	60%
Namíbia	18%	21%
Ruanda	2,8%	15%
África do Sul	18,1%	35%
Suazilândia	26%	8%
Tanzânia	5,7%	70%
Uganda	6,4%	25%
Zâmbia	14,3%	13,1%
Zimbábue	15,6%	10%

* Dados de: Progress in Male Circumcision (MC) Scale-up Country Implementation Update, julho de 2009; www.malecircumcision.org/documents/Contry_update_July09.pdf

** Ministério da Saúde, Política de Circuncisão Masculina no Quênia: setembro de 2007

CIRCUNCISÃO REDUZ MODESTAMENTE O RISCO DE TRANSMISSÃO DO HIV DO HOMEM PARA A MULHER

Michael Carter, 25 de março de 2010, aidsmap

Segundo uma análise do estudo *Parceiros na Prevenção* publicado recentemente em *AIDS*, a circuncisão masculina reduz modestamente o risco de transmissão do HIV de um homem com HIV para uma parceira mulher. O risco de contrair o HIV foi 40% inferior para as parceiras de homens circuncidados quando comparados com o risco das parceiras de homens não circuncidados. Contudo, essa redução não alcançou significação estatística.

Cabe lembrar que em estudos randomizados foi mostrado que a circuncisão masculina (CM) reduz o risco de aquisição do HIV para os homens heterossexuais em 60%.

Conhece-se menos sobre o efeito da CM na transmissão do HIV do homem para a mulher.

Porém, um estudo recente mostrou que a incidência do HIV foi semelhante nas parceiras de homens com HIV que escolheram ser circuncidados e as parceiras de homens que permaneceram não circuncidados. Além disso, o estudo mostrou que as parceiras de homens com HIV circuncidados recentemente tiveram um aumento por um curto período do risco de contrair o HIV se o intercuro sexual fosse retomado antes da cicatrização completa.

Para ter um melhor entendimento do impacto da CM sobre o risco de transmissão do HIV do homem para a mulher, os pesquisadores do estudo *Parceiros para a Prevenção da Transmissão do HSV/HIV* observaram a taxa das novas infecções de HIV ocorridas durante o estudo em mulheres segundo o status da circuncisão do seu parceiro sexual masculino.

Uma observação importante é que os homens do estudo foram circuncidados durante a infância. Portanto, isso pode determinar os efeitos da circuncisão sobre o risco da transmissão do HIV depois da completa cicatrização.

O estudo envolveu 1096 casais heterossexuais nos quais o homem tinha HIV e sua mulher não tinha. Estes casais foram recrutados na África oriental e meridional entre 2004 e 2007. O objetivo primário do estudo era observar se a terapia profilática com aciclovir reduzia o risco de transmissão do HIV. Não foi encontrado nenhum efeito protetor.

A contagem mediana de células CD4 entre os homens foi de 424 células/mm³, e a carga viral mediana foi de 4,3 log₁₀ cópias/ml.

Um total de 34% dos homens eram circuncidados. Os homens da África oriental tinham maior

probabilidade de ser circuncidados (39%) do que aqueles da África meridional.

As parceiras dos homens foram acompanhadas durante uma mediana de 18 meses. Foi informado uma mediana de quatro episódios de sexo vaginal mensais com seu parceiro masculino. Aproximadamente 7% destes foram desprotegidos. Durante o acompanhamento, ao redor de 13% dos homens iniciaram a terapia com antirretrovirais.

Um total de 64 mulheres contraiu o HIV durante o estudo. A taxa geral de incidência do HIV foi de 3,8 por 100 pessoas-ano.

Os pesquisadores puderam vincular mediante análise genotípica 50 destas soroconversões ao parceiro masculino.

As análises mostraram que a incidência do HIV foi aproximadamente 40% menor nestas transmissões geneticamente vinculadas para as mulheres cujo parceiro era circuncidado (IC 95%, 0,29-1,11, $p = 0,10$). Porém, isso pode ser devido ao acaso, uma vez que a redução de risco não foi estatisticamente significativa.

Depois, os pesquisadores excluíram homens que iniciaram a terapia com antirretrovirais, e analisaram os dados segundo o status da circuncisão e à carga viral.

Encontraram que as parceiras de homens não circuncidados e com cargas virais superiores a 50.000 cópias/ml tinham uma redução de 47% no risco de infecção pelo HIV. Esta redução do risco esteve no bordo da significação estatística (IC 95%, 0,26-1,07, $p = 0,07$).

“Achamos uma redução do risco não estatisticamente significativa para a transmissão do HIV-1 de homens infectados e circuncidados para suas parceiras comparada com casais de homens com HIV-1 não circuncidados”, comentaram os pesquisadores. Eles dizem que provavelmente é necessária uma amostra maior para determinar se a redução aparente do risco é estatisticamente significativa.

“Este dado agrega-se aos poucos dados existentes que relacionam o status de circuncisão em homens com HIV-1 com o risco de transmissão do HIV-1 do homem para a mulher. Estes dados podem ser úteis para trabalhar o aumento dos programas de CM para a prevenção do HIV”, acrescentaram.


Os pesquisadores ofereceram duas razões biológicas possíveis para a redução não estatisticamente significativa da transmissão do HIV nestes casais. Primeiro, a CM pode reduzir o risco de infecções de transmissão sexual que produzem úlceras. Porém, eles notaram que a incidência de úlceras genitais foi comparável entre os homens circuncidados e os não circuncidados. Segundo, microtraumas ou inflamações do prepúcio poderiam facilitar a transmissão a partir de homens não circuncidados.

Referências

Baeten JM et al. Male circumcision and risk of male-to-female HIV-1 transmission: a multinational prospective study in African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS* 24: 737-44, 2010. ■

DISCUSSÃO SOBRE PESQUISA DE VACINAS ANTI-HIV NOS INSTITUTOS DE SAÚDE DOS EUA

Folha de Pernambuco, 21/01/2010

 Os Institutos Nacionais de Saúde (NIH, na sigla em inglês), dos Estados Unidos, discutiram recentemente o futuro dos estudos para o desenvolvimento da vacina contra o HIV. Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID, na sigla em inglês) também dos EUA, disse que é necessário alcançar um equilíbrio entre a pesquisa científica para o desenvolvimento da vacina contra o HIV e a investigação para o descobrimento desta.

De acordo com o especialista, é necessário contemplar três passos na busca da vacina: a investigação para o descobrimento, que consiste em estudos básicos que informem e guiem o desenvolvimento da vacina; investigação pré-clínica baseada em estudos de laboratório e em animais prévios à implementação da vacina em seres humanos, e investigação clínica que ajude através de estudos de casos clínicos prévios a melhorar a vacina.

Já Carl Dieffenbach, diretor da divisão de HIV/AIDS do NIAID, explicou que o equilíbrio entre o descobrimento e o desenvolvimento da vacina é básico, assim como a otimização dos modelos desenvolvidos e uma investigação clínica integrada ao desenvolvimento da vacina. Considerou que, para obter uma vacina segura e eficaz, é necessária a utilização de novas idéias, uma transparência nas investigações, um critério claro e aprender com as falhas cometidas.

Nesta discussão, diversos acadêmicos consideraram necessário um maior investimento econômico na pesquisa de laboratório e um menor [investimento] no desenvolvimento de provas, já que dos US\$ 497 milhões investidos pelo NIH na pesquisa sobre a vacina contra o HIV, só 47% são utilizados em investigação. Vale salientar que especialistas concordam que esse é um momento de mudança rumo ao desenvolvimento da vacina contra o HIV, no qual se deve incluir as novas gerações de pesquisadores, as quais, até o momento, ficaram relegadas do processo. ■

LIGAÇÃO ENTRE HIV E SALMONELA ABRE CAMINHO PARA VACINA CONTRA AIDS

23/04/2010

A agência de notícias EFE, o site oficial do jornal O Estado de S.Paulo, o Estadão On-line, e o R7, da Record, destacaram no dia 23 de abril, o vínculo entre o HIV e a salmonela, o que pode oferecer pistas para a criação de uma vacina contra a Aids.

Cientistas norte-americanos descobriram a forma como pessoas HIV positivas se tornam mais vulneráveis a infecções causadas pela bactéria salmonela, informou na quinta-feira, 22 de abril, a agência de Notícias EFE.

A descoberta, obtida por uma pesquisa realizada com homens africanos, confirma que são os anticorpos da Aids os que neutralizam a ação dos outros anticorpos que deveriam lutar contra a bactéria.

Em um relatório publicado ontem pela revista americana *Science*, os cientistas da Universidade do Alabama (EUA) afirmaram que a descoberta explica por que os portadores do vírus HIV têm uma alta taxa de mortalidade ao serem infectados pelos patógenos oportunistas da salmonela.

Segundo notícia publicada no Estadão On-line, site oficial do jornal O Estado de S.Paulo, não é a deficiência do sistema imunológico que provoca o problema, mas um excesso de anticorpos.

A descoberta deve ajudar a evitar becos sem saída na busca por uma vacina contra a Aids.

“Trata-se de uma grande surpresa, e indica que estamos lidando mais com uma consequência de um desarranjo imunológico do que com uma deficiência imunológica propriamente dita”, disse o principal pesquisador do trabalho, Cal MacLennan, da Universidade de Birmingham.

O HIV costuma ser encarado como um vírus para o funcionamento do sistema imunológico humano, porque mata as chamadas células CD4, que organizam a reação do corpo a invasores.

No caso da salmonela, no entanto, MacLennan e colegas descobriram que o sangue de adultos infectados pelo HIV contém altos níveis de anticorpos para a salmonela. O problema é que esses anticorpos atacavam a parte errada das bactérias, e não conseguiam eliminá-las.

A pesquisa indica que a resposta imunológica do corpo é muito diferente em pacientes infectados com HIV na comparação com aqueles sem o vírus. E a diferença vai além de um simples enfraquecimento do sistema imunológico.

O site de notícias da Record, o R7, destaca que a descoberta é importante tanto para os médicos que trabalham no tratamento de pacientes de HIV quanto para pesquisadores que buscam vacinas para proteger os portadores do vírus de outras doenças.

Ela também poderá ajudar na criação de uma vacina contra a salmonela, ao mostrar que algumas abordagens estão destinadas ao fracasso.

A salmonelose de tipo não contagiosa causa vômitos e diarreia e é contraída através do consumo de alimentos infectados com a bactéria. Também pode provocar infecções na corrente sanguínea em pessoas com problemas em seu sistema imunológico, como os portadores do HIV ou crianças com malária, anemia ou desnutrição. ■

Fontes: Agência EFE, Estadão On-line e R7

ESTUDO DE PrEP NÃO ATINGE DESFECHOS DE EFICÁCIA

Por Regina McEnery (Vax, janeiro 2010, Vol. 8, número 1)

Um estudo de fase III originalmente concebido para testar a segurança e a eficácia de Truvada –uma combinação das drogas antirretrovirais (ARV) tenofovir e emtricitabina– na redução do risco de infecção pelo HIV entre 1.200 homens e mulheres heterossexuais não infectados pelo HIV em Botsuana não conseguirá determinar a eficácia desta combinação de drogas porque o índice de incidência de HIV entre os voluntários era menor do que o estimado. Para atingir o desfecho de eficácia pré-especificado para o estudo, os pesquisadores teriam de dobrar o recrutamento. No entanto, os centros de pesquisa clínica que participam do estudo também se depararam com problemas inesperados no recrutamento de voluntários, portanto os investigadores decidiram modificar o protocolo e coletar somente dados de segurança e comportamentais.

O estudo, conhecido como TDF2, é um entre diversos ensaios clínicos de grande escala que investigam se a administração de ARV antes da exposição ao HIV, uma abordagem conhecida como profilaxia pré-exposição (PrEP), pode prevenir a transmissão do HIV entre indivíduos em risco de serem infectados pelo vírus. O estudo começou em 2005, testando somente a droga tenofovir, passando depois para o teste do Truvada, no início de

2007. O TDF2 está sendo realizado pela BOTUSA, uma parceria entre o Ministério da Saúde de Botsuana e o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de Atlanta (EUA). Em janeiro, o protocolo modificado do ensaio será apresentado para aprovação aos conselhos científico e ético de Botsuana e dos EUA.

Lynn Paxton, líder da equipe de PrEP e Microbicidas da Divisão de Prevenção do HIV/AIDS do CDC, diz que os dados de incidência para homens e mulheres na faixa etária de 18 a 29 anos em Botsuana foram estimados inicialmente em cerca de 10%. “Fomos conservadores e reduzimos o número pela metade. Subsequentemente, descobrimos ao longo da realização do estudo que a taxa de incidência era muito menor que essa.” Paxton disse que os pesquisadores continuam analisando os dados coletados no estudo e não conseguem dizer qual era a taxa de incidência de HIV observada durante o estudo de três anos.

A BOTUSA adotou medidas para superar os desafios, incluindo a expansão dos horários de expediente das clínicas nos fins de semana, aumento dos reembolsos oferecidos aos participantes e fortalecimento dos procedimentos de instrução e retenção dos participantes

Paxton atribui a taxa de incidência de HIV menor que o antecipado a diversos fatores, incluindo programas de educação e prevenção patrocinados pelo governo dirigidos a jovens de ambos os sexos. Ela afirma que a disponibilidade de ARV entre as pessoas infectadas pelo HIV em Botsuana também pode desempenhar um papel na redução dos índices de incidência de HIV no país.

Os baixos índices de retenção no TDF2 também foram causados por diversos fatores. Algumas pessoas recrutadas mudaram-se para outra região ou ficaram grávidas, o que as desqualificou para continuar no estudo, enquanto outras não puderam dispor do tempo necessário para participar. Paxton diz que a BOTUSA adotou medidas para superar estes desafios, incluindo a expansão dos horários de expediente das clínicas nos fins de semana, aumento dos reembolsos oferecidos aos participantes e fortalecimento dos procedimentos de instrução e retenção dos participantes. Embora estas melhorias tenham feito diferença, os organizadores do estudo continuaram incertos se um desfecho de eficácia válido poderia ser determinado.

Os planos propostos estão sendo debatidos e finalizados com o Ministério da Saúde de Botsuana, bem como com os conselhos consultivos comunitários do estudo. ■

ESTUDO DA EUROSIDA SUGERE QUE O TENOFOVIR AUMENTA O RISCO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Liz Highleyman, 21 de fevereiro de 2010, *aidsmap*

Uma análise do extenso estudo EuroSIDA mostrou que as pessoas que tomam antirretrovirais (ARV) incluindo o tenofovir (TDF) parecem ter mais chances de desenvolver doença renal crônica, segundo informe de pesquisadores na XVII Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI) de fevereiro em San Francisco. O indinavir e o atazanavir mostraram associações mais fracas.

Sabe-se que as pessoas com HIV têm risco elevado de falha do rim comparados com a população geral. Mas não está claro se isso é devido à própria infecção crônica, aos ARV, a fatores de risco tradicionais ou a uma combinação de fatores.

Por um lado, alguns estudos mostraram um risco aumentado de doença renal entre as pessoas que tomam tenofovir. Mas outros estudos não acharam essa relação.

A revisão do EuroSIDA apresentada na CROI é o maior estudo na atualidade, com um período de acompanhamento substancial, e mostra claramente que as pessoas que tomam tenofovir tinham maior chance de sofrer um declínio da função renal.

Porém, o estudo mostrou também que duas outras drogas – indinavir e atazanavir – estavam associadas com um aumento do risco de doença

renal. O lopinavir/ritonavir também está nessa situação, apesar de em proporção menor.

Os pesquisadores do EuroSIDA realizaram um estudo das taxas e fatores de risco para a doença renal crônica – uma redução persistente da taxa de filtro glomerular (os glomérulos são unidades anatômicas dos rins) (GFR) para menos de 60 ml/min/1.73m² ou a presença de albumina (uma proteína do sangue) na urina. GFR é uma medida da eficiência da filtragem do sangue nos feixes capilares do rim chamados de glomérulos.

EuroSIDA é um estudo em curso, observacional e prospectivo, que inclui na atualidade mais de 16.500 participantes HIV positivos em 103 centros

Para este estudo, a doença renal crônica confirmada foi definida como uma estimativa de GFR persistente (dois exames distantes pelo menos em três meses) (eGFR) de 60 ou menos se o nível basal fosse superior a 60, ou uma redução de 25% se iniciasse em 60 ou menos, usando a fórmula de Cockcroft-Gault.

EuroSIDA é um estudo em curso, observacional e prospectivo, que inclui na atualidade mais de 16.500 participantes HIV positivos em 103 centros. No estudo da doença renal, os pesquisadores analisaram dados

de 6.843 participantes da coorte que tinham pelo menos três medidas de creatinina em soro (usadas para estimar GFR). Eles foram acompanhados por uma média de quatro anos, acumulando um total de dados correspondentes a 21.482 pessoas-ano.

Três quartos dos participantes eram homens, mais de 85% brancos, e a mediana de idade era de 43 anos. Observando os fatores de risco para doença renal, aproximadamente 23% eram co-infectados com hepatite C, 22% tinham alta pressão sanguínea e 5% tinham diabetes.

Ao redor de 90% nunca tinham sido expostos a ARV. As contagens de células CD4 eram relativamente altas: 450 células/mm³, mas aproximadamente um terço tinha um diagnóstico prévio de Aids.

Um total de 225 participantes (3,3%) progrediram para doença renal crônica durante o acompanhamento, para uma taxa de incidência de 1,1 por 100 pessoas-ano. A taxa aumentou ao longo do tempo, de menos de 0,5% depois do primeiro ano, para 1,5% depois do segundo ano, tendo 4,5% depois de quatro anos de acompanhamento.

Os pesquisadores avaliaram depois a relação entre ARV específicos e o desenvolvimento de doença renal. A duração da exposição aos ARV foi dividida em cinco categorias: nunca usou, usou por 0 a 1 ano, usou por

1 a 2 anos, usou por 2 a 3 e usou por mais de 3 anos. Não há ainda suficientes dados de acompanhamento para determinar associação com os ARV mais novos como darunavir (Prezista), etravirina (Intelence), maraviroc (Celsentri) e raltegravir (Isentress).

Não há ainda suficientes dados de acompanhamento para determinar associação com os ARV mais novos

A exposição cumulativa a quatro medicamentos esteve vinculada a uma maior probabilidade de desenvolvimento de doença renal crônica: o tenofovir (Viread, também presente nas pílulas de combinação Truvada e Atripla, e três inibidores de protease, indinavir (Crixivan), atazanavir (Reyataz) and lopinavir/ritonavir (Kaletra).

As pessoas que nunca foram expostas ao tenofovir tiveram uma taxa de incidência de 0,7 por 100 pessoas-ano, enquanto as pessoas com três ou mais anos de exposição a ele apresentaram uma taxa de incidência de 2,4 por 100 pessoas-ano. Considerando exclusivamente a exposição ao medicamento a razão de taxas de incidência (IRR) foi de 1,32, ou 32% superior. Depois de ajuste por outros fatores, IRR caiu para 1,16, permanecendo estatisticamente significativo.

Para o indinavir, a taxa de incidência foi de 0,6 por 100 pessoas-ano sem exposição comparada com 1,9 por 100 pessoas-ano na exposição mais prolongada. A IRR foi 1,18 – ou 18% superior – e de 1,12 depois de ajuste t (também estatisticamente significativo).

Para o atazanavir, a taxa de incidência foi de 0,8 por 100 pessoas-ano sem exposição versus 3,98 por 100 pessoas-ano na exposição mais pro-

longada. Neste caso, a IRR bruta foi de 1,48 e a ajustada foi de 1,21 (também estatisticamente significativo).

Lopinavir/ritonavir mostrou o menor vínculo com a doença renal; diferentemente dos outros três ARV, o risco não aumentou consistentemente com maior exposição, apesar de que ele foi mais alto depois de três anos. A IRR bruta foi de 1,15 e a ajustada foi de 1,08. Este resultado também foi estatisticamente significativo mas por uma margem mais estreita.

Os padrões gerais para os quatro ARV foram similares quando usados outros métodos para calcular a eGFR, quando aplicadas definições alternativas de doença renal crônica

Ao todo, os padrões gerais para os quatro ARV foram similares quando usados outros métodos para calcular a eGFR, quando aplicadas definições alternativas de doença renal crônica e quando foram “censuradas” outras medicações utilizadas ao mesmo tempo.

Nenhum outro ARV ou tipos de esquemas estiveram associados significativamente com um risco mais alto de disfunção renal crônica. Porém, sexo masculino, idade mais alta, menor eGFR inicial, Aids durante o acompanhamento, carga viral mais alta, hipertensão, diabetes, hepatite C, e malignidades não relacionadas com a Aids foram fatores preditivos independentes.

Entre os participantes do estudo que suspenderam o tenofovir durante o acompanhamento, o risco de desenvolvimento de doença renal crônica foi quatro vezes superior comparado com os pacientes nunca

expostos durante os primeiros 12 meses (IRR 4,05), mas foi similar depois (IRR 1,12).

O apresentador Ole Kirk sugeriu que a taxa alta durante o primeiro ano refletia provavelmente os pacientes que suspenderam o tenofovir por problemas renais. Entre as pessoas que suspenderam o atazanavir ou o lopinavir/ritonavir, o risco de doença renal foi similar aquele dos pacientes não expostos.

Os pesquisadores do EuroSIDA concluíram que a exposição aumentada ao tenofovir estava associada com um risco mais alto de doença renal crônica. Foi identificada uma associação para o indinavir e o atazanavir, mas os resultados para o lopinavir/ritonavir não foram tão claros. Estes dados, lembraram, são consistentes com outros estudos.

Os pesquisadores sugeriram que o debilitamento a longo prazo do rim pode ser devido a mecanismos diferentes: disfunções glomerulares e tubulares para o tenofovir, e criação de cristais de medicamentos ou cálculos para os três inibidores de protease.

Apesar disso ser plausível, acrescentaram, a patogênese exata por trás destes dados ainda deve ser elucidada.

Referências:

Kirk O et al. Chronic kidney disease and exposure to ART in a large cohort with long-term follow-up: the EuroSIDA study. Seventeenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, abstract 107LB, 2010. ■

Comentário do editor:

Este resultado pode ser importante para avaliar o risco da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP).

PESQUISADORES CANADENSES ESTUDAM VACINA TERAPÊUTICA PARA A AIDS

Correio Braziliense, 29/11/2009

Cientistas canadenses criaram, em fase de testes, uma vacina para o tratamento da Aids.

Vacina sob medida

Alguns soropositivos contaminados há mais de 10 anos conseguem controlar o vírus HIV, causador da Aids, sem a necessidade de tomarem medicamentos. Se depender dos esforços de cientistas canadenses do Centro de Saúde da McGill University (MUHC, pela sigla em inglês), a condição de “progressores lentos” pode se estender a quase todos os pacientes, em breve. Os especialistas obtiveram uma “vacina individualizada”, a primeira potencializada com o próprio vírus HIV do infectado. O novo tratamento é uma espécie de imunoterapia customizada, feita “sob medida” para cada caso.

A imunoterapia utiliza células dendríticas – presentes nos glóbulos brancos – removidas de doentes e depois multiplicadas *in vitro*, em um laboratório da Argos Therapeutics, em Durham, na Carolina do Norte (EUA). Essas células “abrigam”, sobre suas superfícies, partes do HIV invasor, permitindo ao resto do sistema imunológico identificar e atacar o vírus. “Elas estimulam o sistema imunológico, em todas as suas funções, ao mesmo tempo. Aumenta a força das células assassinas que destroem as células imunológicas devastadas pelo HIV, as CD4”, explicou ao Correio, por email, Jean-Pierre Routy, da Divisão de Hematologia do MUHC e principal autor da pesquisa publicada pela

revista científica *Clinical Immunology*. A exposição dessas células ao ácido ribonucleico (RNA) do HIV encorajou o desenvolvimento de defesas bastante específicas contra aquela cepa viral.

Em tese, o que os cientistas fizeram foi “instruir” o sistema de defesa do corpo humano a combater o inimigo invasor.

A expectativa é de que a imunoterapia seja uma arma ainda mais eficiente contra o vírus do que os coquetéis antirretrovirais da atualidade. Os primeiros resultados clínicos são animadores. “O estudo mostrou que, ao menos no laboratório, as células dos pacientes ficaram mais fortes depois da vacinação. A segunda fase dos testes, praticamente completa, avaliou se o HIV pode ser controlado depois da descontinuação do tratamento corrente”, afirmou Routy.

“Nós observamos um controle parcial do vírus em 13 dos 16 pacientes, que apresentaram um vírus 10 vezes mais fraco do que antes da terapia”, comemorou o cientista. A eficácia da técnica foi provada em oito locais diferentes do Canadá.

Diferença – Segundo Routy, a diferença da “vacina individualizada” para as vacinas comuns é que as últimas não evitam a modificação do vírus ao longo do tempo.

“Conseguimos burlar esse problema ao usar o último vírus detectado antes do início da terapia antirretroviral”, comentou o canadense. Questionado sobre o motivo da preferência pelas células dendríticas, ele citou sua multifuncionalidade.

“Elas aumentam todos os aspectos da resposta imunológica, tornando-a mais potente. As limitações estão no fato de a técnica ser muito complexa, e no preço”, acrescentou.

As células dendríticas modificadas, chamadas de AGS-004, têm ainda a vantagem de provocar efeitos colaterais mínimos, em comparação com os medicamentos atuais. Os pesquisadores também constataram níveis aumentados de linfócitos CD-8 nos pacientes, as células de ataque do sistema imunológico. Routy prefere não estabelecer cronogramas para a disponibilização da imunoterapia nos hospitais. No momento, os cientistas iniciam nova fase de testes, agora utilizando um placebo (substância inócua, sem fins medicinais), nos Estados Unidos e no Canadá – por meio de um acordo firmado com a FDA, a agência reguladora de alimentos e drogas nos EUA, e com os Institutos Nacionais de Saúde (NIH, pela sigla em inglês). “A intenção é associar o aumento da resposta imunológica a um melhor controle do vírus. Mas o objetivo global de nossa pesquisa é permitir que certos pacientes sejam capazes de interromper o tratamento com antirretrovirais e controlar o HIV”, concluiu o líder do estudo.

N. do Editor: no Brasil já houve uma pesquisa de vacina terapêutica com um processo semelhante, realizada em Recife, Pernambuco. (Ver Boletim Vacinas 13, 14, 18) ■

H1N1 EM PESSOAS COM HIV: SEVERIDADE DA DOENÇA NÃO É AFETADA EM GERAL, MAS RESPOSTAS ÀS VACINAS PODEM TER MENOR EFEITO

Derek Thaczuk, 25 de fevereiro de 2010, aidsmap

Foram apresentados vários estudos sobre as vacinas para gripe H1N1 e resultados clínicos em pessoas com HIV, tanto como pôsteres como numa sessão para discussão, durante a XVII Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI). Os estudos de vacinas para a gripe H1N1 mostraram que elas são geralmente seguras mas nem sempre totalmente protetoras em pacientes com HIV. As pessoas com HIV que contraem a gripe H1N1 geralmente parecem reagir como as pessoas sem HIV, mas o impacto pode ser pior em pessoas com baixas contagens de células CD4 ou que têm outras infecções oportunistas.

O HIV piora a infecção pelo vírus da gripe H1N1?

Dois estudos apresentados encontraram que o status sorológico de HIV geralmente tinha pequeno impacto na severidade ou evolução da infecção pelo vírus H1N1, apesar de que contagens baixas de células CD4 podem aumentar o risco de pior evolução e as infecções oportunistas podem complicar o diagnóstico.

Esteban Martinez e pesquisadores no Hospital IDIBAPS, em Barcelona, compararam 56 adultos HIV-positivos com 168 controles HIV-negativos escolhidos aleatoriamente, todos diagnosticados com H1N1 na clínica. Os pacientes com HIV tiveram sintomas e evolução comparáveis ou melhores, com menores diagnósticos de pneumonia (9% versus 25%, $p=0,01$) e falência pulmonar (9% versus 21%, $p=0,03$), menos internações por um dia ou mais (27% versus 42%, $p=0,047$), maior chance de receber tratamento com oseltamivir (95% versus 71%, $p=0,0003$), e maior chance de recuperação dentro de uma semana (77% versus 56%, $p=0,0056$). Não houve diferença na mortalidade ou no risco de outras complicações durante a hospitalização.

Gustavo Reyes-Terán e sua equipe, num hospital de doenças respiratórias na Cidade do México analisaram os prontuários de 22 pacientes HIV-positivos com H1N1. Eles encontraram uma evolução pior nos pacientes com HIV de baixas contagens de células CD4,

com infecções oportunistas (IO), ou que não estavam em terapia com antirretroviral (TARV). A chance de necessidade de hospitalização foi muito maior naqueles com uma IO ($RR>24,5$; $p=0,0004$) e menor naqueles com TARV eficaz ($RR=0,1$; $p=0,03$). Os pesquisadores notaram que a sobreposição de sintomas de gripe H1N1 e IO respiratória podiam complicar o diagnóstico e retardar o início do tratamento apropriado.

Em pessoas com HIV, a doença pelo H1N1 pareceu tomar mais tempo para se desenvolver após a infecção, e o vírus H1N1 continuou presente por um tempo maior durante o tratamento com oseltamivir.

Quão efetiva é a vacina para a gripe H1N1?

Diversos estudos investigaram a efetividade de várias formulações da vacina para o vírus H1N1 em pessoas com HIV. A vacina foi geralmente segura, mas as respostas imunitárias nem sempre foram fortes o suficiente para proteger contra a infecção.

Odele Launay apresentou dados positivos de um ensaio francês que testou uma única dose da vacina para gripe A H1N1 2009 em 300 pacientes com HIV em uso de TARV ou não, randomizados para receber a vacina com ou sem o adjuvante AS03A. (Um adjuvante é uma substância acrescentada às vezes para suscitar uma resposta imunitária mais forte.) Três semanas depois da vacinação, a vacina sem o adjuvante gerou respostas protetoras (títulos de anticorpos de 1:40 ou superiores) em 77%, a vacina com adjuvante em 95.3%. (O limiar requerido para a aceitação da Agência Regulatória Europeia é de 70%.) Os efeitos adversos foram suaves a moderados, sem efeitos nas contagens de CD4 nem na carga viral.

Porém, vários outros estudos encontraram taxas menores de resposta protetora. Num ensaio nos EUA (Tebas), a vacina H1N1 2009 foi testada em 120 pessoas HIV-positivas, a maior parte das quais estava em terapia supressiva com carga viral indetectável. Três semanas depois da vacinação, 69% tinham desenvolvido uma resposta protetora (títulos de anticorpos maiores do que 1:40). Porém, aproximadamente um de cada quatro tinha níveis protetores de anticorpos H1N1 antes da administração da vacina, presumivelmente por exposição prévia ao vírus. Quando estes foram excluídos, a taxa de resposta caiu para 61% entre aqueles que não tinham anticorpos protetores antes da vacinação.

Uma nova vacina (A/Califórnia/7/2009) foi protetora em 69% de 160 pessoas com HIV vacina-

das num estudo de Bickel et al. Os pacientes com respostas protetoras tinham maior mediana de contagens de células CD4 (532 versus 475 células/mm³, $p=0,03$), eram um pouco mais jovens (mediana 45,1 versus 45,8, $p=0,04$), e tinham maior chance de vacinação contra o vírus da gripe 2009 H5N1 (não a gripe sazonal) (25% versus. 8%, $p=0,009$).

Os pesquisadores dos estudos acima concluíram que doses mais altas, ou doses adicionais ou formulações diferentes podem ser necessárias para a indução de proteção suficiente numa quantidade superior de receptores das vacinas.

Diversos outros estudos conduzidos pelo Grupo Internacional de Ensaio Clínico Maternos e Pediátricos em AIDS (IMPAACT) acharam boas respostas em mulheres com HIV grávidas (Nachman), depois de duas doses da vacina de vírus H1N1 inativado da Novartis, e em crianças e adolescentes infectadas em forma perinatal (Flynn) depois de duas doses da vacina Influenza A (H1N1) 2009, também da Novartis. Não houve casos informados de síndrome de Guillain-Barré em nenhum dos dois estudos. Dois possíveis eventos adversos de grau 3 foram observados em 155 crianças vacinadas. Os dados de efetividade serão apresentados no futuro. ■

Referências

Martinez E et al. 2009 H1N1 virus infection in HIV+ adults. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 802LB. San Francisco, 2010.

Reyes-Terán G et al. Clinical features of subjects infected with HIV and H1N1 influenza virus. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 803LB. San Francisco, 2010.

Launay O et al. Immunogenicity of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant in HIV+ adults: preliminary report of the ANRS 151 randomized HIFLUVAC trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 804LB. San Francisco, 2010.

Bickel M et al. Low rate of immunoresponse to the novel split virion, inactivated, adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV-1-infected patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 805LB. San Francisco, 2010.

Tebas P et al. Poor immunogenicity of the H1N1 2009 vaccine in well controlled HIV-infected individuals: interim results of an immunogenicity trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 806LB. San Francisco, 2010.

Nachman S et al. Safety of an inactivated H1N1 2009 H1N1 vaccine in HIV-1-infected pregnant women, IMPAACT P1086. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 808LB. San Francisco, 2010.

Flynn P et al. 2009 H1N1 immunization in HIV-1 perinatally infected children and youth. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, poster abstract 809LB. San Francisco, 2010.

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
Junho de 2010

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, Márcio Villard, Maria Lúcia Antônio, Rubens Raffo, Sandra Perin 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 STD/AIDS Dept., M. of Health and supported by IAVI.

Phone-fax number: (5511) 5084-0255

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brasil

www.giv.org.br



20 ANOS DE LUTA



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde

