

BOLETIM

VACINAS

ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 25

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - SETEMBRO DE 2011



MUNDO

IAS 2011:

Declaração de Roma para cura do HIV
págs. 37 e 38

PREVENÇÃO

HPTN-052:

O tratamento como prevenção
págs. 15 e 16

ÍNDICE

EDITORIAL		1
PRIMEIRA LEITURA	Para entender as vacinas Anti-HIV	2
30 ANOS	AIDS: que a ciência informe a política	3
ENSAIO	Nova técnica reduz replicação do HIV em camundongos	4
DESTAQUE	Declaração: podemos acabar com a epidemia de AIDS!	5
ENTREVISTA	Clarice Weiss Arns	7
PESAR	Governo e sociedade civil lamentam morte do ativista Ronaldo Mussauer	9
NOVAS TÉCNICAS DE PREVENÇÃO	O tratamento reduz realmente as infecções por HIV?	10
	HPTN 052: perguntas e respostas	12
	HPTN-052: o tratamento como prevenção	15
ENCARTE ESPECIAL 30 ANOS	30 ANOS de pesquisa de vacinas contra a AIDS	17
BRASIL	Pesquisa de vacina preventiva para o HIV busca voluntários	20
VACINAS	Hepatite C	21
	Notas breves	22
	Cientistas desenvolvem vacina que reduz carga viral	23
	Nova vacina pode ter curado macacos	24
PrEP	Orientações Provisórias para o uso da PrEP em HSH	26
	Suspensão estudo de PrEP em mulheres	29
	Dois estudos de profilaxia pré-exposição (PrEP)	31
	Resultados finais do estudo iPrEX	33
PESQUISAS SOBRE ERRADICAÇÃO DO HIV DE RESERVATÓRIOS	Auranofina age sobre reservatórios do HIV em macacos	35
	Antabuse para eliminação do HIV nos Reservatórios	36
CONFERÊNCIA DE ROMA	IAS 2011: A cura sai do armário	37
	A implantação da circuncisão masculina	39
	Vacina contra o HIV: técnicos e cientistas mais perto de projetos eficazes	41
GLOSSÁRIO	Dicionário prático	43

25



EDITORIAL

Estamos muito contentes de que o Boletim Vacinas chegue ao seu número 25!

Neste ano em que se completam 30 anos da descoberta dos primeiros casos de AIDS, é com imenso prazer que trazemos boas notícias, com os resultados de:


1. vários ensaios de Profilaxia Pré Exposição (PrEP): estudos Partners, TDF2 e os resultados finais do IPrex;
2. ensaio HPTN-052 de Tratamento como Prevenção, que confirma quase que totalmente a Declaração da Comissão Suíça de AIDS de janeiro de 2008;
3. estudos para a erradicação dos reservatórios do vírus HIV, que eventualmente levariam à cura funcional, isto é, ao controle do HIV pelo corpo sem necessidade de antirretrovirais;
4. novas candidatas a vacina sendo produzidas, e novos ensaios deslanchados.

Neste número você encontrará também a opinião de cientistas e ativistas sobre a possibilidade de obter a cura funcional da infecção pelo HIV e da possibilidade de eliminação ou redução da epidemia da AIDS.

Vários destes estudos divulgaram seus resultados na VI Conferência da Sociedade Internacional de AIDS ocorrida em Roma, em julho deste ano.

É um momento muito estimulante da pesquisa, e devemos fazer com que ela se transforme em acesso aos seus frutos para toda a população do mundo.

Publicamos esta edição com algum atraso, devido à dificuldade de renovação de nossos financiamentos. Mas tivemos a satisfação de receber manifestações de interesse neste Boletim e agora contamos com novos patrocinadores.

Aproveitamos este Boletim 25 para agradecer o apoio que recebemos dos patrocinadores ao longo do tempo: do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, da Iniciativa Internacional por uma Vacina para a AIDS (IAVI, na sigla em inglês), e agora acrescentamos o Programa Municipal de DST/AIDS de São Paulo. E como sempre, agradecemos o interesse de nossos leitores, que nos estimulam com suas mensagens. 

Boa leitura!

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

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

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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

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. ❧

AIDS: QUE A CIÊNCIA INFORME A POLÍTICA

Anthony S. Fauci

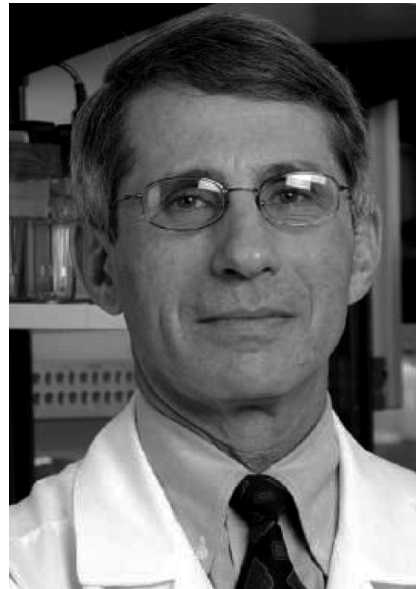
Trinta anos se passaram desde que os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foram relatados pelos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA. Como comparar este aniversário com o 20º ou com o 10º? As diferenças são consideráveis porque agora temos uma oportunidade sem precedentes, com base em sólidos dados científicos, para controlar e finalmente acabar com a pandemia da AIDS.

Nós finalmente temos modalidades de prevenção cientificamente validadas que sugerem que o fim da pandemia é viável.

Mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas com o vírus HIV em todo o mundo. Mais de 30 milhões morreram, e 34 milhões vivem atualmente com a infecção pelo HIV. Em 2009, o ano mais recente para o qual existem dados disponíveis, 2,6 milhões de pessoas foram infectadas. O fardo do HIV/AIDS é esmagadoramente sentido em países de escassos recursos, especialmente na África subsaariana, que são menos equipados para lidar com a doença.

Embora o número seja impressionante, cientificamente o progresso em pesquisa de HIV/AIDS em mais de 30 anos tem sido extraordinário, particularmente no desenvolvimento de terapia com antirretrovirais (TARV), que mostrou salvar a vida de muitos milhões.

Durante décadas, a idéia de acabar ou até mesmo controlar a pandemia era uma aspiração distante porque não tínhamos ferramentas suficientes baseadas em evidências para converter a esperança em realidade. Neste 30º aniversário, a situação mudou drasticamente: Nós finalmente temos moda-



lidades de prevenção cientificamente validadas que sugerem que o fim da pandemia é viável. Entre as ferramentas mais antigas que comprovadamente são eficazes para a prevenção, temos o uso adequado de preservativos, programas de troca de agulhas e seringas para usuários de drogas injetáveis, e tratamento antirretroviral de mulheres grávidas infectadas pelo HIV, para prevenir a transmissão do vírus aos seus bebês recém-nascidos. Com base nestes fundamentos, a pesquisa recente de prevenção do HIV também tem fornecido evidências cientificamente fortes de que a circuncisão masculina em adultos é altamente eficaz na prevenção da infecção em homens heterossexuais, que um gel tópico baseado em antirretroviral evita a infecção em mulheres heterossexuais, e que a profilaxia pré-exposição com TARV nos homens que têm sexo com homens é eficaz na prevenção da infecção.

E em maio de 2011, um ensaio clínico controlado randomizado demonstrou que o início precoce da TARV pelo parcei-

ro infectado em casais heterossexuais, onde um dos parceiros está infectado pelo HIV e o outro não, é altamente eficaz na diminuição da transmissão do HIV para o parceiro não infectado.

O fato de que o tratamento de adultos infectados pelo HIV também ser prevenção nos dá os meios, mesmo na ausência de uma vacina eficaz, para começar a controlar e, finalmente, acabar com a pandemia da AIDS.

É claro que o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS seria o último fator de mudança de jogo, e os esforços em direção a esse objetivo são intensos. No entanto, o arsenal existente de intervenções cientificamente comprovadas oferece imediatamente uma oportunidade sem precedentes para realizar ganhos maiores na luta contra o HIV/AIDS. A implementação global das intervenções ao HIV, incluindo o aumento de escala do acesso à TARV deve ser acelerado, e isso vai ser caro. Certamente, há muitas prioridades concorrentes para os recursos escassos na área da saúde global, tais como outras doenças infecciosas, saúde materna e infantil, e controle do tabaco. Mas se aceitarmos o princípio de que a ciência deve informar a política, então cientificamente os dados estão falando em alto e bom tom. Formadores de políticas globais devem considerar seriamente estes novos dados em sua definição de prioridades e tomada de decisão.

É claro que o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS seria o último fator de mudança de jogo, e os esforços em direção a esse objetivo são intensos.

No mês passado, líderes mundiais na reunião da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre HIV/AIDS, chamada para



fornecer TARV para 15 milhões de pessoas em países de baixa e média renda até 2015, um aumento da terapia dos

Grandes investimentos em implementação agora economizarão gastos ainda maiores no futuro, e nesse meio tempo inúmeras vidas podem ser salvas.

6,6 milhões de pessoas na atualidade têm acesso mais esforços adicionais para o acesso universal à prevenção, tratamento e cuidados. Estima-se que cerca de US\$ 22 a 23 bilhões de dólares anuais, serão necessários até 2015. O investimento corrente é de aproximadamente 16 bilhões de dólares. Tais investimentos poderiam evitar 12 milhões de infecções e 7,4 milhões de mortes relacionadas à AIDS em 2020.

Pela primeira vez na história do HIV/AIDS, controlar e acabar com a pandemia é viável; no entanto, um compromisso verdadeiramente global, incluindo os investimentos de países ricos e de renda média cujas contribuições até agora têm sido limitadas, é essencial. Grandes investimentos em implementação agora economizarão gastos ainda maiores no futuro, e nesse meio tempo inúmeras vidas podem ser salvas. [🔗](#)

(10.1126/science.1209751)

Anthony S. Fauci é diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA. O artigo acima foi publicado no editorial da edição online da revista *Science*, em 30 de junho de 2001.

NOVA TÉCNICA REDUZ REPLICAÇÃO DO HIV EM CAMUNDONGOS

Método utiliza moléculas de RNA para sabotar processo de infecção; tecnologia poderia ser usada com outros vírus

Uma nova técnica desenvolvida por pesquisadores americanos para combater a multiplicação das células infectadas pelo HIV demonstrou ser bastante promissora no controle do vírus, ao menos em camundongos.

Cientistas do Beckman Research Institute, nos EUA, conseguiram desenvolver em laboratório uma combinação de moléculas de RNA que, quando aplicadas no sangue dos camundongos, procuram e invadem as células infectadas pelo HIV, preservando as células saudáveis. Os resultados foram publicados na mais recente edição da *Science*.

Essa molécula combinada funciona como uma espécie de míssil guiado: ao localizar as células doentes, ela se liga à cápsula que envolve o HIV e inicia um processo de degradação do vírus, impedindo que ele continue o processo de replicação.

“O RNA assume uma forma específica, que se une seletivamente à proteína da capa do vírus HIV”, afirmou por



e-mail o professor John J. Rossi, um dos autores principais do estudo.

A substância foi aplicada nos ratos diariamente, várias vezes ao dia. Segundo os pesquisadores, ela age por cerca de 12 horas.

Como ratos geralmente não se contaminam pelo HIV, os pesquisadores os deixaram totalmente imunodeprimidos e, em seguida, injetaram células humanas saudáveis e depois o HIV.

Os pesquisadores perceberam que, ao aplicar essa substância no sangue dos camundongos, houve uma forte

queda nas concentrações de HIV, o que demonstra que aconteceu um bloqueio da multiplicação viral e uma proteção dos níveis de CD4 (células de defesa).

“Há muito tempo a ciência desenvolveu essa técnica de interferência de RNA, mas apenas em laboratório, com cultura de células. É a primeira vez que um grupo consegue realizar essa experiência em células vivas em um modelo animal”, afirma o infectologista Esper Kallás, professor e pesquisador da USP.

Para Kallás, os resultados são importantes não apenas para combater o HIV, mas também outras doenças. “Teoricamente, você pode aplicar a mesma técnica para qualquer outro vírus, até mesmo para algo relacionado ao câncer. Ainda há muitas respostas a serem esclarecidas, mas, se for comprovado que não traz riscos e funciona em humanos, com certeza será uma técnica aliada ao tratamento.” [🔗](#)

Fonte: *O Estado de S.Paulo*

DECLARAÇÃO

PODEMOS ACABAR COM A EPIDEMIA DE AIDS!

24 de maio de 2011

Pela primeira vez nos 30 anos da epidemia do HIV, existe agora evidência conclusiva mostrando que o início precoce do tratamento antirretroviral (TARV) tem não somente um benefício clínico significativo para as pessoas HIV positivas em relação ao início mais tardio, mas também constitui uma ferramenta muito poderosa para prevenir a transmissão para parceiros sexuais.

A evidência provém do ensaio HPTN 052, que divulgou seus resultados em maio de 2011. A equipe do HPTN 052 comparou os resultados clínicos e as taxas de transmissão entre casais em que um dos parceiros era soropositivo e o outro era HIV negativo (casais sorodiscordantes). Para esta finalidade, indivíduos HIV-positivos com contagens de células CD4 entre 350-550 células/ml foram aleatoriamente distribuídos para receber o tratamento imediatamente, ou para retardar a iniciação até preencher os critérios segundo as Diretrizes de Tratamento respectivas (por exemplo, CD4 inferior a 350). O ensaio terminou quatro anos antes do previsto, devido à evidência de benefício impressionante: o acesso imediato à combinação de terapia antirretroviral em indivíduos HIV-positivos com contagens de células CD4 entre 350-550 melhorou sua saúde clínica e também reduziu o risco de transmissão ao seu parceiro HIV negativo em 96%.

Estes dados indicam uma extraordinária mudança de paradigma na resposta global à AIDS. O estudo HPTN 052 mostra conclusivamente que a oposição entre o tratamento e a prevenção contra o HIV não se justifica: ele fornece evidência definitiva de que o tratamento do HIV é prevenção, não menos do que a testagem para o HIV e o aconselhamento, os preservativos masculinos e femininos, a troca de seringas, a terapia de substituição de opiáceos, a circuncisão masculina, e outros componentes-chave de um pacote abrangente de prevenção do HIV.

A partir destes dados, a TARV deve ser vista como a pedra angular de um conjunto de estratégias comprovadas de prevenção e tratamento do HIV. Intervenções biomédicas, estruturais e comportamentais precisam ser fornecidas no contexto de uma mobilização centrada na comunidade por saúde e direitos. Estratégias emergentes e experimentais, como profilaxia pré-exposição (PrEP), microbicidas, vacinas contra a AIDS e as estratégias de erradicação do HIV podem fornecer ferramentas adicionais para reduzir a incidência no futuro.

O início mais precoce da TARV não preenche apenas o direito de todas as pessoas vivendo com HIV a estes medicamentos que salvam vidas, mas também nos fornece uma ferramenta poderosa e potencialmente redutora de custos que podem ajudar a acabar com a epidemia de AIDS. Os financiamentos para uma prevenção não baseada em evidências devem ser reprogramados para programas abrangentes e eficazes, que incluam a TARV, sob demanda. Devem ser fornecidos recursos para aumento da escala da testagem e da detecção de casos, para acompanhamento clínico da terapia para HIV, testes diagnósticos, e pessoal de apoio à adesão ao tratamento. Grupos de interessados como funcionários de saúde, implementadores de políticas e a sociedade civil precisam desenvolver abordagens integradas e competências com mensagens e intervenções de tratamento e prevenção. Estes investimentos essenciais podem ser apoiados pela reprogramação dos investimentos que já estão disponíveis.

Há também a necessidade de identificar novos recursos para alcançar uma alta cobertura de TARV, o que é essencial para o impacto na população. No entanto, o custo destes programas deve ser visto no contexto: eles resultarão em benefícios dobrados (clínico e preventivo) por um valor único.

Os dados do HPTN 052 tornam mais urgente do que nunca que todas as nações acelerem os esforços para diagnosticar, aconselhar, apoiar e oferecer tratamento precoce a todas as pessoas vivendo com HIV, incluindo os muitos milhões que ainda não conhecem o seu estado.

Reconhecemos que os países ainda estão tentando alcançar o acesso universal ao tratamento no âmbito dos atuais critérios da Diretrizes de Tratamento da OMS (contagens de CD4 inferiores a 350). Porém acreditamos que cada pessoa que vive com HIV e possui contagens de CD4 inferiores a 500, mas superiores a 350, à qual não é oferecida a TARV, representa uma oportunidade perdida para evitar uma doença definidora de AIDS, especialmente a tuberculose e talvez até a morte, como também de prevenir novas infecções. O mundo tem o dever tanto pelos direitos humanos como pelo direito à saúde pública de atuar com urgência para traduzir os dados do HPTN 052 em prática de saúde pública baseada em direitos humanos. Doadores, implementadores, a sociedade civil e outros atores devem agora utilizar todos os recursos humanos e financeiros disponíveis para realizar:

- Um mundo que apoie e proteja os direitos humanos e a dignidade de cada indivíduo, e no qual todos os que vivem com HIV tenham a oportunidade de receber um diagnóstico precoce e lhes seja oferecido acesso à TARV gratuitamente ou a preços adequados e aos serviços necessários para ajudá-los a aderir ao tratamento.
- Um mundo em que a proteção da saúde pública e a promoção do acesso de todos aos medicamentos tenha prioridade sobre a propriedade intelectual.
- Um mundo em que as pessoas que vivem com HIV ou estão em risco para o HIV tenham acesso irrestrito ao conjunto completo de métodos de prevenção baseados em evidências. Isto

deve incluir a circuncisão masculina, troca de seringas, preservativos masculinos e femininos, e início precoce da terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV, juntamente com outras novas opções de prevenção quando elas se tornarem disponíveis.

- Um mundo em que as barreiras estruturais e de direitos humanos relacionadas ao diagnóstico e tratamento do HIV, tais como as leis punitivas que criminalizam as populações marginalizadas, políticas, práticas, estigmas e discriminação, sejam removidos de uma vez por todas.

Para atingir essas metas:

- ✓ A Organização Mundial da Saúde (OMS), UNAIDS, os países e doadores precisam implementar o início da TARV para as pessoas com CD4 < 350, enquanto se modela e são obtidos dados adicionais sobre os benefícios individuais e da população para iniciar a TARV para pessoas com CD4 variando entre 350 e 500 células/mm³.
- ✓ Os governos e a indústria farmacêutica devem assegurar juntos a disponibilidade adequada de TARV com o menor custo possível em todos os países, mediante o uso irrestrito das flexibilidades do TRIPS como o uso governamental ou as licenças compulsórias para assegurar a produção de genéricos de versões mais acessíveis de produtos patenteados, quando for adequado.
- ✓ A OMS deve revisar os dados disponíveis e elaborar Diretrizes em tempo sobre os benefícios clínicos e de prevenção do início mais precoce, para pessoas com contagens de CD4 inferiores a 500 em contextos diferentes, tais como para casais sorodiscordantes, e epidemias concentradas e de alta prevalência.
- ✓ O UNAIDS deverá avaliar o impacto, custo-eficácia, benefícios populacionais e compensações de custo para o início da TARV em contagens de CD4 inferiores a 500 comparada com o início em contagens inferiores a 350, determinar proativamente como os recursos financeiros existentes podem ser melhor investidos, e os novos recursos para apoiar a implementação integral da iniciação precoce entre agora e 2015.

- ✓ Os planos estratégicos dos governos nacionais devem incluir metas para colher e avaliar dados que incluam o impacto, custo-eficácia e benefícios da TARV para a população e barreiras e facilidades para o acesso a TARV, adesão e retenção em contagens maiores de CD4 se aumentar o limite do início do tratamento com CD4 < 500.

- ✓ O Fundo Global de Combate à AIDS, Tuberculose e Malária deve incluir as novidades fornecidas pelo HPTN052 na sua orientação proposta para a Rodada 12 e incentivar propostas ambiciosas com base nos benefícios do tratamento e prevenção.

- ✓ Os doadores e governos devem considerar a criação de um fundo adicional para que os países hiper-endêmicos aumentem o limiar de iniciação da TARV, com a finalidade de gerenciar a co-epidemia de tuberculose e HIV.

- ✓ O financiamento para programas de prevenção deve ser atribuído apenas a programas baseados em evidências, com foco em: troca de seringas, a circuncisão para os homens, a terapia antirretroviral combinada, os preservativos, com metas de cobertura para maximizar o impacto
- ✓ Estados membros da ONU, especialmente os EUA e a União Européia, devem apoiar uma meta de cobertura de tratamento de 15 milhões de pessoas em TARV para 2015.


- ✓ Os governos, ONGs e a indústria farmacêutica devem colaborar para aumentar as competências da comunidade em tratamento e prevenção do HIV mediante o fortalecimento de programas de educação em tratamento e promoção de treinamentos relacionando interessados em prevenção e tratamento.

Os doadores, comunidades, implementadores e pesquisadores devem mapear e executar uma agenda de pesquisa para a aplicação da TARV como parte das estratégias de prevenção combinada. Isto deve incluir:

- ✓ pesquisa de implementação sobre as melhores práticas para que os programas abordem toda a gama de questões que afetam a adesão, particularmente para o início mais precoce do tratamento, incluindo a proteção aos direitos humanos e o direito à saúde;

- ✓ pesquisa sobre como estender o benefício de prevenção para além dos casais heterossexuais sorodiscordantes verificado pelo ensaio HPTN 052, para todas as pessoas que vivem com o HIV, incluindo aqueles que são marginalizadas e criminalizadas (por exemplo, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis);
- ✓ pesquisa sobre o aconselhamento de indivíduos, casais e pessoas em risco para HIV em relação aos riscos e benefícios relativos (incluindo quaisquer repercussões judiciais) de prevenção baseada em ARVs, se utilizada como uma opção exclusiva de prevenção. A OMS e a sociedade civil terão papel crucial no fornecimento de informação clara e apropriada sobre as condições necessárias antes de que os benefícios dos resultados possam ser evidenciados.

Abordagens não integradas, e separadas artificialmente para financiamento e prestação de serviços de tratamento e prevenção, devem ser substituídas por uma abordagem integrada que ligue as pessoas com HIV diagnosticadas recentemente com programas integrais de apoio e assistência, incluindo a TARV, visando otimizar os benefícios para a saúde individual e para a saúde pública. Esses programas devem ser usados como uma plataforma para ligar indivíduos HIV-negativos para a gama completa de métodos de prevenção baseados em evidências.

A resposta global à AIDS está num ponto de inflexão. Na véspera da Reunião de Alto Nível das Nações Unidas sobre AIDS de 2011 chamamos a todos os governos, doadores, agências internacionais, pesquisadores, implementadores e sociedade civil para agir sobre essas evidências e acabar com a epidemia de AIDS agora. 

Nós podemos e devemos!

Adesões com emily@avac.org

AVAC (coalizão de ativistas por uma vacina contra a AIDS) EUA

The Fremont Center (EUA)

Gus Cairns AIDS MAP (Reino Unido)

Dana Van Gorder (Project Inform) EUA

GIV (Grupo de Incentivo à vida)

APESAR DE LABORATÓRIOS DEFASADOS, PAÍS ACOMPANHA ESTRATÉGIAS DE PESQUISAS DE VACINA ANTI-HIV, DIZ NOVA PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIROLOGIA, CLARICE ARNS

Em entrevista ao *Correio Braziliense*, Clarice ressalta as parcerias que o Brasil possui com pesquisadores de ponta em todo o mundo. “Nosso desafio é lutar por investimentos em mais centros de pesquisa e pela integração dos cientistas”, avalia.

Um informe divulgado recentemente por especialistas chineses deixou autoridades mundiais de saúde em alerta e trouxe à tona um sério receio de infectologistas que atuam em todos os continentes: a iminência de uma nova pandemia causada pela mistura genética entre os vírus influenza e híbridos novos e mais letais. O comunicado chinês alerta que o vírus da gripe suína H1N1 é compatível com o da gripe aviária endêmica H9N2, e que a combinação entre ambos resulta em exemplares ainda mais ameaçadores à humanidade. A preocupação dos especialistas está, é claro, relacionada ao contexto histórico no qual esses microrganismos ganham o mundo – com rapidez jamais registrada em outros tempos. A globalização encurtou distâncias, integrou povos e, conseqüentemente, facilitou a disseminação viral e o encontro entre diferentes agentes infecciosos.

Apesar da evidente evolução científica e tecnológica que também marca o novo século, o conhecimento detalhado dos vírus se dá a passos bem mais lentos. As doenças provocadas por eles são conhecidas, mas a forma de prevenir os danos e as perdas humanas, no entanto, continua um grande mistério para a ciência. A virologista Clarice Weiss Arns, professora do Departamento de Genética do Instituto de Biologia da

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e recém-empossada presidente da Sociedade Brasileira de Virologia (SBV) explica que as mutações dificultam o desenvolvimento de vacinas. Os cientistas não têm tempo hábil para aprimorar a pesquisa sobre o comportamento dos agentes infecciosos, pois vírus emergentes surgem a cada ano.

Para Clarice, a domesticação de animais e a criação de muitas espécies para alimentação são expoentes da ameaça iminente. Vale lembrar que o vírus da varíola, doença classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das mais devastadoras da humanidade, surgiu a partir do camelo, na Ásia. O agente infeccioso do sarampo veio do gado; o da pneumonia asiática, a Sars, teve origem em um felino. A especialista brasileira reforça que o aumento populacional também é um grande aliado dos vírus. Segundo ela, os virologistas brasileiros estão atentos ao ressurgimento do vírus da dengue tipo 4 no Brasil, que atingiu pessoas em estados do Norte, do Nordeste e do Sudeste do país, e à introdução do chikungunya, também transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*. Em entrevista ao *Correio Braziliense*, Clarice falou sobre os desafios da SBV e dos profissionais que estudam os vírus em todo o planeta.

A GLOBALIZAÇÃO DO PERIGO

Os vírus apresentam variações geográficas, conforme as regiões do mundo?

Sim, não há como negar que em países nos quais a convivência com animais, principalmente as aves, é maior, o perigo é dobrado. É o caso da China. No entanto, a questão da globalização tem sido determinante para que o planeta inteiro esteja exposto. Em grandes metrópoles, como Nova York, Londres, Hong Kong, Tóquio e São Paulo, transitam pessoas de todos os cantos do globo. O contato entre cidadãos saudáveis e doentes é inevitável, muitos nem sabem que carregam vírus. Assim, a disseminação se dá facilmente, principalmente dos agentes passados de indivíduo para indivíduo.

Como surgem os vírus?

Os vírus são seres parasitas intracelulares, ou seja, dependem de uma célula para sobreviver. Eles existem há milhares de anos. Embora de estrutura muito mais simples do que as bactérias, eles também sofrem mutações. Assim, os que atingem primeiramente animais podem ser passados para o homem e vice-versa. A cada diferente espécie contaminada, ocorrem novas mudanças genéticas. Isso dificulta a identificação e o desenvolvimento de formas de combate. Eis o motivo da falta de prevenção e de tratamento efetivo para muitas doenças virais.

“Os [vírus] que atingem primeiramente animais podem ser passados para o homem e vice-versa. A cada diferente espécie contaminada, ocorrem novas mudanças genéticas. Isso dificulta a identificação e o desenvolvimento de formas de combate. Eis o motivo da falta de prevenção e de tratamento efetivo para muitas doenças virais”

Quais os vírus mais letais da história da humanidade?

Antigamente, as epidemias eram letais porque a humanidade não sabia como preveni-las e controlá-las. Ao longo da história, o vírus da influenza, sem dúvida, tem sido um dos maiores carrascos da população mundial. A mais grave epidemia foi batizada de gripe espanhola, mas assolou boa parte do mundo na segunda década do século 20, com milhões de mortes. No Brasil, tivemos algumas vítimas da doença. Mais recentemente, podemos citar o *Sars coronavirus*, responsável pela *severe acute respiratory syndromy* – doença aguda respiratória – que começou atingindo a população do sul da China, se espalhou para Hong Kong, de lá para outros países asiáticos e todos os continentes, acometendo milhares de pessoas e matando centenas delas.

Os vírus podem causar de gripes a cânceres. Além dos fatores já citados, o que mais contribui para o surgimento de uma pandemia?

Depende do caminho que o vírus faz para chegar ao hospedeiro. O vírus da dengue, por exemplo, precisa do vetor (mosquito *Aedes aegypti*) para picar a pessoa. Com a influenza, é diferente. O vírus é disseminado por via aérea. Se alguém da família fica doente, as chances de outra se contaminar são grandes. Mas é fundamental frisar que, se por um lado não temos o conhecimento para extin-

guir os vírus, por outro temos algumas formas para evitar que ele se espalhe da forma como ocorria antigamente. Há dois anos, o vírus da H1N1 não atingiu o mundo com mais gravidade porque foi possível tomar precauções. A população tem mais acesso aos meios de comunicação e fica mais atenta, evitando aglomerações e contato com pessoas que possam estar doentes.

O Brasil tem contribuído cientificamente para o entendimento e controle dos agentes virais que ameaçam a população?

Muito. Temos estudado exemplares que circulam com mais frequência no Brasil. Pesquisamos desde o genoma até os sintomas clínicos que eles desencadeiam, analisando as diferenças do acometimento do mesmo vírus em outras regiões do continente e do mundo. Se a globalização aumenta a velocidade com que esses agentes se espalham, ela traz o benefício da maior proximidade e comunicação entre os cientistas. Hoje, nossos pesquisadores sabem o que se estuda em todo o planeta e trocam informações com profissionais das mais variadas nacionalidades.

Qual a formação de um virologista?

Ao contrário do que muita gente pensa, não são apenas os médicos e biólogos que encaram esse desafio. A grande maioria vem realmente da biologia e da medicina, mas temos farmacêuticos, biomédicos, veterinários, agrônomos e todos os profissionais ligados à biomedicina.

Como andam as pesquisas sobre o HIV no Brasil?

Não arriscaria dizer que estamos muito atrás dos grandes centros que pesquisam esse vírus. O fator mais estudado sobre o HIV é a questão da vacinação, dos antivirais. Temos parceria com pesquisadores de ponta de todo o mundo. O conhecimento tem sido compartilhado.

Ainda que nossos laboratórios fiquem à deriva em questão de tecnologia, sabemos o que está acontecendo, quais linhas e estratégias de pesquisa estão sendo desenvolvidas e isso é o mais importante.

Quais os vírus que mais afetam os brasileiros?

Os vírus de resfriado, que são seríssimos por sua resistência, e os da diarreia. Os transmitidos por vetores, como o da dengue, mais comuns no verão. Os vírus respiratórios são mais problemáticos no inverno. Temos que estar sempre atentos aos emergentes e reemergentes. O Brasil tem uma localização estratégica, uma dimensão continental. Mas avalio que, além do cuidado com esses microrganismos que estão sob os holofotes, é fundamental termos programas para viroses de grande importância, que continuam fazendo vítimas, como as hepatites virais e viroses transmitidas pela água.

É fundamental termos programas para viroses de grande importância, que continuam fazendo vítimas, como as hepatites virais e viroses transmitidas pela água

Qual o maior desafio dos virologistas brasileiros?


Temos bons núcleos de pesquisas, mas eles ainda são poucos para a nossa demanda. É preciso investir mais em controle e conhecimento de vírus como o da dengue, por exemplo, que atinge mais e mais a população a cada ano. Ainda falta uma política para unir os pesquisadores brasileiros. Estamos fazendo a virologia acontecer no Brasil, já que é uma especialidade relativamente nova. Lutar por investimentos em mais centros de pesquisa e maior integração dos cientistas são os grandes desafios da Sociedade Brasileira de Virologia no momento atual. É para isso que estamos trabalhando.

Por que alguns vírus parecem extintos e acabam ressurgindo? O vírus da dengue 4, por exemplo, voltou a visitar o Brasil. O que aconteceu?

É um vírus pouquíssimo estudado e que não foi extinto. Ele permaneceu em silêncio por 25 anos e, desde 2008, temos tido relato de casos na Amazônia (e, nos últimos meses, em estados do Nordeste e em São Paulo). Não sabemos se ressurgiu trazido de outros países ou se não tinha massa viral suficiente para disseminação. Recentemente, registramos casos de indivíduos contaminados

com o *chikungunya*, vírus diagnosticado pela primeira vez no Brasil em 2010 e que também é transmitido pelo *Aedes aegypti*. Não temos ainda ideia da dimensão desse problema, do que se pode esperar. O assunto será amplamente discutido no Encontro Nacional de Virologia em outubro, que contará com a participação de pesquisadores daqui e de fora do país. Sabe-se, até agora, que os três pacientes que contraíram esse vírus tinham história de viagem à Ásia e à África. Entre os sintomas estão dores intensas.

MUTAÇÕES CONSTANTES

O vírus *influenza* é um vírus especulado, cujo ácido ribonucleico (RNA), que é uma espécie de livro de receitas de como deve funcionar o organismo, possui uma grande capacidade de mutação. Suas espículas (pequenas pontas) facilitam a aderência do vírus na mucosa e na membrana das células. Tal microrganismo tem ainda uma capa protetora (cápside) que protege o seu RNA nucleolar (material genético) contra agressões. O RNA guia a fabricação de novos microrganismos. Por isso, cada gripe se apresenta de forma diferente. 

PESAR

GOVERNO E SOCIEDADE CIVIL LAMENTAM MORTE DO ATIVISTA RONALDO MUSSAUER


Faleceu em 21 de março de 2011 em Nova York, o ativista Ronaldo Mussauer de Lima, que sofria de leucemia. Diagnosticado portador do HIV em 1989, Ronaldo se iniciou no movimento social de luta contra a AIDS em 1991, no Grupo Pela Vidda do Rio de Janeiro e, em 1993 assumiu a presidência do grupo.

No Ministério da Saúde, teve importante função na então Coordenação Nacional de DST/AIDS como responsável pela área de informática. Apoiou a idealização e a implantação da Rede Mundial de Pesquisas de Vacinas Anti-HIV/AIDS. Desde 2001, trabalhava para a IAVI, ONG norte-americana que atua no campo das vacinas anti-HIV, como diretor da área de informática.



Ronaldo foi citado no livro “100 nomes que fizeram a história da luta contra a AIDS no Brasil”, do Grupo de Apoio à Prevenção à AIDS (Gapa) de São Paulo.

Em nota, o Grupo Pela Vidda-SP lamentou a morte de Ronaldo: “A maior lembrança que vamos guardar é a do ativista dedicado e firme, da figura querida e competente, da sua agudeza de espírito admirada por todos”.

O Departamento DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde também deixou um recado em nota assinada pelos diretores Dirceu Greco e Eduardo Barbosa: “Fica nossa solidariedade a amigos, parceiros e familiares, com o reconhecimento por toda a contribuição consagrada à luta contra a AIDS”. 

Fonte: Agência de Notícias da AIDS

O TRATAMENTO REDUZ REALMENTE AS INFECÇÕES POR HIV?

Gus Cairns • *Aidsmap*, 31 de março de 2011

Há exatamente um ano, durante a 17ª Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), o Dr. Moupali Das, do Departamento de Saúde Pública de San Francisco apresentou evidências que comprovavam que a política intensiva de testes e tratamento, levada a cabo na cidade, começava a resultar num declínio da infecção pelo HIV. Evidência similar foi apresentada pela província da Colúmbia Britânica, no Canadá.

Contudo, as provas apresentadas ainda deixam algumas questões sem resposta.

A redução da carga viral na população soropositiva (a 'carga viral da comunidade' ou CVL, em inglês) é realmente a causa da diminuição do nível de diagnósticos observados em San Francisco nos últimos anos ou tal é o resultado do sucesso das campanhas de prevenção e de redução de comportamentos de risco?

- A redução dos diagnósticos indica realmente uma redução da incidência da infecção?
- A redução da média de carga viral das pessoas diagnosticadas é um bom indicador da média de infecciosidade das pessoas soropositivas para a infecção pelo HIV na comunidade – ou as cargas virais elevadas na minoria que permanece por diagnosticar transforma isto num indicador pouco confiável?

As respostas a estas questões são cruciais porque a direção futura da política de prevenção ao HIV pode

depende delas, em particular, se devem se concentrar na supressão da carga viral ou na mudança de comportamento como ponto-chave da prevenção.

Uma forte evidência mostra a correlação entre a redução na carga viral da comunidade (CVL) e a diminuição no número de diagnósticos de HIV. A CVL média de todas as pessoas soropositivas em tratamento na cidade de San Francisco, diminuiu de aproximadamente 25.000 cópias/ml em 2004, para 10.000 cópias em 2009. Durante o mesmo período, os novos diagnósticos de HIV diminuíram de 820 em 2004, para 500 em 2009.

ATUALIZAÇÕES DE SAN FRANCISCO

O Dr. Das apresentou mais uma evidência da cidade de San Francisco mostrando uma forte correlação entre

reduções na carga viral da comunidade e a diminuição no número de diagnósticos da infecção pelo HIV. A CVL mais recente, definida como a média de carga viral de todas as pessoas soropositivas em tratamento na cidade, diminuiu de aproximadamente 25.000 cópias/ml em 2004, para 10.000 cópias em 2009. Durante o mesmo período, os novos diagnósticos de HIV diminuíram de 820 em 2004, para 500 em 2009.

Para que a CVL diminua, uma série de outras coisas tem de acontecer antes, numa "cascata" de eventos. Em primeiro lugar, a frequência de testes nas populações em risco deve aumentar, o que deve resultar numa menor proporção de casos não diagnosticados; aqueles que são diagnosticados devem ser referenciados para seguimento e a maioria deve iniciar tratamento; e o tempo entre o diagnóstico e a supressão da carga viral deve diminuir.



Corel Stock Photo

Modelo matemático feito pela equipe da Columbia Britânica, concluiu que no caso dos HSH o tratamento universal e a redução da carga viral da comunidade não irão reduzir as transmissões na mesma medida

O Dr. Das disse que todos estes indicadores estavam fortemente correlacionados. O tempo médio desde o diagnóstico até ao início do tratamento diminuiu de 12 meses em 2004, para dois meses em 2009. O tempo do diagnóstico até chegar à carga viral indetectável caiu de quase três anos em 2004 para oito meses em 2009; e a percentagem com carga viral indetectável dentro de um ano após o diagnóstico aumentou de 26% em 2004, para 82% em 2008.

A contagem média de células CD4, no início do tratamento, subiu de 357 para 445, entre 2007 e 2009, mas a contagem de células CD4 no momento do diagnóstico “continuou teimosamente entre as 400 e as 450”, comentou o Dr. Das.

Assim, a redução da CVL não parece ser devida apenas ao aumento da frequência do teste de HIV, pelo menos, até agora. Pelo contrário, parece ter sido impulsionada pela decisão, tomada em San Francisco, de abandonar a contagem de células CD4 como critério para o início da terapêutica e de oferecer tratamento a todos os diagnosticados.

Todas estas tendências estão altamente correlacionadas e sua correlação foi estatisticamente significativa ($p = < 0,001$). Não obstante, é notável que o Dr. Das não tenha incluído uma estimativa das evoluções da incidência real (o número de pessoas realmente infectadas em um ano). Isto porque sem fazer um teste confiável que possa realmente estimar o nível da infecção, continua a existir a possibilidade de que uma diminuição nos diagnósticos reflita, na realidade, uma diminuição na

transmissão do HIV causada pela melhoria no comportamento de risco até uma década atrás.

MODELOS DE TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO

Diversos estudos de modelação analisaram o grau em que diferentes intervenções poderiam resultar numa redução de infecções pelo HIV. Um deles, com base na epidemia de HIV na Holanda (van Sighem) calculou o resultado de três intervenções diferentes: uma redução de 40% no comportamento de risco, a redução do tempo entre a infecção e o diagnóstico dos atuais 2,4 anos para um ano ou o tratamento de todas as pessoas imediatamente após o diagnóstico.


Na Holanda, longe de descerem, o número de infecções diagnosticadas por ano, aumentou das 382 em 2000 para 840 em 2008 e subiria para 1.462 infecções por ano, sem intervenções.

Uma redução de 40% no comportamento de risco poderia reduzir o número real de infecções (não de diagnósticos) para 138, em 2019. Reduzir o tempo de diagnóstico para um ano poderia reduzir o número para 629. Mas o tratamento imediato, embora pudesse resultar numa rápida diminuição das infecções, não produziria um declínio sustentado e as infecções tornariam a subir para 914 por ano até 2019.

Em anos recentes, o declínio de infecções na Colúmbia Britânica, tem sido fortemente relacionado com uma iniciativa bem sucedida para reduzir as infecções não diagnosticadas em usuários de droga injetável (UDI). Um estudo efetuado em Baltimore (Kirk) concluiu que o diagnóstico e o tratamento tinham impacto semelhante nos UDI dessa cidade, concluindo que nos últimos anos a incidência do HIV diminuiu em 68% por cada diminuição de 1 Log 10 na carga viral comunitária desta população. O risco de uma pessoa soronegativa desta população

se infectar com HIV caiu em 5% por cada aumento de 1% na percentagem de soropositivos da população sob tratamento.

Contudo, um modelo matemático (Lima) feito pela equipe da Colúmbia Britânica, concluiu que no caso dos HSH (homens que fazem sexo com homens), o tratamento universal e a redução da carga viral da comunidade não irão reduzir as transmissões na mesma medida. Isto porque os homens gays continuarão a ser infecciosos nos primeiros seis meses de tratamento, uma minoria continuará assim e o impacto do tratamento na redução de novas infecções será extremamente dependente do número de parceiros sexuais que as pessoas tenham. Isto é particularmente o caso se as pessoas estiverem intimamente relacionadas com as redes sociais de relação sexual.

“Embora o poder da TARV para diminuir a infecção continue a ser forte e substancial, estes resultados mostram que outras intervenções em conjunto com a disponibilização de TARV a todas as pessoas infectadas clinicamente elegíveis pode proporcionar uma tremenda oportunidade para diminuir a epidemia entre os HSH”, dizem os investigadores. 

REFERÊNCIAS

Das M et al. Success of Test and Treat in San Francisco? Reduced Time to Virologic Suppression, Decreased Community Viral Load, and Fewer New HIV Infections, 2004 to 2009. Eighteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 1022.

Van Sighem A et al. Decreasing Community Infectiousness Is a Marker for Decreases in New HIV Infections among Dutch Homosexual Men. Eighteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 483.

Kirk G et al. Decline in Community Viral Load Strongly Associated with Declining HIV Incidence among IDU. Eighteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 484.

Lima V et al. Why the MSM-driven HIV Epidemic Is Not Slowing Down Even in the Presence of HAART. Eighteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 486.

PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE O ESTUDO HPTN 052: PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV COM MEDICAMENTOS ANTI-HIV

1. O que é o estudo HPTN 052?

O estudo HPTN 052 é um ensaio clínico randomizado de Fase III. O objetivo principal é avaliar se os antirretrovirais, medicamentos que são atualmente licenciados para tratar a infecção pelo HIV, podem prevenir a transmissão sexual do HIV entre casais em que um dos parceiros está infectado pelo HIV e o outro não (casais sorodiscordantes). Além disso, o estudo foi desenhado para avaliar o tempo ideal para iniciar a terapia antirretroviral, a fim de reduzir as doenças e morte entre pessoas infectadas com HIV/AIDS.

2. Quem financiou e conduziu o estudo HPTN 052 e quando começou?

O estudo foi patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), parte dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA. O investigador principal foi o Dr. Myron Cohen, MD, diretor do Instituto para a Saúde Global e Doenças Infecciosas da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill (EUA). O estudo foi realizado pela Rede de Ensaio de Prevenção do HIV (HPTN), que é em grande parte financiada pelo NIAID com um financiamento suplementar do Instituto Nacional de Abuso de Drogas e do Instituto Nacional de Saúde Mental, ambos parte do NIH. Houve apoio adicional do Grupo de Ensaio Clínicos de AIDS (ACTG) também financiado pelo NIAID.

Em maio de 2011 foram divulgados resultados preliminares do ensaio HPTN 052, que avaliou o tratamento com antirretrovirais para prevenção da transmissão do HIV. A eficácia demonstrada foi muito alta. Leia aqui e nas páginas 12 e 17.

O estudo começou em abril de 2005. O recrutamento terminou em maio de 2010.

3. Quantos participantes foram envolvidos no estudo, e onde foi realizado?

Um total de 1.763 casais sorodiscordantes participaram do estudo. Cada participante tinha pelo menos 18 anos de idade (idade mediana de 33). A grande maioria dos casais (97%) eram heterossexuais. No momento da inscrição, os parceiros infectados pelo HIV (890 homens, 873 mulheres) apresentaram contagem de células T CD4+ (medida chave da saúde do sistema imunológico) entre 350 e 550 células por milímetro cúbico (mm³) dentro de 60 dias de entrar no estudo. A contagem de CD4 mediana no início do estudo foi de 436 células/mm³. Os parceiros não infectados pelo HIV apresentaram resultados negativos para o vírus dentro de 14 dias da entrada no estudo. O estudo foi realizado em 13 locais de África do Sul, Botsuana, Brasil, Estados Unidos, Índia, Maláui, Quênia, Tailândia, e Zimbábue.

4. Qual foi o desenho do estudo?

Os casais participantes foram aleatoriamente designados para um dos dois braços de tratamento. No primeiro grupo, os parceiros infectados pelo HIV começavam imediatamente a tomar uma combinação de três medicamentos antirretrovirais. No segundo grupo, chamado de grupo de tratamento diferido, os parceiros infectados pelo HIV só iniciavam o tratamento quando a contagem de células CD4 caía abaixo de 250 células/mm³, ou desenvolvessem uma doença relacionada à AIDS como definido nas Diretrizes da Organização Mundial de Saúde para tratamento do HIV. Todos os participantes dos dois grupos receberam aconselhamento sobre práticas de sexo seguro, preservativos, tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (IST), testes de HIV frequentes e avaliação e tratamento de eventuais complicações relacionadas à infecção pelo HIV.

5. Quais antirretrovirais foram utilizados no estudo?

Os participantes receberam uma combinação de três ou quatro medicamentos, utilizando os seguintes 11 antirretrovirais:

- Atazanavir (300 mg uma vez por dia)
- Didanosina (400 mg uma vez por dia)
- Efavirenz (600 mg uma vez por dia)
- A combinação de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200 mg emtricitabina/300 mg tenofovir disoproxil fumarato uma vez por dia)

- Lamivudina (300 mg uma vez por dia)
- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg de lopinavir/ritonavir por dia (QD) ou 400/100 mg duas vezes ao dia (BID)
- Nevirapina (200 mg uma vez ao dia durante 14 dias seguidos de 200 mg duas vezes ao dia)
- Ritonavir (100 mg uma vez por dia, usada somente para reforçar o atazanavir)
- Estavudina (dose peso-dependente)
- Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg uma vez por dia)
- A combinação zidovudina/lamivudina (150 mg zidovudina, 300 mg lamivudina administrado duas vezes por dia) chamada biovir no Brasil. As drogas estudadas foram doadas pelos laboratórios Abbott, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline e Merck & Co., Inc.

6. O que é o DSMB e como monitora o estudo?

O comitê de monitoramento de dados e segurança (DSMB) é uma comissão independente composta por especialistas clínicos, estatísticos, especialistas em ética e representantes da comunidade, que realiza um controle mais rigoroso de um estudo clínico. O DSMB revisa regularmente os dados enquanto um estudo clínico está em andamento, para garantir a segurança dos participantes e que qualquer benefício apresentado no estudo seja rapidamente disponibilizado a todos os participantes. Um DSMB pode recomendar que um ensaio clínico seja interrompido ou alterado no todo ou em parte se houver preocupações de segurança ou se os objetivos do estudo foram alcançados ou não são propensos a serem atingidos.



Um DSMB examina análises que não estão disponíveis para os investigadores. Restringir certas informações ao DSMB enquanto o ensaio está em curso ajuda a manter a integridade do estudo.

O DSMB do estudo HPTN 052 reuniu-se em intervalos regulares durante todo o ensaio para analisar os dados do estudo. Em 28 de abril de 2011, o DSMB reuniu-se para uma revisão intermediária prevista de segurança do estudo e dos dados de eficácia.

7. Quais foram as conclusões do DSMB relacionadas com a transmissão do HIV?

O DSMB encontrou um total de 39 casos de infecção pelo HIV entre os parceiros não infectados anteriormente. Destes, 28 estavam ligados por meio de testes genéticos do HIV com o parceiro infectado pelo HIV como fonte de infecção. Sete infecções não estavam relacionadas com o parceiro infectado pelo HIV, e quatro infecções ainda estão em fase de análise.

Dos 28 casos de infecção pelo HIV vinculadas, 27 infecções ocorreram entre os 877 casais em que o parceiro infectado pelo HIV estava no grupo de tratamento antirretroviral diferido.

Apenas um caso de infecção pelo HIV ocorreu entre os 886 casais em que o parceiro infectado pelo HIV iniciou a terapia antirretroviral imediatamente. Em outras palavras, isso significa que o início mais precoce do tratamento com antirretrovirais levou a uma redução de 96% na transmissão do HIV para o parceiro não infectado pelo HIV. Este resultado foi estatisticamente significativo ($P \leq 0,0001$). Com base nesta constatação, o DSMB recomendou que os participantes do estudo fossem notificados dos resultados.

O início mais precoce do tratamento com antirretrovirais levou a uma redução de 96% na transmissão do HIV para o parceiro não infectado pelo HIV. [...] Com base nesta constatação, o DSMB recomendou que os participantes do estudo fossem notificados dos resultados.

8. Quais foram as conclusões do DSMB relacionados com os benefícios potenciais associados com o uso mais precoce de antirretrovirais?

Foram 105 eventos de morbidade e mortalidade. Houve um total de 65 eventos no braço do tratamento diferido

e 40 no braço de tratamento imediato. O DSMB encontrou 17 casos de tuberculose extrapulmonar entre os participantes infectados pelo HIV no grupo de tratamento diferido em comparação com três casos no grupo de tratamento imediato. Este foi um achado estatisticamente significativo ($P = 0,0013$). Houve 23 óbitos durante o estudo: 10 no grupo de tratamento imediato e 13 no grupo de tratamento diferido, diferença que não alcançou significância estatística. Em geral, houve tendência de benefício para os participantes infectados pelo HIV que iniciaram o tratamento antirretroviral imediatamente, que não alcançou a diferença de 20% entre os braços do estudo requerida para obter significância estatística.

9. O que significam esses resultados para os participantes do estudo?

Os participantes do estudo estão sendo informados dos resultados. A terapia antirretroviral será oferecida a todos os participantes infectados pelo HIV que concordem, no braço do tratamento diferido. Os investigadores do estudo continuarão acompanhando os participantes do estudo, por pelo menos durante um ano.

Os indivíduos que foram infectados pelo HIV durante o curso do estudo foram encaminhados para os serviços locais de assistência médica e tratamento adequados.

10. Um dos braços do estudo HPTN 052 envolveu o atraso do tratamento antirretroviral até que as contagens de CD4 ficassem abaixo de 250 células por milímetro cúbico. No entanto, em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reviu suas diretrizes de tratamento antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV recomendando o início com CD4 inferior a 350 células/

mm³. Seria antiético continuar o braço do estudo com base na revisão da OMS?

Quando o estudo começou o recrutamento em abril de 2005, o protocolo e as orientações dos países participantes eram consistentes com as orientações da OMS para tratamento (novembro de 2003), recomendando que qualquer pessoa com infecção clínica avançada pelo HIV ou aqueles com contagem de CD4 + inferior a 200 células/mm³ deviam começar o tratamento com antirretrovirais (TARV). No entanto, as orientações da OMS foram revistas ao longo do tempo, recomendando a primeira vez que a TARV fosse considerada entre 200 e 350 células/mm³ e iniciadas antes de 200 células/mm³ (janeiro 2006) e, em seguida para iniciar a TARV em todos os pacientes com uma contagem de células CD4 inferior a 350 células/mm³, independentemente de sintomas clínicos (novembro 2009). Em resposta à primeira revisão, a maioria dos países adotou rapidamente as novas orientações e a equipe do estudo resolveu mudar o protocolo de tal forma que os critérios para iniciar os antirretrovirais no braço do tratamento diferido passou de menos de 200 células/mm³ para entre 200 e 250 células/mm³ e levantou os critérios de entrada para a contagem de células CD4 300-500 células/mm³ de 350-550 células/mm³ para manter a integridade do desenho do estudo.

No entanto, a segunda revisão não foi prontamente adotada por todos os países participantes no estudo, principalmente devido à falta de oferta de medicamentos.


A equipe do estudo, o NIAID, e o DSMB consideraram cuidadosamente os mesmos dados que levaram à segunda revisão das orientações da OMS. O DSMB concluiu que nenhuma mudança no estudo era necessária com base em dados

existentes do HPTN 052 e levando em consideração a segurança dos participantes. No entanto, a equipe do estudo e NIAID determinaram que todos os participantes deviam ser notificados da mudança de diretrizes da OMS, as alterações correspondentes nas diretrizes do país e lembrar que eles eram livres para sair do estudo a qualquer momento ou para iniciar os antirretrovirais fora do estudo, de acordo com o padrão local de cuidados. Esta ação foi aprovada por todos os comitês de ética que supervisionam o estudo.

11. Que outras pesquisas relevantes o NIAID está conduzindo?

O NIAID lançou um ensaio clínico de Fase IV em março de 2011 visando examinar o momento ideal de início da TARV em portadores assintomáticos infectados pelo HIV. O estudo, conhecido como Momento Estratégico da Terapia Antirretroviral (START), recrutará 4.000 homens e mulheres infectados pelo HIV em 30 países. O estudo START procura determinar se é melhor para os indivíduos infectados pelo HIV iniciar a TARV quando a contagem de células CD4 estiver em 500 células/mm³ comparado com esperar até que as contagens de células CD4 fiquem inferiores a 350 células/mm³.

12. Qual é o estado atual da epidemia de HIV/AIDS?

HIV/AIDS continua a ser um importante problema de saúde pública mundial. No mundo todo 2,6 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV só em 2009, e 1,8 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS, elevando o número total de mortes por AIDS para cerca de 30 milhões desde o início da pandemia. Nos Estados Unidos, mais de 56.000 pessoas são infectadas com o HIV a cada ano. 

HPTN 052: O TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO

A partir de informe do aidsmap e do artigo publicado no *New England Journal of Medicine* em 18 de julho de 2011

O público participante na VI Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS 2011) foi informado que o tratamento precoce no estudo HPTN 052, de tratamento como prevenção, reduziu doenças graves em cerca de 40%. Mas o efeito foi quase totalmente explicado por menos casos de tuberculose extrapulmonar. Não houve diferença significativa nas mortes, na taxa de infecções bacterianas graves ou de tuberculose pulmonar. O estudo HPTN 052 foi desenhado para determinar se o tratamento precoce de uma pessoa infectada pelo HIV reduziria o risco de transmissão do vírus para o parceiro regular. O estudo mostrou que o tratamento antirretroviral precoce - iniciado com uma contagem de CD4 entre 350 e 550 células/mm³ - reduziu o risco de transmissão do HIV a parceiros não infectados em pelo menos 96%, ou seja, o risco de transmissão foi de 4% (Risco de 0.04; IC 95% 0.01 a 0.27). Este resultado foi estatisticamente significativo ($p \leq 0,0001$).

O estudo também fornecerá informações sobre as diferenças nas taxas de progressão da doença clínica ou imunológica entre as diferentes regiões do mundo, ou entre homens e mulheres

No entanto, o estudo também coletou informações sobre uma série de outros parâmetros: morte, doença e as respostas virológica e imunológica ao tratamento. Estes dados fornecem informações importantes sobre os potenciais benefícios do tratamento precoce em situações onde as infecções bacterianas e a tuberculose são mais prevalentes do que na América do Norte e na Europa.



Beatriz Grinsztejn e Mina Hossienipour, pesquisadoras do HPTN 052 na IAS 2011.

O estudo também fornecerá informações sobre as diferenças nas taxas de progressão da doença clínica ou imunológica entre as diferentes regiões do mundo, ou entre homens e mulheres.

Alguns estudos, mas não todos, têm sugerido taxas mais rápidas de progressão da doença na África subsaariana. O estudo envolveu 1.763 indivíduos infectados pelo HIV com CD4 entre 350 e 550 células/mm³ no início. Os participantes foram randomizados para receber tratamento antirretroviral imediato ou adiar o tratamento até que a contagem de células CD4 ficasse inferior a 250 células/mm³ em dois testes separados.

Este foi o nível em que o tratamento foi recomendado para começar em diretrizes nacionais durante o período de recrutamento do estudo. O ensaio recrutou os participantes na África do Sul, Botsuana, Brasil, EUA, Índia, Maláui, Quênia, Tailândia e Zimbábue.

A contagem de CD4 média no momento de ingresso foi 446 células/mm³ e a carga viral média foi de 4,4 log₁₀ cópias/ml (25.000 cópias / ml).

Embora a proporção de homens e mulheres HIV-positivos recrutados tenha sido igual em toda a população

para o estudo como um todo, os centros na África recrutaram uma proporção maior de mulheres do que homens (58 vs 40%, $p < 0,0001$), refletindo as taxas mais elevadas de engajamento nos cuidados das mulheres na África subsaariana em decorrência do diagnóstico de HIV mais precoce, através de programas de pré-natal.

Em alguns locais africanos também foi recrutada uma proporção maior de participantes na faixa etária de 18 a 24 anos (20 vs 15%, $p = 0,003$). Participantes africanos tinha carga viral um pouco menor (4,4 vs 4,5 log₁₀ HIVRNA, $p = 0,006$).

Embora não tenha havido diferença significativa na contagem de CD4 de base entre as regiões, os africanos no braço de tratamento diferido tinham menos probabilidade de atingir o limiar de CD4 que indicava a necessidade de iniciar o tratamento. Participantes no braço diferido fora da África apresentaram uma probabilidade 40% maior de iniciar o tratamento, mas após ajustes por fatores de confusão essa diferença deixou de ser estatisticamente significativa (AHR 1,30, IC 95% 0,9-1,8, $p = 0,06$).

O tempo médio para iniciar o tratamento no braço diferido foi de 3,25 anos fora da África, em comparação com 4,1 anos na África. Ao todo, 21% dos participantes no braço diferido tiveram de iniciar o tratamento durante o período de acompanhamento (n = 184), uma taxa de incidência de 12 por 100 pessoas-ano de acompanhamento. No entanto, entre os africanos a taxa de início do tratamento foi de 9 por 100 pessoas-ano, comparados a 15 por 100 pessoas-ano em participantes nos centros fora da África.

Os fatores significativamente associados à necessidade de iniciar o tratamento no braço diferido foram contagem de CD4 inferiores ou carga viral superior a do momento do recrutamento razão de risco ajustada por aumento de 100 CD4 0,6; IC 95% [0,5 0,7]) e maior log₁₀ HIV RNA (razão de risco ajustada por aumento de 1 log 1,5; IC 95%, 1,2-1,8).

No geral, 75% dos pacientes no braço diferido que iniciaram o tratamento o fizeram por causa de um declínio na contagem de células CD4.

Entre os que iniciaram o tratamento imediatamente (886 pacientes), com contagem média de CD4 de 442 células/mm³, 90% tiveram carga viral indetectável (abaixo de 400 cópias/ml) após um ano de tratamento. Eles experimentaram aumento médio de células CD4 de 158 células/mm³ a 603 células/mm³.

Entre aqueles que iniciaram o tratamento imediatamente (886 pacientes), com contagem média de CD4 de 442 células/mm³, 90% tiveram carga viral indetectável (abaixo de 400 cópias/ml) após um ano de tratamento. Eles experimentaram aumento médio de células CD4 de 158 células/mm³ a 603 células/mm³.

No grupo de tratamento diferido, a contagem média de CD4 no início do tratamento foi de 225 células/mm³, e o tempo

médio para início do tratamento no braço diferido foi de 3,5 anos. Depois de um ano, 93% tinham carga viral indetectável (abaixo de 400 cópias / ml) e contagem de células CD4 havia subido em média de 191 células/mm³, a 418 células/mm³.

A falha virológica foi rara: 5% apenas no braço de tratamento imediato e 2,7% no tratamento diferido braço. Destes, 67% no braço de tratamento imediato e 60% no braço diferido passaram à terapia de segunda linha.

O efeito do tratamento precoce na evolução clínica foi muito claro.

O tratamento precoce reduziu significativamente o risco de doença clínica, mas não houve diferença no risco de morte entre os dois braços do estudo.

Os eventos clínicos de desfecho primário foram definidos como:

- Evento estágio IV, segundo a OMS.
- tuberculose pulmonar.
- infecção bacteriana grave.
- Morte.

Cerca de 7% dos participantes receberam profilaxia com cotrimoxazol contra infecções bacterianas, e cerca de 4% receberam terapia com isoniazida para prevenir o desenvolvimento de TB ativa. Isto pode ter afetado os resultados do ensaio a respeito da tuberculose.

Um total de 105 participantes desenvolveram um evento clínico primário durante 3.304 pessoas-ano de acompanhamento. Quarenta eventos primários ocorreram no braço imediato (2,4 por 100 pessoas-ano), em comparação a 65 no braço diferido (4,0 por 100 pessoas-ano, razão de risco 0,59, IC 95%, [0,40-0,88], p = 0,01).


O tratamento precoce não reduziu significativamente o risco de desenvolver tuberculose pulmonar. Houve 14 casos de TB pulmonar no braço de tratamento imediato (0,8 por 100 pessoas-ano), em comparação com 16 no braço de tratamento diferido (0,9 por 100 pessoas-ano).

Casos de TB pulmonar foram diagnosticados com uma contagem média de 521 CD4 no braço de tratamento imediato e 295 no braço de tratamento diferido.

Em contraste, o tratamento precoce reduziu significativamente o risco de TB extrapulmonar. Três casos foram diagnosticados no braço de tratamento imediato (0,2 por 100 pessoas-ano), com uma contagem média de 443 CD4, contra 17 no braço de tratamento diferido (1 por 100 pessoas-ano), para uma contagem média de 342 CD4.

As infecções bacterianas ocorreram um pouco mais frequentemente no braço de tratamento imediato (19 vs 13, 1.1 vs 0,8 por 100 pessoas-ano). Em cada braço a infecção bacteriana mais comum foi a pneumonia, e a diferença entre os braços foi principalmente impulsionada por quatro casos de sepse no braço do tratamento imediato. Três participantes no braço de tratamento imediato tiveram mais de uma infecção bacteriana.

Não houve diferença significativa na taxa de mortalidade entre os braços: dez ocorreram no braço imediato e 13 no braço diferido. As mortes foram em grande parte atribuídas a outras causas que não o HIV no braço imediato: três suicídios, um acidente vascular cerebral, e três causas desconhecidas, com apenas três mortes devido a infecção (TB, leptospirose e sepse) no braço imediato. Quase metade das mortes no braço diferido foram de causa desconhecida, com duas mortes acidentais, um acidente vascular cerebral e apenas duas mortes devido a infecção.

Não houve diferença significativa em eventos adversos graves entre os dois braços (14% em cada um), nem qualquer diferença na distribuição dos tipos de eventos adversos entre os dois braços. 

Nota do editor: De um certo modo este estudo confirma a Declaração Suíça de janeiro de 2008 (ver link Indetectável = Intransmissível? na página do GIV e da ABIA).



30 ANOS

DE PESQUISA DE VACINAS
CONTRA A AIDS

1981

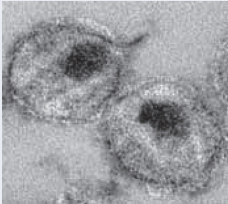
Em 5 de junho, em um prólogo assustador a uma das piores pandemias da história, os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças dos EUA emitem um relatório sobre um aumento incomum de pneumonia por *pneumocystis carinii* (uma infecção que ocorre em indivíduos com sistema imune gravemente comprometido), entre “cinco homens gays saudáveis em todos os outros aspectos”. Em julho, outros 26 casos são reportados na Califórnia e em Nova York. As pessoas afetadas passam a desenvolver sarcoma de Kaposi, um câncer causado pelo vírus da herpes, que se transforma em uma marca dessa nova doença.

1982

Em uma reunião realizada em 27 de julho, em Washington, a nova doença é batizada de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

1983

Pesquisadores dos EUA publicam o primeiro relato de oito bebês com um “complexo de doença comparável à AIDS”. Pesquisadores franceses do Instituto Pasteur isolam um novo retrovírus do tecido linfóide de um paciente gay caucasiano que pode ser a causa da AIDS. Batizam o novo vírus de vírus associado à linfadenopatia (LAV).



1984

Nos EUA, cientistas confirmam a descoberta de um novo retrovírus, mas o batizam de vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo III. Esta descoberta leva Margaret Heckler, secretária de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, a afirmar que uma vacina candidata contra a AIDS estaria pronta para testes em dois anos.

1985

Pesquisadores de Uganda reportam uma nova síndrome em 63 pessoas fortemente associada ao HTLV-III. Os pesquisadores apelidam a condição de “síndrome da magreza”, pois resulta em grave perda de peso, e observam que parece ocorrer predominantemente na “população heterossexual promíscua”.

1986

O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus determina que o novo vírus seja chamado de vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O pesquisador francês Daniel Zagury inocula-se com uma vacina candidata que contém uma versão geneticamente modificada de uma proteína do HIV dentro de um vetor viral baseado no vírus vaccínia (o mesmo usado na vacina contra a varíola). Zagury também vacina nove crianças do Zaire (agora República Democrática do Congo) não infectadas pelo HIV, o que faz do evento o primeiro teste não oficial de vacina preventiva contra a AIDS. Pesquisadores e éticistas criticam Zagury porque o teste foi realizado sem aprovação dos órgãos regulatórios franceses e sem testes pré-clínicos adequados.

1987

Começa nos EUA o primeiro ensaio de vacina preventiva contra a AIDS, envolvendo 81 voluntários não infectados pelo HIV, a maioria homens que fazem sexo com homens (HSH). Os colaboradores do estudo são o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) e a companhia de biotecnologia MicroGeneSys, que desenvolveu a vacina candidata com uma versão geneticamente modificada de uma proteína do HIV.

Esforços para proteger chimpanzés contra o HIV usando uma vacina candidata experimental fracassam. A candidata também usou um vírus vaccínia como vetor para injetar fragmentos do HIV.

1988

O Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido e o Instituto de Pesquisa de Vírus de Uganda, em Entebbe, formam a primeira unidade de pesquisa da África focada nos determinantes da infecção pelo HIV e na progressão da doença.



Pneumocystis Pneumonia — Los Angeles

October 1980-May 1981, 5 young men, gay-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia in California. Two of the patients died. 7 plus or current cytomegalovirus (CMV) in reports of these patients follow. previously healthy 33-year-old man developed idiopathic in March 1981 after a 2-month history of fever, leukopenia, and CMV viremia. The 1980 was 256; in May 1981 it was 257.



Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis Pneumonia* Among Homosexual Men - New York City and California (the past 30 months). Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly report (C) in California. The 26 patients range in age from 26-61 years new diagnosis. The diagnosis in all 26 cases were based on histopathology of skin lesions, lymph nodes, or tumor in other organs. Twenty-five were HIV-1 sero-positive. Prevalence complaints from 20 of these patients in most of the patients on their oral-pharyngeal lymph nodes.

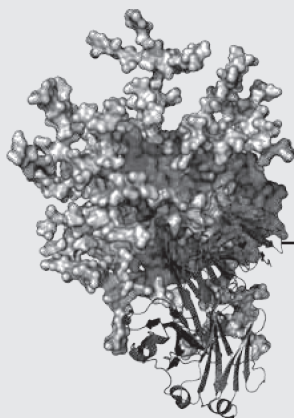


Vanessa Vick



Vanessa Vick

Década de 80



Centro de Pesquisa de Vacinas do NIAID

1992

Pesquisadores reportam que macacos rhesus vacinados com um vírus da imunodeficiência símia (SIV) vivo atenuado, o equivalente ao HIV em macacos, estão protegidos contra a infecção, levantando esperanças de que esta possa ser uma abordagem viável ao desenvolvimento de uma vacina contra o HIV.

1994

O NIAID se recusa a financiar o primeiro estudo de eficácia de uma vacina candidata contra a AIDS desenvolvida pela Genentech, uma companhia de biotecnologia da Califórnia. A candidata, chamada de AIDSVAX, contém uma versão geneticamente modificada da proteína da superfície do HIV. Os pesquisadores isolam um anticorpo humano conhecido como b12 da medula óssea de um homem infectado pelo HIV sem sintomas por seis anos. Em testes de laboratório, o b12 conseguiu neutralizar mais de 75% dos subtipos de HIV, tornando-o um anticorpo amplamente neutralizante (bNAb).

1995

A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) é introduzida. “De 1985 a 1994 o pessimismo reinava absoluto quando o assunto era terapia”, lembra David Ho, pesquisador de AIDS, que foi pioneiro no uso de uma categoria de drogas chamada inibidores de protease. “Dois anos depois, a situação inverteu.” A Coalizão para a Defesa da Vacina Contra a AIDS foi formada no Dia Mundial de Luta Contra a AIDS.

1996

A Iniciativa Internacional de Vacinas Contra a AIDS (IAVI) é criada como uma parceria público-privada sem fins lucrativos a fim de assegurar o desenvolvimento de uma vacina preventiva contra a AIDS segura e eficaz. Pesquisadores reportam que uma vacina de SIV atenuado causou doença em bebês de macacos. Essa conclusão, bem como outros dados obtidos em estudos com seres humanos, eliminam a esperança de que esta abordagem seja segura para testes em seres humanos.

1997

Em 18 de maio, durante um discurso na Morgan State University, em Baltimore, Maryland, EUA, o presidente Bill Clinton anuncia uma meta nacional para desenvolver uma vacina contra a AIDS em uma década. Desde então, o dia passou a ser conhecido como Dia Mundial da Vacina Contra a AIDS.

1998

A VaxGen, uma empresa formada por pesquisadores da Genentech, lança um estudo de eficácia de Fase III da AIDSVAX, com a ajuda de investidores privados. É o primeiro estudo de eficácia de uma vacina candidata contra a AIDS. O estudo recruta 5.400 voluntários, na maioria HSH, nos Estados Unidos, Canadá, Holanda e Porto Rico. Um ano depois, outro braço do estudo começa na Tailândia, envolvendo aproximadamente 2.500 usuários de drogas injetáveis.

1999

Depois de uma década de planejamento, o primeiro teste de vacina contra a AIDS da África começa em Uganda com a ALVAC vCP205, uma vacina candidata baseada em vetor de vírus da varíola dos canários (fabricada pela companhia francesa Pasteur Mérieux Connaught, agora Sanofi Pasteur), em 40 voluntários. A Iniciativa de Vacinas Contra a AIDS do Quênia (KAVI) é estabelecida em colaboração com a Universidade de Nairóbi, a Universidade de Oxford e a IAVI. O NIAID estabelece o Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) no NIAID, com enfoque primário no desenvolvimento de vacinas contra a AIDS. A Rede de Ensaios de Vacinas Contra o HIV (HVTN), com sede em Seattle, é formada pelo NIAID para testar vacinas candidatas de prevenção contra a AIDS. A Iniciativa Sul-Africana de Vacinas Contra a AIDS é formada pelo governo com a meta de coordenar e apoiar o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra a AIDS.



Andreas von Bubnoff



Com outros vírus,

a natureza nos diz

“basta me seguir

e eu os levarei

a uma vacina”.

Com o HIV,

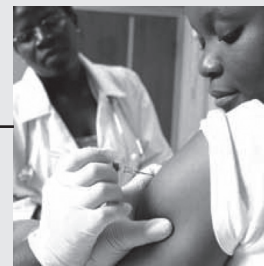
a natureza está nos

dizendo “se você me

seguir, vai passar por

maus bocados.”

—Anthony Fauci, diretor do NIAID



Jean-Marc Giboux/Getty Images

25



18

Década de 90

WWW.IAVIREPORT.ORG | VAX MAIO DE 2011



Ainda existem perguntas básicas a serem respondidas e, ao mesmo tempo, precisamos salvar as vidas dos pacientes e tentar reduzir a duração do tratamento.

Acho que isso é crucial se quisermos vencer esta doença no século 21.

—Luc Montagnier

2003

Dados preliminares de dois estudos de Fase III da VaxGen revelam que a AIDSVAX não é eficaz. Vinte e quatro pesquisadores líderes na pesquisa contra a Aids publicam um artigo que argumenta que a escala em que as pesquisas são realizadas é insuficiente para solucionar os grandes desafios científicos que impedem o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS. Isso leva à criação da Global HIV Vaccine Enterprise, uma aliança comprometida a acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra a AIDS.

Um estudo de eficácia conhecido como RV144 começa na Tailândia com financiamento do NIAID e do exército americano. O estudo, realizado pelo Ministério da Saúde Pública da Tailândia, testa uma combinação de duas vacinas candidatas (a vacina candidata baseada em vetor de vírus da varíola dos canários ALVAC-HIV vCP1521, da Sanofi Pasteur, e a AIDSVAX da VaxGen) em 16.000 voluntários.

2004

Vinte e dois proeminentes pesquisadores de vacinas contra a AIDS publicam um artigo que questiona os argumentos lógicos científicos para realizar o estudo RV144, argumentando que outras vacinas candidatas têm maior chance de sucesso. Um estudo de teste de conceito de Fase IIb conhecido como STEP começa na América do Norte e do Sul, Caribe e Austrália. O estudo com 3.000 pessoas testa a eficácia da vacina candidata MRKAd5 da Merck em termos de prevenir a infecção pelo HIV ou reduzir a carga viral entre os voluntários que ficaram infectados apesar da vacinação.

2005

O NIAID anuncia a disponibilidade de USD 300 milhões em financiamento ao longo de sete anos para estabelecer um consórcio virtual conhecido como Centro de Imunologia para Vacinas Contra o HIV/AIDS (CHAVI).

2006

A Fundação Bill & Melinda Gates doa USD 287 milhões para estabelecer a Colaboração para a Descoberta de Vacinas contra a AIDS (CAVD), que apoia 16 centros de desenvolvimento de vacinas contra a AIDS.

2007

As vacinações do estudo STEP são interrompidas depois de um conselho de monitoramento de dados e segurança determinar que a vacina não funciona. Dados subsequentes revelam que a MRKAd5 pode ter aumentado o risco de infecção pelo HIV entre um subconjunto de voluntários. As vacinações no estudo Phambili de Fase IIb da mesma vacina candidata, lançado na África do Sul em fevereiro, também são interrompidas.

2008

Pesquisadores obtêm uma imagem tridimensional da estrutura da proteína da superfície do HIV. O Centro de Anticorpos Neutralizantes, uma parceria da IAVI e do Instituto de Pesquisa Scripps da Califórnia, onde fica o centro, é estabelecido para desenvolver vacinas candidatas que possam gerar anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs).

2009

O Instituto Ragon, um consórcio de pesquisa dedicado a descobrir uma vacina contra a AIDS, é lançado com uma doação de US\$ 100 milhões. Resultados do estudo de Fase IIb RV144 na Tailândia revelam que a vacina candidata reduz o risco de infecção pelo HIV em cerca de 31%, proporcionando a primeira evidência de que uma vacina candidata consegue proporcionar proteção contra a infecção pelo HIV em seres humanos. Pela primeira vez em uma década, pesquisadores isolam diversos bNAbs que combatem o HIV do sangue de indivíduos infectados.

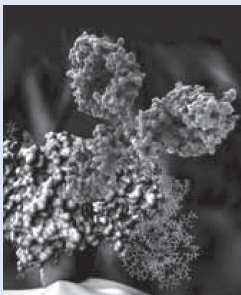
2011

Os resultados das análises das respostas imunológicas do RV144 são esperados para setembro.



US Military HIV Research Program
(Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas dos EUA)

Adaptado de www.iavireport.org | vax maio de 2011



Christina Corbaci no Instituto de Pesquisa Scripps



Sriram Subramaniam, Institutos Nacionais de Saúde dos EUA

25



Década de **2000**

PESQUISA DE VACINA PREVENTIVA PARA O HIV BUSCA 25 VOLUNTÁRIOS EM SÃO PAULO: O DESAFIO DO RECRUTAMENTO PARA O ESTUDO HVTN 084

O HVTN 084, sexto estudo realizado pela Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV, vem se mostrando um grande desafio de recrutamento de participantes. Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, de fase 1b, cujos resultados serão de grande importância na criação de estratégias mais efetivas para que um produto vacinal produza defesas contra o HIV. O estudo está sendo realizado simultaneamente em três países e pretende incluir 100 voluntários, 25 em São Paulo, no Brasil, 25 na Suíça e 50 no Peru, acompanhados por um período inicial de seis meses.

O objetivo do HVTN 084 é comparar as respostas do sistema imunitário geradas a partir de dois produtos vacinais que utilizam como vetor o adenovírus tipo 5 (Ad5) e têm diferentes inserções de material genético do HIV. O Ad5 usado neste estudo foi modificado geneticamente para não causar resfriados, tosse e diarreia, sintomas que certamente apareceriam na infecção por este tipo de adenovírus em seu estado natural. Ele funciona como vetor, carregando genes sintéticos do HIV, copiados em laboratório. O vírus HIV não é utilizado na composição das vacinas, seja vivo, morto, atenuado ou em partes, sendo impossível que elas provoquem a infecção.

A Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV iniciou o recrutamento de pessoas interessadas em participar deste estudo em 12 de janeiro de 2011. Desde então, não poupou esforços para a divulgação em diversas mídias, impressas e virtuais, tendo atingido um número considerável de pessoas que, no entanto, mostrou-se insuficiente; tornando-se um grande desafio para a condução do estudo.

Até o momento, 550 pessoas manifestaram, por meio de telefonemas e e-mails, interesse em participar. Desse total, cerca de 180 pessoas compareceram à Unidade de Pesquisa em busca de mais informações e 77 participaram do processo de triagem para participar da pesquisa. Entretanto, somente 18 pessoas atendiam aos critérios exigidos para a participação, das quais 13 não foram incluídos devido, principalmente, a presença de sorologia positiva para o Ad5. Ultrapassada a marca dos duzentos dias de recrutamento, cinco voluntários foram vacinados, na proporção de um incluído para cada 110 interessados.


POR QUE O RECRUTAMENTO PARA O ESTUDO HVTN 084 É TÃO DIFÍCIL?

Todos os voluntários devem satisfazer critérios para serem considerados elegíveis para estudos clínicos de vacinas. Cada fase de desenvolvimento de uma vacina tem critérios de inclusão específicos que visam além de atender os objetivos do estudo, também preservar a saúde e segurança dos voluntários. Neste estudo podem participar pessoas entre 18 e 50 anos de idade, que morem na cidade de São Paulo ou sua região metropolitana, que tenham boa saúde e que se considerem com baixa vulnerabilidade para a infecção pelo vírus HIV. Além destes requisitos gerais, outras questões são avaliadas pela equipe de pesquisa.

A grande dificuldade no recrutamento se deve a dois novos critérios para a participação em pesquisas de vacinas anti-HIV que utilizam o Ad5 como vetor, pensados a partir dos resultados do estudo STEP, divulgados em 2007. O STEP também testou uma vacina anti-HIV que

continha vetor de Ad5. Seus resultados demonstraram que em uma parcela dos participantes que receberam o produto vacinal a suscetibilidade ao HIV aumentou, ou seja, eles tiveram mais chances de infecção ao entrar em contato com o vírus em situações de suas vidas cotidianas. Estes participantes tinham duas características em comum: não terem sido circuncidados e terem anticorpos contra o Ad5 ao serem incluídos no estudo.

Em decorrência disto, para a participação em novos estudos com o uso de Ad5, tornou-se critério de elegibilidade, no caso dos homens, serem circuncidados. Isto dificulta o recrutamento, dado que não temos no Brasil uma grande prevalência de circuncisão, nem por motivações religiosas, nem médicas. Adicionalmente, homens e mulheres não podem ter sorologia positiva para o Ad5. Estimativas indicam que apenas 26% da população brasileira apresentam sorologia negativa para ele, o que reduz muito a possibilidade de que um voluntário seja elegível para o HVTN 084.

Os números demonstram que ainda há muito trabalho a ser feito e a Unidade de Pesquisa de Vacinas anti-HIV necessita da colaboração de cada vez mais pessoas. Sendo assim, a participação da comunidade é fundamental para garantir a disseminação das informações e fomentar discussões a respeito da importância dos estudos de vacinas no combate à epidemia de HIV/AIDS. A disposição das pessoas em voluntariar-se a tomar parte destes estudos ou de sua divulgação depende disto. 

Para mais informações acerca do estudo HVTN 084, acesse www.crt.saude.sp.gov.br/vacinas ou ligue para (11) 5087-9915.

CIENTISTAS ABREM CAMINHO PARA VACINA EFETIVA CONTRA HEPATITE C, INFORMA PORTAL TERRA

04/08/2011

Equipe de cientistas europeus consegue produzir “anticorpos neutralizantes” do vírus da hepatite C (HCV) pela primeira vez em animais; feito abre caminho para a elaboração de uma vacina contra a doença, comunicou o Centro Nacional de Pesquisa Científica (CNRS) da França

Em estudo publicado na revista americana *Science Translational Medicine*, os pesquisadores explicam que utilizaram uma nova estratégia baseada no desenvolvimento de estruturas similares às partículas do vírus, mas que não são perigosas porque não contêm material genético e não permitem sua expansão.

A novidade deste processo, segundo o comunicado, residiu na criação de pseudo-partículas virais químicas construídas com fragmentos de dois

vírus diferentes, neste caso, um retrovírus de rato coberto com proteínas do HCV.


Graças a este processo, os cientistas, liderados pelo pesquisador David Klatzmann, observaram pela primeira vez em ratos e macacos a produção de anticorpos neutralizantes desse vírus.

Pela primeira vez os anticorpos desenvolvidos tiveram uma atividade de amplo espectro, ou seja, foram capazes de neutralizar diferentes subtipos do HCV.

O CNRS ressaltou que esta tecnologia pode ser aplicada no desenvolvimento de vacinas contra outras infecções, como o vírus HIV, o da dengue e o vírus respiratório sincicial (VRS), principal agente infeccioso da população infantil, causador da bronquite e outras doenças.

A hepatite C é uma inflamação do fígado que pode provocar insuficiência hepática ou câncer de fígado e é transmitida quase sempre por exposição a sangue contaminado, que pode acontecer em casos de transfusões de sangue ou pelo uso de seringas infectadas.

Segundo o CNRS, a doença é um grande problema de saúde pública, uma vez que cerca de 200 milhões de pessoas estão infectadas no mundo e em algumas regiões a taxa de infecção atinge de 10% a 30% da população.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que se não houver uma intervenção rápida para conter sua propagação, a mortalidade causada pela hepatite C poderia superar à provocada pelo HIV, já que os tratamentos existentes são muito caros e pouco acessíveis para os países do sul. 

AO SOLIDÁRIO JOÃO, COM SAUDADE

João Gonçalves ingressou no GIV em 1996. Como secretário administrativo, destacou-se por sua dedicação, gentileza e habilidade.

Numa posição na qual devia tratar com pessoas de diferentes características, conseguia se entender com elas, muitas vezes a custa de mais trabalho para ele.

A eficiência com que desempenhou sua função tornou-o indispensável. Sua colaboração estendeu-se a quase todas as atividades do GIV: participou de eventos, colaborou com publicações como este Boletim Vacinas, executou tarefas internas na preparação de reuniões e do jantar servido às noites.



Todas tiveram sua contribuição, com a afabilidade e dedicação que lhe eram características.

Pessoalmente, seguiu seu tratamento à risca, sendo muito disciplinado e aderente. Contudo, somente nos últimos exames obteve carga viral indetectável e CD4 superior a 200. Há pouco mais de um ano, com o início da diálise noturna e cotidiana, sua disciplina foi colocada à prova mais uma vez. Dificilmente reclamava; algumas vezes só se permitia aparentar cansaço, sendo em geral reservado sobre estes temas.

João partiu em 28 de fevereiro. Sua solidariedade silenciosa deixa saudade.

Grupo de Incentivo à Vida

**MARGARET MCGLYNN
É A NOVA PRESIDENTE
E EXECUTIVA
PRINCIPAL DA IAVI
SETH BERKLEY,
PRESIDENTE
ANTERIOR, IRÁ
TRABALHAR NA GAVI**

Nova York, 7 de julho de 2011



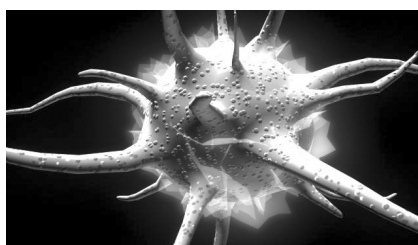
A IAVI (Iniciativa Internacional por uma Vacina para a AIDS) anunciou a designação de Margaret (Margie) McGlynn como Presidente e Executiva Principal (CEO). McGlynn, que é membro do Conselho de Diretores da IAVI desde julho de 2010, substituiu o presidente anterior e fundador da IAVI, Seth Berkley, que trabalhará na GAVI (Iniciativa Global pelo Acesso a Vacinas) com o Conselho de Diretores para fornecer uma perspectiva de liderança na direção da IAVI. Também dirigirá a Equipe de Administração na supervisão das operações globais, parcerias e programas da IAVI enquanto assegura sua estabilidade financeira. Como líder da IAVI, McGlynn será responsável pela instalação de um ambiente que promova a inovação e a flexibilidade e encoraje a colaboração com parceiros, enquanto mantém um forte compromisso para engajar pesquisadores, governos e comunidades nos países mais castigados pela pandemia. Como presidente e CEO, McGlynn servirá como membro ex-officio do Conselho de Diretores da IAVI.

A equipe do Boletim Vacinas deseja muito sucesso e sorte a Seth Berkley e a Margaret McGlynn nas suas novas responsabilidades. A IAVI tem sido uma ótima parceira nas questões de vacinas anti-HIV no Brasil. **⌘**

**VACINA TERAPÊUTICA
PARA O HIV-1
BASEADA EM CÉLULAS
DENDRÍTICAS**

Felipe Garcia ET al
**A partir do artigo publicado
no Journal of Infectious Diseases,**

(15 de fevereiro de 2011, 2011:203; pgs. 473-478)



Realizamos um estudo controlado, duplo cego de vacinação de pessoas com HIV-1 não tratadas, com três doses de células dendríticas autólogas. As vacinações terapêuticas foram factíveis, seguras e bem toleradas. Na semana 24 depois da primeira vacinação foi observada uma modesta redução da carga viral nas pessoas que receberam a vacina, em comparação com os voluntários do grupo controle ($p=0,03$).

Observação: este resultado contrapõe-se ao da vacina terapêutica realizado em Recife em 2004. **⌘**

**ENSAIO DE VACINA
TERAPÊUTICA NO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DE SÃO PAULO**

Está sendo desenvolvido um estudo de Fase II no HC, para vacina terapêutica.

A previsão é vacinar 25 indivíduos cronicamente infectados pelo HIV, sem uso de medicação antirretroviral.

A vacina é preparada a partir das células dendríticas do próprio paciente e do vírus autólogo inativado. O desenho prevê a aplicação de três doses via subcutânea com intervalos de 15 dias e os indivíduos serão acompanhados por um ano. **⌘**

**MUDANÇA NA ÁREA DE
EDUCAÇÃO COMUNITÁRIA
NA UNIDADE DE VACINAS
DO CRT-AIDS EM SÃO
PAULO**

Gabriela Calazans não é mais a Coordenadora de Educação Comunitária da Unidade de Vacinas. Desde sua entrada nesta área, a Unidade desenvolveu com o GIV uma parceria de sucesso.

Por exemplo, na divulgação e crítica das Diretrizes de Boas Práticas de Participação Comunitária, elaboradas pelo UNAIDS e AVAC. Também, na organização de Seminários sobre Vacinas e outras formas de prevenção.

O novo Coordenador de Educação Comunitária é o Ricardo Gambôa.

Desejamos sucesso a ambos na nova etapa profissional. Esperamos que Gabriela continue contribuindo na área de vacinas! **⌘**

**MUDANÇAS NOS
COMITÊS DE PESQUISA
E DE VACINAS DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Os dois Comitês foram dissolvidos, junto com outros. Segundo carta encaminhada pelo Dr. Jarbas Barbosa, Secretário de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, os novos Comitês seguirão uma nova regulamentação, por exemplo na área de conflito de interesses.

Ao mesmo tempo o Dr. Dirceu Greco informou que o próximo encarregado da Unidade de Pesquisa e Vacinas do DDST-AIDS e HV será o Prof. Euclides Ayres de Castilho. Ele foi o primeiro Coordenador do Comitê de Vacinas em 1992, quando era Coordenador Adjunto da Dra. Lair Guerra de Macedo. Ele é professor da Faculdade de Medicina da USP, além de ser um epidemiologista de grande prestígio. **⌘**

CIENTISTAS DESENVOLVEM VACINA ANTI-AIDS QUE REDUZ CARGA VIRAL

Nenhuma vacina terapêutica conseguiu até agora os níveis de resposta alcançados neste estudo”, mas por serem insuficientes, as pesquisas continuam. O objetivo é encontrar uma vacina que permita “minimizar a necessidade de tratamento antirretroviral”, já que seu “consumo diário é incômodo”

Uma vacina terapêutica contra o vírus da AIDS, desenvolvida por cientistas do Hospital Clínic de Barcelona permitiu pela primeira vez uma redução significativa da carga viral do HIV no organismo, embora o resultado ainda seja insuficiente.

Cientistas do HIVACAT, programa público-privado catalão que desenvolve vacinas terapêuticas e preventivas contra o HIV, apresentaram em fevereiro os resultados de uma “terapia celular” que provocou “na maioria dos pacientes, uma queda significativa na carga viral”, explicou o Clínic em um comunicado.

“Esta redução foi muito importante para alguns deles, mas em nenhum caso se conseguiu que o vírus ficasse indetectável”, razão pela qual “a queda na carga viral continua sendo insuficiente”. No entanto, “trata-se de uma melhora muito importante em relação a iniciativas anteriores, que conseguiram, com uma vacina muito similar, uma resposta modesta em 30% dos pacientes tratados”, explicaram.

“Nenhuma vacina terapêutica conseguiu até agora os níveis de resposta alcançados neste estudo”, mas por serem insuficientes, as pesquisas continuam. O objetivo é encontrar uma vacina que “permita minimizar a necessidade de tratamento antirretroviral”, já que ele é “crônico” e “seu consumo diário é incômodo” e caro, alegaram os pesquisadores.

Por isso, atualmente estudam “se a administração conjunta da vacina e o tratamento antirretroviral permite melhorar os resultados”, informaram. A vacina apresentada permitirá ao paciente deixar de tomar o medicamento antirretroviral durante um ano, enquanto a anterior tinha validade de três meses.

Cerca de 33,3 milhões de pessoas viviam com o vírus HIV em 2009 e 1,8 milhão de pessoas morreram por causas relacionadas ao HIV no mesmo ano, segundo números da ONU, em baixa com relação ao ano anterior. Atualmente não existe nem vacina preventiva, nem para cura da AIDS. [🔗](#)

Fonte: AFP/Terra

ESPECIALISTAS DIZEM QUE ESTUDO ESPANHOL SOBRE VACINA ANTI-AIDS PODE SER REVOLUCIONÁRIO, MAS PRECISA SER DIVULGADO COM MAIS DETALHES

Mesmo assim, entrevistados falaram sobre os benefícios que essa vacina pode trazer

Na opinião de Artur Kalichman, responsável pela Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV do Centro de Referência e Treinamento em DST-AIDS de São Paulo e coordenador-adjunto do Programa Estadual de DST/AIDS, o estudo pode representar um avanço, mas não o resultado ideal. “Espera-se que uma vacina terapêutica substitua os remédios, e esse não parece ser o caso”, disse.

Porém, Artur declarou que se a vacina pudesse substituir, mesmo que temporariamente, os antirretrovirais, haveria melhora na adesão ao tratamento. “Com a alternância, por exemplo, de vacina e remédios, é pro-

vável que os doentes de AIDS tenham menos efeitos colaterais e se tornem menos dependentes dos serviços de saúde”, completou.

Já o médico e pesquisador da USP Esper Kallás ressaltou que a vacina poderia contribuir com o tratamento de pessoas que possuem resistência a antirretrovirais ou mesmo adiar o início do uso de remédios.

“Esse estudo pode ser revolucionário, mas tenho receio de pesquisas divulgadas somente para a imprensa. O ideal é ter acesso a informações por meios científicos. Às vezes o pesquisador busca causar um grande impacto na mídia”, ponderou Kallás. [🔗](#)

Fonte: Fábio Serrato / Agência AIDS

NOVA VACINA NÃO PROTEGEU MACACOS CONTRA INFECÇÃO, MAS PODE TÊ-LOS CURADO

Gus Cairns • Aidsmap, 19 de maio de 2011

Uma nova vacina usando o vírus comum do citomegalovírus (CMV) como vetor ou recipiente de proteínas do vírus da imunodeficiência símia (SIV) foi utilizada em um grupo de 24 macacos rhesus. Nenhum foi protegido da infecção pelo SIV. Mas em 13 dos macacos vacinados, produziu infecções caracterizadas por uma carga viral indetectável.

Esta profunda supressão viral levou a um aparente declínio no número de células infectadas pelo SIV durante um período de dois anos após a infecção até o ponto das células infectadas pelo SIV ficarem indetectáveis em 72% dos macacos com viremia controlada. Apesar disso, não houve declínio aparente da resposta imunitária ao SIV nos linfócitos de memória CD4 e CD8 ao longo deste tempo em doze dos 13 macacos.

Os pesquisadores comentaram que a vacina parece ter produzido “um nível sem precedentes de controle do SIV” e até mesmo a possibilidade de “eliminação progressiva da infecção pelo SIV ao longo do tempo”.

A questão agora é como fazer uma vacina análoga segura para uso em seres humanos.

A VACINA

A vacina testou componentes do SIV colocados dentro de um outro vírus que estabelece uma infecção não patogênica, isto é, que não causa doença. Neste caso, eles usaram o CMV, que é

uma infecção onipresente em macacos rhesus e está presente em cerca de 50% dos seres humanos. A vacina, portanto, não agiu como uma nova infecção viral, mas como uma “superinfecção” de uma nova variedade de CMV.

A vacina CMV não funcionou porque não protegeu animais contra a infecção e, na verdade, cada um dos animais desafiados foi infectado, sem diferença estatisticamente significativa no número de desafios necessários para estabelecer a infecção

Nesta experiência, 24 macacos rhesus receberam a nova vacina baseada no vetor CMV, que continha as proteínas virais **gag**, **nef**, **rev**, **env**, **tat** e partes da proteína da polimerase (POL). Doze destes animais receberam duas doses da vacina contra o CMV. Os outros 12 receberam uma dose da vacina CMV e uma dose de uma vacina de vetores de adenovírus mais convencional contendo proteínas **gag**, **pol**, **env** e **nef** do SIV.

Os 24 animais vacinados com a vacina baseada em CMV foram comparados com nove animais que receberam somente a vacina de vetores de adenovírus. Todos os animais vacinados foram desafiados, 13,5 meses após a primeira vacinação, pela introdução retal de uma variante do SIV altamente patogênica.

O curso da infecção foi comparado com 28 controles não vacinados, mas desafiados com SIV. Destes, 11 foram

desafiados com SIV ao mesmo tempo que os animais vacinados, enquanto os outros 16 tinham sido desafiados anteriormente.

OS RESULTADOS

A vacina CMV não funcionou porque não protegeu animais contra a infecção e, na verdade cada um dos animais desafiados foi infectado, sem diferença estatisticamente significativa no número de desafios necessários para estabelecer a infecção. Curiosamente, um dos animais do grupo controle apresentou infecção tardia, mantendo carga viral indetectável apesar do teste positivo para anticorpos do SIV durante os primeiros 105 dias. Após esse tempo, o vírus SIV apareceu de repente no sangue, e logo se estabilizando em níveis normais. O curso subsequente da infecção foi semelhante ao de outros controles.

No entanto, em pouco mais de metade (13) dos animais vacinados com a vacina baseada em CMV, a infecção subsequente lembrava a observada em “controladores de elite”. Ou seja, após um pico inicial de vírus no sangue, rapidamente alcançaram um controle quase total sobre os seus vírus, mantendo cargas virais abaixo de 30 cópias/ml, com ocasionais “blips” (alta temporária da carga viral durante o tratamento), geralmente para mais de 1.000 cópias/ml. A frequência de

blips diminuiu após 30 semanas pós-infecção de 1,5 blips por período de dez semanas para 0,1 por dez semanas, e depois ficou naquela frequência para o restante dos 700 dias de período de acompanhamento.

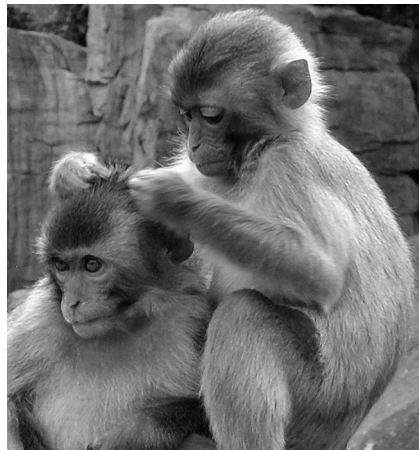
As respostas imunitárias das células-T CD8 contra as proteínas **gag** e **pol** do SIV permaneceram fortes durante todo o período de acompanhamento dos animais vacinados com a vacina baseada em CMV. Em contraste, as respostas a uma proteína do SIV que não foi incluída na vacina, a proteína **vif**, começaram no mesmo patamar, diminuindo para 10% do seu nível inicial depois dos 700 dias de acompanhamento.

Em seguida, os investigadores colocaram a hipótese de que esta resposta à vif - que deve ser causada pela resposta natural dos macacos ao SIV - pode cair ao longo do tempo porque o número de células infectadas pelo SIV estava em declínio. Foi confirmado que após sacrificar quatro animais vacinados, os pesquisadores tentaram encontrar DNA viral em células extraídas do intestino, gânglios linfáticos e outros tecidos e não encontraram nada em 72% dos animais. Uma observação empolgante foi que os níveis observados de DNA associados a células foram quase indistinguíveis da proporção de resultados “falsos positivos” do DNA observados em um animal infectado. E foi ainda muito menor - da ordem de uma cópia de DNA por 100 milhões de células - do que os níveis observados em dois animais que haviam alcançado controle viral de longo prazo em dois experimentos de vacinação anterior (cerca de uma cópia de DNA por meio milhão de células).

Nos nove animais que receberam a vacina mais convencional baseada em adenovírus, nenhum chegou à carga viral indetectável, mas eles apresentaram inicialmente uma carga viral mais baixa que os animais controle. No entanto, a carga viral deles finalmente voltou aos níveis normais.

POSSÍVEL SIGNIFICADO

O que é diferente sobre a vacina baseada em CMV? Vacinas utilizando vetores virais e “falsos vírus” são agora muito comuns. No entanto, vacinas anteriores baseadas em vetores como o adenovírus produziram resultados inconsistentes em animais. Em humanos o estudo STEP, único grande ensaio de eficácia utilizando apenas uma vacina de vetor viral, pode ter aumentado a vulnerabilidade de algumas pessoas com o HIV. O ensaio RV144 utilizou com sucesso um outro vetor viral, mas a eficácia (muito fraca) da vacina, parece ser gerada por uma resposta de anticorpos para o outro componente da vacina, não para o vetor viral.



Cornel Stock Photo

Por outro lado, a vacina baseada em CMV estimulou a imunidade num grupo diferente de células-T. Anteriormente, as vacinas baseadas em vetores virais estimularam a imunidade nas células T de memória central, que habitam principalmente em locais como os gânglios linfáticos. Porém, esta vacina estimulou principalmente a imunidade entre as células T de memória efetoras que patrulham as membranas mucosas. Os investigadores supõem que a vacina seja capaz de interromper o processo de infecção numa fase precoce, antes que o SIV tenha viajado para os gânglios linfáticos e estabelecido uma infecção totalmente produtiva.

Os pesquisadores enfatizaram, entretanto, que há muitas coisas que eles ainda não entendem sobre a resposta imunológica à vacina baseada em CMV, entre elas, por que ela produziu uma resposta tão poderosa e, sobretudo, o que distinguiu os 13 macacos que responderam dos 11 que não responderam.

Pesquisadores de vacinas congratularam-se com o estudo, mas expressaram que poderia ser difícil fabricar uma versão segura da vacina para uso em estudos em seres humanos, uma vez que o CMV pode causar um número significativo de doenças, especialmente em pessoas com AIDS e imunidade comprometida.

O professor Andrew MacMichael, da Universidade de Oxford, disse à BBC que “o CMV não é totalmente benigno: ele causa uma série de doenças. Se você está dando às pessoas algo do qual você não vai ser capaz de se livrar em caso de problemas, então constitui um risco muito difícil de gerir”.

Louis Picker, investigador principal da vacina do Instituto de Vacinas e Terapia Gênica, de Oregon (EUA), disse em resposta que 99% das pessoas na África subsaariana já estão infectadas com CMV.

Ele disse: “Nós sabemos muito sobre ele, que é essencialmente não-patogênico, exceto em populações vulneráveis, como mulheres grávidas.” Ele acrescentou que sua equipe está tentando produzir agora uma vacina com a mesma atividade imunológica mas baseada numa versão enfraquecida do CMV, que não possa causar infecção prejudicial. [R](#)

Referência

Hansen SG et al. Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine. *Nature*, early online publication, doi:10.1038/nature10003. Maio 2011.

ORIENTAÇÕES PROVISÓRIAS: PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO PARA A PREVENÇÃO DA INFEÇÃO PELO HIV EM HOMENS QUE FAZEM SEXO COM HOMENS

Por D.K. Smith, M.D., R.M. Grant, M.D., P.J. Weidle, Pharm.D., A. Lansky, Ph.D., J. Mermin, M.D., K.A. Fenton, M.D., Ph.D.
Centro de Controle de Doenças dos EUA • 28 de janeiro de 2011

Estima-se em 56.000 casos as infecções anuais pelo HIV nos EUA. Destas, os homens que fazem sexo com homens (HSH) têm 53%, e dados de vigilância sugerem que o número anual de novas infecções pelo HIV em HSH tem aumentado desde a metade da década de 1990. As estratégias para reduzir a aquisição da infecção pelo HIV por HSH incluem: 1) expansão da testagem para o HIV de modo que as pessoas infectadas possam ser tratadas e seu risco de transmissão do HIV diminuído; 2) intervenções comportamentais individuais, em pequenos grupos e no nível comunitário para redução de comportamentos de risco; 3) promoção do uso de preservativos; 4) detecção e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis; e 5) aconselhamento para saúde mental e abuso de substâncias quando necessário. Em 23 de novembro de 2010, pesquisadores do estudo IPrEX anunciaram resultados de um ensaio clínico multinacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de Fase III de uso diário oral da combinação de dois antirretrovirais (tenofovir disoproxil fumarato [TDF] e emtricitabina [FTC]) para prevenir a aquisição da infecção pelo HIV entre HSH não infectados mas expostos (ver Boletim Vacinas nº 24). Este informe fornece orientações provisórias para profissionais de saúde baseadas nos resultados informados

deste ensaio, que indicou que o TDF mais FTC tomado oralmente uma vez por dia como profilaxia pré-exposição (PrEP) é seguro e parcialmente eficaz na redução da aquisição do HIV entre HSH quando fornecida com monitoramento regular do status sorológico para o HIV e aconselhamento para redução de riscos e adesão para a medicação de PrEP.

O estudo iPrEx foi realizado no Peru, Equador, Brasil, Tailândia, África do Sul e EUA. Os participantes elegíveis foram homens adultos sem HIV e transexuais de homem para mulher adultos, com idade superior a 18 anos que informaram sexo com homens e informaram comportamento sexual de alto risco durante os seis meses precedentes, e não tinham contra-indicação para tomar a formulação combinada de 300 mg TDF e 200 mg FTC (TDF/FTC).*

O TDF mais FTC tomado oralmente uma vez por dia como profilaxia pré-exposição (PrEP) é seguro e parcialmente eficaz na redução da aquisição do HIV entre HSH quando fornecida com monitoramento regular do status sorológico para o HIV

Os participantes recrutados foram randomizados para receber doses diárias de TDF/FTC ou uma pílula de placebo. Os participantes voltavam a cada quatro semanas para uma entrevista, testagem do HIV, aconselhamento para redução de

risco e adesão à medicação para PrEP, contagem de pílulas, e dispensação de pílulas e preservativos. A cada três meses, os participantes receberam exame físico com coleta de amostras de sangue e urina e avaliação da função renal e hepática, e foram testados para infecções de transmissão sexual e tratados quando necessário. Testes rápidos para HIV com resultado positivo foram confirmados por Western blot. A coorte foi acompanhada em média por 1,2 anos com no máximo 2,8 anos. Os participantes foram testados para infecção pela Hepatite B no recrutamento e para os suscetíveis à infecção foi oferecida a vacinação; 94% aceitaram.

A coorte foi acompanhada em média por 1,2 anos com no máximo 2,8 anos. Os participantes foram testados para infecção pela Hepatite B no recrutamento; para os suscetíveis à infecção foi oferecida a vacinação; 94% aceitaram.

Baseados em análises de dados das visitas até o dia 1 de maio de 2010 para 2.499 participantes recrutados (incluindo 29 pessoas transexuais homem-para-mulher) na análise “intenção de tratamento” modificada (excluindo dez participantes que eram infectados pelo HIV no recrutamento e 48 que não tiveram testagem para HIV depois do recrutamento), 36 dos 1.224 partici-

pantes no grupo de PrEP e 64 de 1.217 participantes no grupo de placebo que foram acompanhados para a aquisição da infecção pelo HIV. O recrutamento no grupo de PrEP esteve associado com uma redução de 44% na aquisição do HIV (intervalo de confiança de 95%: [IC] = 15%-63%). A redução foi maior na análise de “observados”; os participantes nas visitas com adesão superior a 50% por informe pessoal e contagem de pílulas tiveram uma redução de 50% na aquisição do HIV (IC = 18% – 70%). A redução de risco para o HIV foi de 21% entre os participantes nas visitas com menos de 90% de adesão (IC = -31% – 52%) e de 73% nas visitas com adesão superior a 90% (IC = 41% – 88%). Entre aqueles atribuídos aleatoriamente ao braço de TDF/FTC, a testagem de níveis de medicamento foi realizada em todos os que se infectaram pelo HIV no ensaio para HIV e pareados com um subconjunto de participantes que permaneceu não infectado. **Foi determinada uma redução de 92% no risco de infecção para a aquisição do HIV (IC = 40% – 99%)** nos participantes com níveis detectáveis de TDF/FTC versus aqueles sem níveis detectáveis de medicamento.

A combinação de TDF/FTC foi geralmente bem tolerada, apesar de que a náusea foi mais comum no primeiro mês entre os que tomavam medicamento do que entre os que tomavam placebo (9% versus 5%). Não houve diferenças observadas em anormalidades laboratoriais severas (grau 3) ou ameaçadoras da vida (grau 4) entre os grupos ativo e placebo, e não foi encontrado vírus resistente a este medicamento nos 100 participantes infectados depois do recrutamento. Entre 10 participantes que eram soronegativos no recrutamento, depois confirmados que foram infectados antes do recrutamento,

ocorreram dois casos de resistência ao FTC no braço ativo, e um ocorreu no grupo de placebo. Os participantes nos dois grupos informaram números menores no total de parceiros sexuais com os quais tiveram intercurso anal receptivo e percentagens maiores de uso de preservativos do que informado no início do ensaio.

Reportado por: D.K. Smith, M.D., R.M. Grant, M.D., P.J. Weidle, Pharm.D., A. Lansky, Ph.D., J. Mermin, M.D., K.A. Fenton, M.D., Ph.D., National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, CDC.

Nota Editorial do CDC

Este ensaio clínico demonstrou a segurança e eficácia da dose oral de TDF/FTC, aliado a um conjunto de intervenções comportamentais, na redução da aquisição sexual do HIV numa população multinacional de HSH expostos ao HIV através de sexo de alto risco. Um estudo recente da segurança da PrEP com TDF entre 400 HSH nos EUA também revelou poucas preocupações com segurança. Como componente de um pacote integral para prevenção do HIV, a PrEP mostrou um benefício adicional significativo, apesar de que a efetividade foi altamente dependente da adesão ao medicamento.

Os dados deste informe estão sujeitos a pelo menos cinco limitações. Primeiro, **o ensaio não foi suficientemente grande para avaliar a eficácia em cada um dos centros**, e a maioria dos participantes eram da América do Sul. Somente 10% eram dos EUA, tornando impossível determinar os efeitos sobre a incidência específica nos centros dos EUA. Segundo, **a avaliação da adesão por nível de medicamento não foi realizada para todos os participantes do ensaio** e foi realizada para os que se


infectaram durante o ensaio na primeira visita clínica na qual foi diagnosticada a infecção. Terceiro, **o estudo não fornece informação sobre efeitos de longo prazo do TDF/FTC na saúde das pessoas que permaneceram sem infecção** ou que se infectaram usando a PrEP. Quarto, **os resultados dos testes de nível de medicamento mostraram que as medidas de adesão durante o ensaio poderiam sobrestimar os níveis reais da adesão**. Muitos daqueles com altos níveis de adesão ao esquema diário por informe pessoal, contagem de pílulas e frascos dispensados tiveram níveis baixos ou zero de medicamento medido no seu sangue. Finalmente, **o comportamento sexual de risco e a adesão aos medicamentos da PrEP entre os HSH que tomarem TDF/FTC para PrEP fora do contexto do ensaio e com consciência dos resultados do ensaio, podem ser diferentes do que foi observado** para os homens no ensaio iPrEx.

Baseados nos resultados deste estudo, o CDC e outras agências de Serviços de Saúde Pública dos EUA (PHS) começaram a desenvolver diretrizes de Saúde Pública para o uso da PrEP para HSH em alto risco de aquisição do HIV nos EUA como parte de um conjunto maior de serviços de prevenção para o HIV. A finalização das diretrizes e a obtenção de comentários dos especialistas e do público pode levar vários meses antes que possam ser publicadas. Existem preocupações de que sem orientações imediatas, várias práticas relacionadas à PrEP não seguras e potencialmente menos efetivas poderiam ser desenvolvidas entre provedores de assistência e saúde e HSH, começando a usar a PrEP nas próximas semanas e meses. Estas preocupações incluem: 1) uso de outros antirretrovirais diferentes

daqueles que comprovaram segurança para as pessoas não infectadas (por exemplo, mais de dois medicamentos ou inibidores da protease); 2) uso de esquemas de dosagem de eficácia não comprovada (por exemplo, dosagem “intermitente” antes e/ou depois do relacionamento sexual); 3) não testagem para a infecção aguda antes do início da PrEP ou intervalos longos sem retestagem para a infecção pelo HIV; e 4) fornecimento de receitas sem outro apoio para a prevenção do HIV (por exemplo, acesso a preservativos e aconselhamento para redução de riscos). O CDC está fornecendo orientações provisórias de Saúde Pública até a disponibilidade de diretrizes de mais detalhadas pelos PHS, para auxílio da prática clínica.

Até a determinação da segurança e eficácia da PrEP em ensaios atualmente em curso em populações em alto risco para a aquisição do HIV por outras rotas de transmissão, a PrEP deve ser considerada somente para HSH. Os resultados do ensaio iPrEX fornecem evidência forte de que o apoio para a adesão ao esquema de medicamentos prescrito deve ser um componente rotineiro de qualquer programa de PrEP. Para minimizar o risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos, a PrEP não deve ser iniciada em pessoas com sinais ou sintomas de infecção viral aguda a menos que o status de não infectado seja confirmado pelo exame de carga viral ou a repetição de um teste de anticorpos depois da resolução da síndrome viral.

Ao avaliar os HSH para a prescrição de medicamentos para PrEP, é importante estabelecer se outras medidas eficazes de redução de risco (por exemplo, uso de preservativos) não estão sendo usadas consistentemente e confirmar que o risco para o HIV é alto (por exemplo, mudança frequente de parceiro ou parceiros concorrentes num contexto geográfico com alta prevalência para HIV) porque estes pacientes podem se beneficiar mais do acréscimo da PrEP a seu esquema de prevenção para o HIV. Os fornecedores de assistência à saúde e os pacientes devem conscientizar-se que **o TDF/FTC não está registrado para o uso na prevenção da infecção pelo HIV e que sua segurança de longo prazo em pessoas não infectadas não é conhecida ainda.** Os fornecedores de assistência à saúde devem informar quaisquer eventos adversos sérios resultantes da prescrição de TDF/FTC para PrEP à Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA dos EUA). Adicionalmente, como o medicamento é caro, é crítico assegurar que os pacientes entendam as implicações financeiras do início da PrEP.

A PrEP tem o potencial de contribuir para a prevenção efetiva e segura do HIV entre HSH se 1) ela tiver por alvo os HSH em alto risco para a aquisição do HIV; 2) ela for oferecida como parte de um pacote integral de serviços de prevenção, incluindo aconselhamento de redução de risco e de adesão aos medicamentos para PrEP, acesso a preservativos e diagnóstico e tratamento de infecções de transmissão sexual; e 3) ela for acompanhada do monitoramento do status sorológico para o HIV, efeitos colaterais, adesão e comportamentos de risco em intervalos regulares. 

* Estas Recomendações não refletem o uso atual do TDF/FTC aprovado pelo registro na Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA).

O QUE É CONHECIDO SOBRE ESTE TEMA NA ATUALIDADE?

As infecções entre HSH nos EUA estão em crescimento apesar do conhecimento sobre o HIV/AIDS e o efeito protetor do uso consistente de preservativos. Um estudo internacional recente indicou que a infecção pelo HIV entre HSH pode ser reduzida pelo uso diário da profilaxia pré-exposição (PrEP) com uma combinação bem tolerada de medicamentos anitretrovirais específicos.

O que acrescenta este informe?

Este informe fornece orientações provisórias para fornecedores de assistência à saúde nos EUA baseadas nos resultados do único ensaio clínico grande que testou a eficácia e a segurança da PrEP para redução da aquisição do HIV por HSH.

Quais são as implicações para a prática de saúde pública?

Para os HSH cujos comportamentos os colocam em alto risco para a infecção pelo HIV e que não usam consistentemente outros métodos efetivos de prevenção, a PrEP pode reduzir o risco de infecção pelo HIV. Até a publicação de diretrizes pelos serviços públicos de Saúde dos EUA, o CDC está fornecendo estas orientações provisórias para ajudar na prática clínica.

Orientações Provisórias do CDC para fornecedores de assistência à saúde que escolhem o fornecimento de Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) para a Prevenção da infecção pelo HIV em HSH adultos e que estão em alto risco de aquisição sexual do HIV antes de iniciar a PrEP

FAMILY HEALTH INTERNATIONAL (FHI) SUSPENDE ESTUDO DE PREP EM MULHERES

18 de abril de 2011 • Traduzido por J Beloqui a partir do comunicado de FHI e do artigo de AIDSmap

Na sequência da revisão intermédia de dados do estudo FEM-PrEP, o Comitê Independente de Monitoramento de Dados (DSMB, na sigla em inglês) sugeriu à FHI o encerramento precoce do ensaio. O DSMB informou que era muito improvável que o estudo FEM-PrEP pudesse demonstrar a eficácia de Truvada (combinação dos antirretrovirais emtricitabina (FTC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) na prevenção da infecção pelo HIV na população em estudo, mesmo se continuasse até a data de conclusão prevista inicialmente. FHI posteriormente concordou e decidiu, portanto, iniciar um encerramento ordenado do estudo nos próximos meses. As análises finais ainda não foram realizadas. Neste momento, não se pode determinar se o Truvada funciona ou não para prevenir a infecção pelo HIV em mulheres.

A decisão de interromper o recrutamento neste momento indica que o DSMB, que analisa o processo, chegou à conclusão de que mesmo se mais 2.000 mulheres fossem recrutadas e acompanhadas por 52 semanas, seria improvável que qualquer efeito de proteção do Truvada que pudesse surgir neste grupo fosse suficiente para demonstrar um benefício estatisticamente significativo em geral.

Profilaxia Pré-Exposição é o uso diário de medicamentos antirretrovirais por pessoas sem HIV para prevenir a infecção pelo HIV. Vários estudos em animais e um grande ensaio em homens

que fazem sexo com homens (iPrEX) mostraram que o Truvada pode reduzir o risco de infecção.

O ensaio clínico FEM-PrEP foi implementado pela FHI em parceria com centros de pesquisa na África. Ele foi projetado para analisar se mulheres HIV-negativas em alto risco de exposição ao HIV podem usar com segurança uma dose diária de Truvada para evitar a infecção. Este estudo foi financiado pela Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (USAID), com recursos iniciais da Fundação Bill & Melinda Gates.

O resultado do FEM-PrEP é surpreendente e decepcionante, dado que um número de estudos anteriores sugeria a promessa de eficácia da profilaxia pré-exposição (PrEP) utilizando antirretrovirais. Mais recentemente, o estudo iPrEX mostrou que o uso do Truvada pode prevenir a infecção entre homens que fazem sexo com homens em risco para o HIV.

O resultado do FEM-PrEP é surpreendente e decepcionante, dado que um número de estudos anteriores sugeria a promessa de eficácia da profilaxia pré-exposição (PrEP) utilizando antirretrovirais

Há uma série de possíveis razões para os resultados do estudo, incluindo a baixa adesão ao regime de estudo, uma verdadeira falta de efeito do produto entre as mulheres (versus o observado entre as mulheres que têm sexo com homens),

ou outros fatores ainda a determinar. FHI realizará novas análises e compartilhará dados adicionais nos próximos meses. O DSMB elogiou a equipe do ensaio pela realização de um estudo com alto padrão, acompanhamento cuidadoso e bom para as boas práticas clínicas e as normas éticas.

DADOS PRELIMINARES DISPONÍVEIS:

Apenas os dados preliminares FEM-PrEP estão disponíveis neste momento:

- * Em 18 de fevereiro de 2011, o estudo tinha testado 3.752 mulheres e recrutado 1.951: 739 em Bondo, no Quênia; 764 em Pretória, África do Sul, 432 em Bloemfontein, África do Sul e 16 em Arusha, na Tanzânia. A razão mais comum para as mulheres não serem recrutadas foi a infecção pré-existente pelo HIV. A prevalência de HIV em geral foi de 21% nas mulheres testadas para recrutamento.
- * O acompanhamento de cada participante devia ser de 52 semanas e o ensaio foi desenhado para recrutar 3.900 mulheres.
- * Dados preliminares indicam que cerca de 90% das participantes foram retidas no estudo.
- * A adesão ao produto do estudo foi de aproximadamente 95% quando o produto de estudo estava disponível para uso.
- * As mulheres relataram uma média de 3,7 relações sexuais vaginais durante os sete dias anteriores ao recrutamento, consistente com uma média de 3,6 atos relatados durante o seguimento.

- ★ Em 18 de fevereiro de 2011, a taxa aproximada de novas infecções pelo HIV entre as participantes do estudo foi de 5% ao ano. Houve um total de 56 novas infecções pelo HIV, com igual número de infecções nas participantes que recebiam o Truvada e aquelas que recebiam placebo.
- ★ As mulheres que participaram no FEM-PrEP utilizavam um método contraceptivo eficaz no momento do recrutamento: 66% usavam anticoncepcionais injetáveis e 30% usavam anticoncepcionais orais. A taxa de gravidez foi de 9%; as maiores taxas de gravidez foram entre mulheres que usam contraceptivos orais.
- ★ A utilização de Truvada em FEM-PrEP esteve associada a alguns efeitos secundários conhecidos, que não foram graves.

ADESÃO

É claro que a adesão poderia explicar a aparente falta de efeito no presente estudo. A adesão geral relatada foi de 95%, mas nesta fase FHI é incapaz de comunicar qualquer diferença na adesão entre os braços do estudo, diferenças na adesão ao longo do tempo ou diferenças na adesão de acordo com a medida de adesão utilizada.

O estudo de PrEP FEM utilizou relatos regulares de adesão de cada participante para identificar eventuais problemas. Também mediram os níveis de antirretrovirais no sangue da participante para verificar a correlação entre a adesão auto-relatada, contagem de comprimidos e consumo real dos medicamentos.

GRAVIDEZ FOI MAIOR ENTRE AS QUE RECEBIAM TRUVADA

A equipe do estudo determinou que as taxas de gravidez fossem baixas para não expor o feto à ação do tenofovir, desconhecida entre eles. Por isto, solicitou-se que as mulheres usassem um anticoncepcional durante o estudo,

fornecido gratuitamente. A cada quatro semanas as participantes realizavam testes para gravidez. As drogas em estudo eram suspensas assim que a gravidez fosse detectada.

Porém, as taxas de gravidez observadas foram maiores entre as participantes do estudo no braço de Truvada do que entre as mulheres do grupo placebo. Este fato é inesperado e incoerente com as interações medicamentosas conhecidas envolvendo tenofovir (TDF) e hormônios anticoncepcionais, e com os conhecidos efeitos metabólicos da emtricitabina (FTC). Possíveis explicações incluem a adesão diferenciada por grupo, interações medicamentosas previamente não definidas, acaso, ou uma combinação de fatores (incluindo ainda os desconhecidos). FHI realizará novas análises destes dados.

FHI e seus parceiros expressaram especial agradecimento às mulheres cujo desejo de participar e compromisso com o estudo foram essenciais. Na medida do possível, todas as participantes foram notificadas da decisão e estão sendo convidadas para comparecer à clínica para visitas finais do estudo. As participantes que se infectaram com o HIV durante o estudo serão acompanhadas pela equipe do ensaio por mais um ano e posteriormente serão encaminhadas para atendimento médico e tratamento adequado em sua comunidade.

Mais análises serão necessárias para determinar se houve algum efeito da administração do Truvada no risco de aquisição do HIV por uma mulher durante o estudo.

Em poucos meses, quando o acompanhamento das mulheres não infectadas pelo HIV for completado, FHI realizará análises mais profundas dos dados do

estudo e das amostras de sangue colhidas durante o ensaio para examinar os fatores que contribuíram para os resultados observados. FHI também colaborará com os cientistas realizando outros estudos de PrEP para comparar resultados e entendê-los melhor.

Uma pergunta crítica, que pode ser impossível de responder dado o baixo número de mulheres recrutadas, é se houve diferenças entre as participantes da África do Sul e Quênia, o que pode explicar a aparente falta de efeito, seja em termos de comportamento sexual ou de adesão.


TESTAGEM DO USO DE TRUVADA PARA PREVENIR A INFECÇÃO PELO HIV CONTINUA

O estudo VOICE compara a eficácia de tenofovir oral e Truvada oral com um gel vaginal de tenofovir em 5.000 mulheres heterossexuais na África do Sul, Uganda e Zimbábue. Este estudo também deve informar seus resultados em 2013.

Neste mesmo Boletim há informação sobre resultados de outros ensaios de PrEP.

MAIS ANÁLISES

A FHI, organizadora do ensaio, salientou que seria prematuro concluir que a PrEP não funcionou nesta população. Acrescentou que mais análises serão necessárias para determinar se houve algum efeito da administração do Truvada no risco de aquisição do HIV por uma mulher durante o estudo.

Quando disponíveis, os resultados finais da FEM-PrEP darão uma importante contribuição para a compreensão do uso de antirretrovirais na prevenção do HIV. FHI, USAID e os parceiros de pesquisa na África reafirmaram empenho para encontrar novas tecnologias e desenvolver novas estratégias para proteger as mulheres contra o HIV. 

DOIS ESTUDOS DE PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO - PREP

Condensado de artigo de Gus Cairns (aidsmap) e do abstract da Conferência de Roma • 19 de julho de 2011

Dois estudos sobre o uso da profilaxia pré-exposição oral (PrEP) em pessoas heterossexuais mostram que a PrEP oral protege contra o HIV.

Durante a VI Conferência da IAS (IAS 2011) em Roma, foram apresentados dados adicionais a partir de dois estudos de profilaxia pré-exposição em heterossexuais. Os primeiros resultados do estudo PrEP Partners e do ensaio TDF2, foram anunciados na quarta-feira 13 de julho.

Foi quando o braço de placebo do estudo Partners foi fechado bem antes de a data de término planejada porque foi percebido que havia muitas infecções a mais neste braço do que no grupo das pessoas que tomavam antirretrovirais como PrEP.

Os novos dados sobre PrEP em homens e mulheres eram aguardados porque um outro estudo de PrEP em mulheres, FEM-PrEP (veja mais à pág. 25), foi encerrado recentemente depois de se descobrir uma eficácia zero do TDF-FTC (tenofovir mais emtricitabina). Havia sido teorizado que a PrEP oral podia não funcionar para as mulheres porque as concentrações de drogas no trato genital foram demasiado baixas.

Planejavam-se anunciar os resultados do estudo TDF2 na Conferência da IAS, mas foram lançados ao mesmo tempo em que os resultados PrEP Partners, enquanto uma sessão especial foi convocada na Conferência para incluir mais dados de ambos os estudos.

ESTUDO PARTNERS

O estudo Partners comparou tenofovir e TDF-FTC (300 mg de TDF mais 200 mg de FTC) versus placebo como PrEP em casais sorodiscordantes (uma pessoa HIV-positiva, outra negativa) no Quênia e Uganda. O ensaio TDF2 comparou TDF-FTC com placebo em homens e mulheres heterossexuais em Botsuana.



Michael C Thigpen e Jared Baeten apresentam resultados de estudos sobre PrEP em Roma.

Em resumo, o estudo Partners constatou que o tenofovir teve uma eficácia de 62% (IC 95%: 34% - 78%, $p=0.0003$) na prevenção da infecção pelo HIV e TDF-FTC teve uma eficácia de 73% (IC 95%: 49% - 85%; $p<0.0001$).

A diferença entre estas eficácias não foi estatisticamente significativa.

Houve 77 infecções: 18 no grupo de tenofovir, 13 no grupo de TDF-FTC e 47 no grupo de placebo.

A adesão foi bem alta; foram consumidas mais das 97% das doses dispensadas, e 95% dos participantes permaneceram no estudo.

EFICÁCIA EM HOMENS E MULHERES

No estudo Partners de PrEP, o parceiro HIV-negativo foi do sexo feminino em 38% dos 4.758 casais. Não houve diferença na eficácia de tenofovir ou TDF-FTC entre homens e mulheres. A eficácia do tenofovir foi de 68% em mulheres e 58% nos homens versus placebo. Já a eficácia de TDF-FTC foi de 62% em mulheres e 83% nos homens.

Nenhuma das diferenças entre homens e mulheres, ou entre tenofovir e Truvada, foi estatisticamente significativa.

ENSAIO TDF2

O estudo TDF2 foi desenvolvido em adultos heterossexuais de 18 a 39 anos de idade em Botsuana. Houve 1219 voluntários randomizados, dos quais 45,7% eram mulheres. Os voluntários usaram TDF-FTC ou placebo.

Houve 33 infecções durante o estudo (63,6% mulheres). Nove estavam no grupo que usou TDF-FTC e 24 no grupo sob placebo. Assim, o uso de TDF-FTC teve uma eficácia de 63% (IC 95%: 21,5, 83,4; $p=0,0133$) mas foi 78% eficaz (IC 95%: 41,2, 93,6; $p=0,0053$) em pacientes que tinham recebido medicamentos do estudo pelo menos um mês antes e que, portanto, tinham comprimidos disponíveis.

A análise inicial dos números não ajustados no estudo TDF2 sugeriu que podia haver alguma diferença de eficácia entre homens e mulheres. É importante notar que este estudo não foi "calibrado" para demonstrar a eficácia, o que significa que - devido à existência de menos infecções do que o esperado - até mesmo um resultado estatisticamente significativo e positivo é baseado em poucos casos para que possa ser con-

siderado como um resultado de eficácia convincente. No entanto, a constatação de 63% de eficácia contra o placebo foi estatisticamente significativa.

Neste estudo, 45,7% dos participantes eram mulheres. A eficácia de TDF-FTC nos homens foi de 80% (duas infecções por HIV em homens em TDF-FTC contra dez no placebo) e esta foi estatisticamente significativa.

A eficácia em mulheres foi de 49% (sete infecções no grupo que tomava TDF-FTC versus 14 no grupo de placebo), sem significação estatística.

No entanto, quando foram considerados apenas os participantes que retiraram suas pílulas na clínica nos últimos 30 dias, houve três infecções em mulheres em TDF-FTC versus 13 que receberam placebo. Isto corresponde a uma eficácia de 75,5%, que foi estatisticamente significativa ($p = 0,021$). Nos homens neste grupo havia uma infecção no braço em TDF-FTC versus seis que receberam placebo (82% de eficácia), que na verdade não foi estatisticamente significativa, devido ao pequeno número de infecções.

Outros dados:

ESTUDO PARTNERS

Como o estudo Partners só recentemente fechou seu braço placebo, foram anunciados uma quantidade limitada de outros dados. Aos voluntários que usaram placebo será oferecido tenofovir ou TDF-FTC. Os voluntários que já estão tomando um medicamento continuarão o estudo cego (sem saber se eles estão tomando tenofovir ou TDF-FTC) para ver se os resultados permanecem semelhantes.

O apresentador Jared Baeten, da Universidade de Washington, disse **que a adesão tinha sido excelente ao longo do estudo, com aproximadamente 97% de adesão em todos os braços, e forte correlação entre a adesão autorrelatada e a contagem de comprimidos**. Baeten especulou que a adesão pode tender a ser maior em casais, especialmente aqueles que receberam aconselhamento para adesão e risco sexual em conjunto, porque tendem a cuidar uns dos outros.

Embora no início do estudo 27% dos casais relataram relação sexual desprotegida no mês anterior, esta diminuiu ao longo do estudo para cerca de 10% no mês 30.

Um dos aspectos mais problemáticos da PrEP é a necessidade de excluir os pacientes que estão em processo de soroconversão ao HIV de tomar a PrEP

Os dados iniciais de segurança não levantaram preocupações: houve taxas semelhantes de efeitos adversos e alterações laboratoriais. Houve 17 casos de creatinina elevada (indicativo de mau funcionamento dos rins) em tenofovir e 20 de TDF-FTC contra doze em placebo - uma diferença não significativa.

Houve uma incidência ligeiramente superior de náuseas no primeiro mês em pacientes em tenofovir ou TDF-FTC (6,3 e 5,9%) versus placebo (4,5%), mas nenhuma diferença após o primeiro mês. [Nota do tradutor: isso também foi observado no ensaio iPrEX.]

ESTUDO TDF2

A adesão no estudo TDF2 foi um pouco menor. Segundo a contagem de comprimidos, foi próxima de 84%, o que torna ainda mais impressionante as medidas de eficácia relatadas. Não houve diferença na adesão relatada entre soroconvertidos e outros no grupo TDF-FTC, embora fosse um pouco maior (93%) no grupo de placebo. Não foram observadas diferenças no comportamento sexual: 14% em todos os braços relataram ter tido mais de um parceiro sexual no mês anterior e 81% relataram uso consistente do preservativo.

As náuseas tiveram uma presença estatisticamente significativa no grupo que recebeu TDF-FTC (19%) versus placebo (7%). O mesmo aconteceu com os vômitos (11,5 e 7%) e tontura (15 versus 10,5%), embora o apresentador Michael Thigpen não tenha especificado se estas foram concentradas no primeiro mês. Não houve diferença na taxa de eventos adversos graves (cerca de 9% em todos os braços).


As análises futuras incluirão eficácia entre os participantes com diferentes níveis autorrelatados de adesão, testes de níveis de medicamentos para eficácia e

adesão, mudanças na densidade mineral óssea e as tendências dos comportamentos de risco ao longo do tempo. Todos os participantes irão receber TDF-FTC se quiserem.

INFECÇÕES AGUDAS E RESISTÊNCIA

Entre os dados mais importantes apresentados estão os relativos à infecção aguda. No estudo Partners, 12 participantes que tinham resultados HIV-negativo na triagem, na realidade tinham a infecção aguda.

No ensaio TDF2, houve um caso de um participante que começou a tomar TDF-FTC ao ter a infecção aguda, e desenvolveu HIV multirresistente a medicamentos. Esta pessoa apresentou resistência ao tenofovir pela mutação K65R e resistência ao FTC pela mutação M184V. Também apresentou a mutação de amplo espectro A62V para ITRNN (inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, como o efavirenz e a nevirapina), o que sugere que o vírus contatado não era do tipo selvagem. Atualmente este indivíduo está com carga viral indetectável utilizando AZT, 3TC e lopinavir potenciado.

Um soroconversor no braço de placebo também apresentou HIV com baixos níveis de mutação K65R. Este é um lembrete de que um dos aspectos mais problemáticos da PrEP é a necessidade de excluir os pacientes que estão em processo de soroconversão ao HIV de tomar a PrEP, e também que ela não protege contra vírus resistentes aos medicamentos. 

Referências

Baeten J Profilaxia Pré-Exposição antirretroviral para prevenção do HIV-1 entre os homens heterossexuais e mulheres Africanos: o estudo de PrEP Partners. Sexta Conferência da Sociedade Internacional de AIDS sobre patogênese, tratamento e prevenção do HIV, Roma, resumo MOAX0106, 2011. Thigpen M et al. Uso oral diário de antirretrovirais para a prevenção da infecção pelo HIV em jovens heterossexuais adultos ativos em Botsuana: resultados do estudo TDF2. Sexta Conferência da Sociedade Internacional de AIDS, sobre patogênese, tratamento e prevenção do HIV, Roma, resumo WELBC01.

Ver a apresentação do estudo de PrEP Partners, com áudio, no site da conferência, em <http://www.ias2011.org>

RESULTADOS FINAIS DO ESTUDO IPREX DE PREP EM HSH

EFICÁCIA FICA PERTO DE 90% EM HOMENS QUE TOMARAM OS MEDICAMENTOS, MAS ADESÃO É MENOR DO QUE SE PENSAVA

Gus Cairns, Aidsmap, 22 de julho de 2011

Uma série de investigações concluídas no estudo iPrEx de tenofovir/FTC como profilaxia pré-exposição (PrEP) descobriu que a droga foi 92% eficaz na prevenção da infecção pelo HIV entre aqueles que tinham níveis detectáveis de drogas, embora apenas 42% eficaz em geral.

Os resultados de testes de nível de medicamento mostram que apenas 44% daqueles que não se infectaram com o HIV tinham medicamento detectável no sangue e/ou células. Isto sugere que a adesão total no estudo foi ainda menor do que se pensava. Portanto, a adesão será o fator que pode limitar a eficácia desta estratégia para conter o HIV em muitas populações. Assim, talvez seja necessário oferecê-las num primeiro momento somente para pessoas altamente motivadas.

EFICÁCIA

O estudo iPrEx apresentou suas conclusões iniciais em novembro de 2010 (Ver Boletim Vacinas 24). Constatou-se neste ponto que a eficácia global da combinação TDF-FTC na prevenção do HIV foi de 44%. Em outras palavras, foram prevenidas nove infecções pelo HIV, nas 20 que poderiam ter ocorrido.

Os resultados atualizados foram apresentados na VI Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS 2011), em Roma pelo pesquisador principal do ensaio, Robert Grant. Eles mostram que a eficácia foi de 42%. O estudo teve 2.499 voluntários. Houve 131 infecções pelo HIV durante o estudo, 83 no grupo de placebo e 48 no braço que recebeu



Robert Grant, pesquisador principal do iPrEx.

TDF-FTC. O intervalo de confiança de 95% foi de 18% para 60%, o que significa que a eficácia na população deve estar nesse intervalo com grande probabilidade. A probabilidade de que o achado fosse por acaso de 0,002, ou seja, haveria apenas uma em 500 chances de que a eficácia observada fosse devida ao acaso.

A eficácia foi notavelmente maior em alguns grupos do que em outros. Foi de 83% em homens circuncidados e 36% em homens não circuncidados. Houve relativamente poucos homens circuncidados no estudo, de modo que este poderia ter sido um achado aleatório, mas essa interação misteriosa entre circuncisão e outros métodos de prevenção, que também foi visto no ensaio STEP de vacina precisa de mais investigação.

A eficácia foi de 52% naqueles com ensino secundário ou superior e apenas de 14% naqueles com somente educação primária. A eficácia em homens com idade inferior a 25 anos foi de apenas 28%

A eficácia foi de 52% naqueles com ensino secundário ou superior e apenas de 14% naqueles com somente educação primária. A eficácia em homens com idade inferior a 25 anos foi de apenas 28%. Não é novidade que os jovens têm problemas de adesão, mas dado que a PrEP pode ter seu maior potencial de eficácia em jovens em seu pico de risco para o HIV, são necessários mais estudos para ver se é viável como medida de prevenção para a juventude. Também foi completamente ineficaz (eficácia de menos de 3%) no pequeno número (1% da população do estudo) de pessoas transexuais a tomá-la.

Nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa. Mas uma diferença significativa é que a PrEP foi 52% eficaz em homens que relataram relações sexuais anais desprotegidas como parceiro passivo, e pior do que ineficaz em homens que não informaram sexo anal passivo. Isso pode indicar que a adesão foi maior naqueles que sabiam que estavam em maior risco.

ADESÃO E NÍVEIS DE MEDICAMENTOS

Nos achados iniciais, um inesperado foi que embora muito poucos homens que foram infectados com HIV tinham níveis detectáveis de medicamentos no sangue, o mesmo aconteceu com mais da metade dos homens que não se infectou pelo HIV, indicando baixa adesão.

Nos resultados divulgados em novembro passado esta análise foi realizada apenas em 34 pessoas que foram infectadas pelo HIV e 42 que não se

infectaram. Um subestudo expandido (Anderson) testou os níveis de medicamento em todos os 48 homens que se infectaram com o HIV, tendo cada um três controles (144 no total) da mesma idade e tipo de risco, que não se infectaram.

Este subestudo descobriu que apenas 10% daqueles que se infectaram com HIV tinham níveis detectáveis de medicamento em células ou plasma do sangue. No entanto, também constatou que apenas 44% daqueles que não se infectaram com o HIV tinham medicamento detectável no seu sangue. Isso pode indicar que a adesão global foi ainda menor do que se pensava.

A PrEP foi 52% eficaz em homens que relataram relações sexuais desprotegidas como parceiro passivo, e pior do que ineficaz em homens que não informaram sexo passivo. Isso pode indicar que a adesão foi maior naqueles que sabiam que estavam em maior risco.

A ausência de fármaco detectável em células também indica que a maioria dos homens não tomou a medicação de modo intermitente. Pelo contrário ou eles tomaram de forma inadequada ou não tomaram de modo algum. Entre os 10% de homens infectados com HIV que tinham medicamento detectável, os níveis foram metade dos observados nos controles. Essas pessoas podem estar entre a minoria que tomou o medicamento de modo intermitente. Ao todo, a taxa de aquisição de HIV em pessoas com medicamento detectável no sangue foi 87% menor do que naqueles onde o medicamento não foi detectado.

Outro subestudo (Liu 1) mediu os níveis de medicamento no cabelo, um indicador de se as pessoas tinham tomado o medicamento alguma vez. O fármaco foi detectado em 90% dos indivíduos dos centros dos EUA e da África do Sul, que podem estar mais acostumados com os ensaios de medicamentos, e em apenas 55% dos indivíduos dos centros sul-americanos e tailandeses.

Somente uma minoria pensou saber que estava tomando medicamentos ou placebo; 63% não arriscaram um palpite e 6% não foram entrevistados. Entre aqueles que pensavam que sabiam, 9% achavam que estavam no grupo placebo e 22% achavam que estavam em TDF-FTC. Eles estavam errados em metade dos casos, indicando que o ensaio ficou verdadeiramente 'cego'.

COMPENSAÇÃO DO RISCO

Somente uma minoria de pessoas pensou saber que estava tomando medicamentos ou placebo; 63% não arriscaram um palpite e 6% não foram entrevistados. Entre aqueles que pensavam que sabiam, 9% achavam que estavam no grupo placebo e 22% achavam que estavam em TDF-FTC. Eles estavam errados em metade dos casos, indicando que o ensaio ficou verdadeiramente 'cego'.

Durante o ensaio, a proporção de homens que relataram intercurso anal receptivo desprotegido caiu de 58% no início do estudo para cerca de 25%. Ela foi não-significativamente maior (cerca de 30%) em homens que se achavam em uso de medicamento, proporcionando muito pouca evidência de mudança de comportamento. Apenas um estudo aberto, no entanto, onde todos os indivíduos sabem que estão tomando PrEP, vai mostrar se isto leva as pessoas a mudar seus comportamentos de risco.

INFECÇÃO AGUDA PELO HIV E RESISTÊNCIA

Uma preocupação é com as pessoas que tomam PrEP depois de se infectarem com o HIV, mas que ainda não desenvolveram anticorpos. Esta preocupação está originada no fato de que durante a infecção aguda os níveis de carga viral são muito elevados, o que proporciona o ambiente ideal para o desenvolvimento de resistência aos medicamentos. De fato, dez homens dos 131 infectados durante o estudo, na verdade tinham infecção aguda pelo HIV (vírus detectável mas anticorpos não detectáveis)

no momento em que iniciaram a PrEP. Dois daqueles homens parecem ter desenvolvido resistência, como resultado de tomar PrEP.

Isto significa que um em cada 250 homens tinha infecção aguda pelo HIV no início do estudo. Durante o estudo, no entanto, apenas um em 1666 voluntários realmente desenvolveu a infecção aguda, enquanto tomava Truvada. Ninguém desenvolveu resistência.

ADESÃO, DEPRESSÃO E COMPORTAMENTO

Em estudos de tratamento, a depressão tem sido associada com baixa adesão. Um subestudo (Liu 2) de depressão mostrou que os níveis da fármaco no cabelo em pessoas com índices elevados de depressão foram um pouco menores do que em outras pessoas (70% com o medicamento detectável versus 81%), mas isso não foi estatisticamente significativo.

As pessoas deprimidas estiveram um pouco mais propensas a terem tido relações sexuais anais receptivas desprotegidas nos últimos três meses (29% versus 24%), mas tinham quase o dobro do número de parceiros (uma média de 0,8 em três meses versus 0,45). [λ](#)

Um em cada 250 homens tinha infecção aguda pelo HIV no início do estudo. Durante o estudo, no entanto, apenas um em 1666 voluntários realmente desenvolveu a infecção aguda

Referências

Grant R et al. *Completed observation of the randomized placebo-controlled phase of iPrEx: daily oral FTC/TDF pre-exposure HIV prophylaxis among men and trans women who have sex with men.* Sixth IAS Conference, Rome, abstract WELBC04, 2011.

Liu A et al (1). *Hair as a biological marker of daily oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) adherence and tenofovir/emtricitabine (TFV/FTC) exposure in the Global iPrEx Study.* Sixth IAS Conference, Rome, abstract MOLBPE037, 2011.

Liu A et al (2). *Depression among men who have sex with men (MSM) at risk for HIV infection in the Global iPrEx study.* Sixth IAS Conference, Rome, abstract TULBPE024, 2011.

AURANOFINA, MEDICAMENTO BASEADO EM OURO, AGE SOBRE RESERVATÓRIOS DO HIV EM MACACOS

Keith Alcorn (aidsmap)

Em estudo realizado com seis macacos, pesquisadores italianos e norte-americanos relataram na revista AIDS o uso de um medicamento baseado em ouro, também utilizado para o tratamento da artrite reumatoide, reduzindo significativamente o reservatório de DNA viral e das células de memória CD4 infectadas pelo HIV.

No entanto, a diminuição do DNA viral foi transitória em animais que receberam três medicamentos de terapia antirretroviral (TARV), sendo sustentada apenas naqueles que receberam um regime antirretroviral intensificado junto com a auranofina.

É provável que a redução do número de células que contêm DNA do HIV integrado seja um passo essencial na obtenção de uma cura funcional para a infecção pelo HIV. A cura funcional é geralmente definida como uma redução no reservatório de células infectadas pelo HIV que permite a interrupção do tratamento do HIV sem rebote viral.

Até agora, nenhuma cura para a infecção pelo HIV tem sido alcançada, salvo nas circunstâncias mais difíceis, como as descritas em “O paciente de Berlim”, no Boletim Vacinas 24.

No entanto, os pesquisadores estão cada vez mais otimistas sobre as perspectivas de uma cura para a infecção pelo HIV e a Sociedade Internacional de AIDS formou um grupo internacional de trabalho para desenvolver uma Estratégia Científica Global para acelerar a investigação nesta área. (ver página 25)

O estudo italiano usou um medicamento chamado auranofina, uma droga oral baseada em ouro usada para tratar a artrite reumatoide. Um dos efeitos dessa droga é a diminuição do pool de memória central dos linfócitos-T, sem afetar a habilidade do corpo para gerar

novos linfócitos-T. Esta também diminui a vida útil das células T recém geradas, limitando a reposição do reservatório.

As células T CD4+ de memória central podem viver por muitos anos. Este grupo de células é infectado pelo HIV, formando um reservatório de longa duração do HIV no corpo de cada pessoa infectada.

Assim que o tratamento com antirretrovirais é interrompido, começa a replicação viral no reservatório de HIV com DNA integrado a essas células, resultando em um rebote de HIV a níveis pré-tratamento. Tentativas anteriores para curar a infecção pelo HIV usando terapia antirretroviral intensiva sempre se depararam com essa barreira.

Um tratamento que possa remover essas células e limitar a produção de novas células por um período, em paralelo à terapia antirretroviral, pode ter potencial para alcançar uma cura funcional.

O efeito da auranofina sobre o reservatório de HIV foi testado em seis macacos infectados com o SIV, equivalente símio do HIV. Os animais foram tratados com um regime antirretroviral de tenofovir, emtricitabina e raltegravir e tiveram carga viral indetectável durante pelo menos oito semanas.

Eles foram tratados com 1.5mg/kg de auranofina duas vezes por dia durante uma semana, e receberam 2mg/kg por duas vezes por dia depois, junto à terapia antirretroviral.

Os pesquisadores estão cada vez mais otimistas com as perspectivas de uma cura para a infecção pelo HIV; a Sociedade Internacional de AIDS formou um grupo de trabalho internacional para desenvolver uma Estratégia Científica Global para acelerar a investigação na área

O tratamento com auranofina resultou em:

- Redução do tempo de vida das células T CD4+ de vida mais longa após um mês, com redução no tamanho da população dessas células;
- Sem efeito sobre o tamanho da população de células T naïve;
- Contagens estáveis de células T CD4+;
- Nenhuma alteração na carga viral plasmática indetectável;

Uma redução significativa no DNA do SIV, abaixo dos limites de detecção por quatro semanas nos animais tratados com três medicamentos da terapia antirretroviral (TARV), seguido por um rebote. Porém, houve indetectabilidade persistente em 11 semanas em animais que receberam um regime TARV intensificado com darunavir reforçado com ritonavir.

Seis animais tratados com TARV intensificada também receberam dois ciclos de três dias de vorinostat na semana dez. Vorinostat é um inibidor HDAC, um tipo de medicamento que pode estimular a replicação do HIV ou SIV a partir de células em que o vírus está adormecido. Não houve aumento na carga viral nesses animais, mas em dois animais do grupo controle que não receberam auranofina, a carga viral se recuperou depois de um ciclo, sugerindo que nos animais tratados intensivamente o reservatório viral havia sido substancialmente esgotado.

Os pesquisadores também acompanharam os resultados da interrupção dos tratamentos. Nos animais controle tratados somente com TARV intensificada os níveis do vírus recuperaram-se após 1,5 semanas em média para os níveis anteriores à terapia. Em comparação, nos animais tratados com auranofina

houve rebote viral para níveis significativamente mais baixos do que antes do tratamento na maioria dos casos, o que aconteceu entre sete e oito semanas.

Um macaco ainda tinha carga viral muito baixa sete meses após a interrupção do tratamento, e uma contagem de CD4 estável. Em outros casos, as contagens de CD4 diminuíram muito pouco depois do rebote viral.


A pesquisa foi realizada pelo Dr. Andrea Savarino e seus colegas do Istituto Superiore di Sanità, em Roma.

“Como os efeitos colaterais dessa abordagem na presença do HIV são ainda amplamente inexploradas recomendo que as pessoas vivendo com HIV/AIDS não comprem o medicamento a partir de fontes não controladas, tais como e-Bay, e comecem um tratamento fora

de ambientes altamente medicalizados”, alertou o Dr. Savarino num comunicado de imprensa.

“Preferimos não envolver imediatamente as pessoas num ensaio do medicamento, que nesta fase só poderia ser um estudo de prova de conceito e já temos esta prova em macacos. Nós preferimos intensificar nossos esforços no ataque ao reservatório do vírus em macacos usando uma abordagem combinada, o que permitirá uma avaliação mais completa da segurança da abordagem”.

Os autores do estudo decidiram esperar antes de iniciar ensaios clínicos. “Preferimos não envolver imediatamente as

pessoas em um ensaio do medicamento”, disse o Dr. Enrico Garaci, presidente do Instituto da Saúde italiano, e co-autor do estudo. “Nesta fase, o ensaio só poderia ser um estudo de prova de conceito e já temos esta prova em macacos. Nós preferimos colocar todo o nosso esforço intensificando o ataque ao reservatório do vírus em macacos usando uma abordagem combinada. Isso também permitirá uma avaliação mais completa da segurança da abordagem”, finalizou. 

Referência

Lewis MG et al. Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension. **AIDS**, advance online publication, April 20, 2011.

ANTABUSE PARA ELIMINAÇÃO DO HIV NOS RESERVATÓRIOS

8 de fevereiro de 2011

Foi iniciado um novo ensaio clínico para testar a capacidade de Antabuse (dissulfiram), um medicamento usado há anos para tratar o alcoolismo, de purgar o reservatório oculto de HIV. Isto permite que o HIV escape ao sistema imunológico e aos antirretrovirais (ARV). Embora o ensaio seja pequeno e não buscará a cura dos participantes do estudo, isso poderia ajudar a impulsar a pesquisa para a cura.

Especialistas na área de virologia e imunologia não desistiram da possibilidade de uma cura para a doença pelo HIV. Nos últimos anos eles começaram a testar inúmeras estratégias para eliminar o HIV dos reservatórios de HIV onde o vírus se esconde dentro de células de longa vida no intestino, cérebro e em outros locais. Estas células, a maioria das quais encontram-se em estado de repouso, estão fora do alcance dos atuais ARVs e do sistema imunológico. Com efeito, nenhum


funciona nas células em repouso e o sistema imunológico tem dificuldade em identificar e matar as células infectadas quando não estão ativas.

Os cientistas acreditam que, com a finalidade de liberar o vírus fora das células em repouso, elas devem ser ativadas, e a pesquisa está focada em encontrar drogas com o poder de fazer exatamente isso. Antabuse seria a tal droga. Ele tem sido usado há anos para tratar o alcoolismo: faz as pessoas que bebem álcool ficarem doentes. Antabuse está agora disponível como um medicamento genérico, e tem um perfil de segurança bem documentado, tornando-se um candidato ideal para um ensaio.

Além de fazer com que as pessoas se sintam mal quando bebem, Antabuse também tem a capacidade de ativar células do sistema imunológico. Ainda não se sabe se ele pode ativar as células latentes infectadas e torná-las vulneráveis ao tratamento do HIV e ao

sistema imunológico. Isto é o que o estudo procura compreender. No ensaio, as pessoas vão acrescentar 400 miligramas de Antabuse uma vez por dia a seu atual esquema antirretroviral durante duas semanas, e então serão acompanhados por seis meses para procurar sinais de ativação imunitária.

É provável que Antabuse tenha que ser acrescentado a outras medicações imunoativadoras, para obter uma cura. Além disso, não se sabe ainda quanto tempo uma pessoa teria que usar o medicamento para lavar o reservatório. No entanto, se os investigadores puderem provar que Antabuse é capaz de ativar células latentes infectadas, poderia entrar em ensaios de maior escala, em combinação com outros medicamentos com o objetivo de conseguir a erradicação do HIV.

O ensaio está recrutando voluntários em Baltimore e San Francisco, e espera produzir dados até setembro de 2012. 

IAS 2011: A CURA SAI DO ARMÁRIO

PESQUISADORES LANÇAM “DECLARAÇÃO DE ROMA PARA A CURA DO HIV”

Condensado a partir dos repórteres de Michael Smith para o *MedPage Today* e de Ethel Feldman, publicado pela Agência de Notícias da AIDS

A palavra cura já foi tabu nos círculos de HIV/AIDS. Mas foi abertamente pronunciada durante a 6ª Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS), realizada em Roma durante o mês de julho. Usada em simpósios e em reuniões via satélite, a palavra está no título da “Declaração de Roma para a cura do HIV”, lançada por um grupo de pesquisadores de diversas partes do mundo.

O grupo Towards an HIV Cure (Rumo à Cura do HIV) reúne cerca de 40 pesquisadores, está otimista com os recentes avanços contra a AIDS e defende a busca urgente de pelo menos uma “cura funcional” do vírus. Françoise Barré-Sinoussi, integrante da equipe codescobridora do HIV no Instituto Pasteur, feito pelo qual dividiu o prêmio Nobel de medicina de 2008, é a dirigente do grupo. Para a também eleita presidente da IAS, “o interesse neste tipo de cura não deve partir apenas de nós cientistas, mas de toda a comunidade envolvida no campo da AIDS e da saúde como um todo. É o momento certo para acelerar a investigação sobre uma cura do HIV”, disse.

“Nós sabemos que é possível chegar a uma cura porque já aconteceu”, referiu-se ela ao chamado Paciente de Berlim, o norte-americano Timothy Ray Brown, de 45 anos, que foi submetido a transplantes de medula óssea para tratar uma leucemia provocada pela AIDS e que parece estar livre do HIV.

O caso é excepcional e não pode ser traduzido numa ação em grande escala. Entre outras coisas, os riscos e custos de um transplante de medula óssea são



Fachada de entrada da Conferência de Roma

extremamente elevados. E a medula doada tem de incluir as células com uma mutação específica e rara, a exclusão delta32 no gene que codifica o receptor CCR5 das células T.

Pessoas com duas cópias dessa mutação são naturalmente resistentes à infecção pelo HIV porque o receptor CCR5 é a principal porta que o HIV usa para entrar nas células imunológicas que constituem seu alvo. Em essência, o paciente de Berlim tem agora um sistema imunológico com a resistência inata ao vírus.

PROVA DE CONCEITO

Até o momento os cientistas não foram capazes de duplicar essa façanha, mas para Barré-Sinoussi o caso ainda pode dar algumas respostas. “Esta é uma

prova de conceito, mas o que é interessante para mim é tentar compreender os mecanismos”, disse a professora aos jornalistas.

“Nós sabemos que é possível chegar a uma cura porque já aconteceu”, referiu-se ao chamado Paciente de Berlim, o norte-americano Timothy Ray Brown, de 45 anos, que foi submetido a transplantes de medula óssea para tratar uma leucemia provocada pela AIDS e que parece estar livre do HIV.

Os pesquisadores estão balizados por esse exemplo, bem como por estudos recentes que mostram que é possível modificar as células-tronco para produzir

©IAS/Marcus Rose/Worker's Photos/NAM/aidsmap.com

25



37

células T com a supressão delta32. Isso abre a possibilidade de abordagem de terapia genética para a cura.

Barré-Sinoussi observou que os chamados “controladores de elite” são exemplos de resistência natural ao HIV após a infecção. Os controladores têm HIV detectável, mas em níveis baixos; o vírus não destrói o sistema imunológico, mesmo não sendo tratado com antirretrovirais.

“Se isso puder ser duplicado, alcançariamos a chamada ‘cura funcional’ que permitiria que os pacientes vivam sem medicação anti-HIV”, disse. “Se ela [a cura] existir, naturalmente devemos ser capazes de reproduzi-la”, afirmou a professora.

“Estamos todos muito otimistas de que a remissão [a cura funcional] seja possível”, disse ela. Como remissão entende-se que um paciente possa interromper o tratamento sem implicações para a prevenção, uma vez que ele ou ela não mais transmitiria o vírus.

A pesquisadora não está sozinha em seu otimismo. “Nós sabemos que é possível. Então, o que precisamos fazer é agir e fazê-lo”, disse Rowena Johnston, da amFAR, que também apoia a Declaração. Atuante no grupo de pesquisadores, o diretor do Escritório de Pesquisas sobre AIDS do NIH (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA), Jack Whitescarver ressaltou que “parceria e colaboração são essenciais para o esforço de encontrar a cura da AIDS”. Ele comentou ainda que “não bastam algumas mentes brilhantes, mas é preciso o que há de melhor em alianças científicas”.

25 ESTES SÃO OS PRIMEIROS DIAS

Em essência, o que foi proposto em Roma é um projeto de desenvolvimento de um roteiro para uma estratégia científica. Propostas reais de pesquisa – e muito menos de pesquisa – vão ter que esperar e, em qualquer caso, dependerão de acordos internacionais porque a cura é possível mas não há dinheiro para apoiar um estudo que possa durar várias décadas.

Ensaio não falhar ao longo do caminho, e mesmo naqueles que produzam informações científicas importantes, “muitos participantes não obterão nenhum benefício”, disse Harrington.

Além das questões puramente científicas e das econômicas decorrentes, os pesquisadores terão que ter em conta a questão ética na realização de ensaios clínicos de possíveis curas entre pessoas cujo HIV pode ser controlado com os tratamentos atualmente disponíveis, disse Mark Harrington do Grupo de Ação para Tratamento de Nova York, uma das organizações de apoio à Declaração de Roma.

Haverá um “monte de ensaios que falharão ao longo do caminho”, disse ele. E mesmo naqueles que produzam informações científicas importantes, “muitos participantes não obterão nenhum benefício”.

Os especialistas presentes na Conferência estavam relutantes em estimar quanto tempo isto levaria, com exceção de Johnston, que disse que veremos uma cura para o HIV “em nossas vidas”. A comunidade científica já tentou este caminho anteriormente. Na esteira do extraordinário sucesso dos primeiros ensaios de terapia tríplice com antirretrovirais em meados dos anos 1990, houve uma onda de esperança de que os medicamentos pudessem erradicar o vírus.

As esperanças foram frustradas em pouco tempo porque o HIV tem uma notável capacidade de esconder drogas nos chamados “reservatórios”. Quando o tratamento é interrompido, o HIV latente daqueles reservatórios começa a replicar e retorna o dano ao sistema imunológico.


“Vai ser difícil chegar a todas as células que carregam o vírus latente em todos os compartimentos do corpo, com certeza”, disse Barré-Sinoussi. Mas o principal obstáculo para o sucesso seria a falta de vontade, de acordo com Harrington, para quem o único obstáculo intransponível seria “não tentar”.

A estratégia do grupo é apresentar os resultados obtidos com a “Declaração de Roma” na XIX Conferência Internacional de

AIDS, marcada para ocorrer entre 22 e 27 de julho de 2012 em Washington, nos EUA.

Para isso, os cientistas envolvidos no projeto pretendem criar um consenso global sobre como estão as pesquisas acerca das reações do HIV no organismo para definir prioridades científicas a serem estudadas sobre a resistência do vírus em pacientes em tratamento.

O grupo científico de trabalho tem por objetivo traçar um caminho de pesquisa para orientar futuros estudos e conta com o apoio do NIH, da agência francesa de pesquisa em AIDS (ANRS), e do Grupo de Ação para Tratamento, entre outros. O grupo é formado por cerca de 40 clínicos e pesquisadores conhecidos, como John Mellors, da Universidade de Pittsburgh, Markowitz Martin, da Aaron New York Diamond AIDS Research Center, e Deeks Steven, da Universidade da Califórnia em São Francisco.

O grupo “Rumo à Cura do HIV” é formado também por ativistas e pessoas vivendo com HIV/AIDS. No site (<http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=559>) com a relação dos coordenadores e participantes mais atuantes do grupo não consta o nome de nenhum brasileiro. A Declaração pode ser assinada em <http://www.iasociety.org/Default.aspx?pageId=583>. 

PRINCIPAIS OBJETIVOS DA DECLARAÇÃO DE ROMA:

- Tornar mundialmente reconhecida a importância de se desenvolver uma cura do HIV de forma segura, acessível e que possa ser replicável em larga escala.
- Estimular pesquisas multidisciplinares internacionais pela cura da AIDS.
- Incentivar líderes mundiais, organizações internacionais e outros interessados a fazerem parte deste objetivo, contribuindo para acelerar as pesquisas sobre a cura da AIDS com iniciativas próprias e/ou apoiar este grupo de pesquisadores, assinando esta declaração.

A IMPLANTAÇÃO DA CIRCUNCISÃO MASCULINA: REDUÇÃO NA PREVALÊNCIA DO HIV, USO DO PRESERVATIVO MANTIDO

Roger Pebody (aidsmap) • Catherine Hankins, do UNAIDS

A implantação em curso da circuncisão masculina em Orange Farm, na África do Sul, conseguiu elevar a proporção de homens circuncidados de 16% para 49% em três anos. Entre os homens de 15 a 49 anos que são circuncidados, a prevalência do HIV é 55% mais baixa.

Ao mesmo tempo, uma série de estudos têm mostrado que a circuncisão não tem levado a aumento nos comportamentos sexuais de risco. Isto é particularmente importante, agora que é sabido que a circuncisão reduz o risco de infecção pelo HIV e, portanto, poderia haver “desinibição do comportamento”.

Mas os países que implementaram grandes programas para tornar a circuncisão masculina amplamente disponível continuam sendo a exceção e não a regra. Bertran Auvert, investigador principal em Orange Farm, disse que seu estudo “mostra que a implantação da circuncisão masculina adulta segura deve tornar-se uma prioridade de saúde na África Meridional e Oriental, e que é necessário um forte compromisso político”.

AUMENTO DO ACESSO EM ORANGE FARM, NA ÁFRICA DO SUL

Em 2005, um estudo randomizado controlado em Orange Farm (um município grande a 45 km de Johannesburg) foi o primeiro a relatar que a circuncisão masculina oferece aos homens proteção parcial contra a infecção pelo HIV. Foi lançado um programa iniciado em 2008, para tornar a circuncisão médica masculina amplamente disponível.

Programa de incentivo eleva homens circuncidados de 16% para 49% em Orange Farm, na África do Sul

Todos os homens maiores de 15 anos são elegíveis para circuncisão gratuita, promovida através da mobilização da comunidade e da procura pelo procedimento. O aconselhamento, distribuição de preservativos, testes e tratamento para o HIV e infecções sexualmente transmissíveis são oferecidos como parte do programa.

Para avaliar o alcance do programa no município, foram realizados dois inquéritos domiciliares transversais entre amostras aleatórias de homens de 15 a 49 anos. Um deles foi feito antes da implantação em 2007, e o segundo em 2010, cada um recrutando pouco menos de 1.200 homens.

A proporção de homens circuncidados subiu de 15,6% no período de base para 49,4% três anos depois. As taxas foram mais elevadas nos homens mais jovens.

No inquérito de 2010, os participantes foram aconselhados e testados para o HIV. Os pesquisadores descobriram que 20% dos homens que permaneceram incircuncidados tinham HIV, enquanto nos homens que foram circuncidados, apenas 6,2% tinha HIV.

Este é um estudo observacional, em que os homens escolheram se queriam ser circuncidados ou não. Portanto, há chances de haver diferenças nas características dos que foram e não foram circuncidados. Os pesquisadores observaram que homens que foram circuncidados eram mais jovens, mais instruídos e mais propensos a conhecer sua sorologia para o HIV. No entanto,

eles não observaram diferenças no comportamento sexual entre os grupos (conforme descrito abaixo).

Tomando em consideração as diferenças conhecidas entre os grupos, os pesquisadores calcularam que a circuncisão reduziu a prevalência do HIV em 55% (intervalo de confiança de 39-70%).

Jean-Francois Delfraissy, diretor da ANRS (Agência francesa de pesquisa em AIDS), patrocinadora do ensaio, comentou: “Este importante estudo confirma os dados dos ensaios randomizados originais, mas desta vez à escala comunitária, na ‘vida real’: a circuncisão masculina oferece proteção parcial para homens, mas substancial contra a infecção pelo HIV.”

Os pesquisadores vão continuar monitorando o impacto da circuncisão em Orange Farm. Uma atenção especial será dirigida para observar se as infecções por HIV em mulheres também diminuiriam (devido ao menor número de parceiros sexuais com HIV).

NÃO HÁ RELATOS DE DESINIBIÇÃO COMPORTAMENTAL

A preocupação com a introdução de qualquer novo método de prevenção do HIV - especialmente um que é apenas parcialmente eficaz - é que as pessoas que o utilizem deixem de lado os preservativos ou outros métodos de prevenção, diminuindo ou anulando qualquer benefício. Este fenômeno às vezes é chamado de “desinibição comportamental” ou “compensação de risco”.

Em Orange Farm, os pesquisadores relataram que não houve diferenças no comportamento sexual entre os que foram

circuncidados e aqueles que não foram. Por exemplo, a razão de risco ajustada para homens circuncidados com informe do uso consistente do preservativo (com homens não-circuncidados como grupo de referência) foi de 0,84 (intervalo de confiança 95% 0,63-1,1). Este parece ser um pouco menor, mas a diferença não é estatisticamente significativa.

A pesquisa com mulheres em Orange Farm confirmou este achado - um número igual de mulheres com parceiros circuncidados e não circuncidados relataram o uso consistente do preservativo. Mulheres que expressaram preferência, preferiram parceiros circuncidados, mas em geral entenderam que a circuncisão não proporcionava uma proteção completa contra o HIV nem aos homens nem às mulheres.

Também foram apresentados na Conferência dois estudos de Kisumu, no Quênia, um outro local onde foi conduzido um dos principais ensaios clínicos randomizados sobre circuncisão. Os dois estudos usaram metodologias diferentes.

Em primeiro lugar, os inquéritos domiciliares de homens e mulheres de 15 a 49 anos foram realizados em 2009 e 2011. Apesar de que 4/5 dos entrevistados eram Luo (um grupo cultural que tradicionalmente não utiliza a circuncisão), até 2011 metade dos homens tinham sido circuncidados. Além disso, a proporção de homens que disseram que preferem ser circuncidados aumentou de 60 para 69%, enquanto o número de mulheres que preferem que os homens sejam circuncidados subiu de 73 para 92%.

Comparando homens circuncidados e não circuncidados, não houve diferenças na proporção de homens que referiram ter relações sexuais sem preservativo, mais de um parceiro sexual, ou estar disposto a correr o risco de infecção pelo HIV.

O segundo estudo Kisumu acompanhou 1016 homens que tinham sido circuncidados seis meses antes, em comparação com um grupo de homens jovens na mesma área, que preferiu não ser circuncidado. Esses ainda são dados iniciais: dados de acompanhamento após dois anos serão apresentados no futuro.

Ao comparar o comportamento de homens circuncidados antes da circuncisão e seis meses depois, parecia que os homens fazem sexo um pouco mais frequentemente, mas com o mesmo número de parceiros e com pequeno aumento no uso do preservativo. Houve também aumento no comportamento sexual nos homens que não haviam sido circuncidados, levando o pesquisador Robert Bailey a concluir que a circuncisão não foi a causa de mais atividade sexual. Ele disse que esses aumentos podem ser explicados por esta ser uma população jovem (idade média de 20 anos), que está se tornando mais sexualmente ativa à medida que entra nessa faixa etária.

A pesquisa também constatou que, seis meses após a operação, menos homens relataram dor, abrasões ou sangramento durante o sexo. Além disso, menos homens relataram aspectos de disfunção sexual, como uma incapacidade de clímax.


Seis meses após a operação, a pesquisa constatou que menos homens relataram problemas durante o sexo. Além disso, menos homens relataram disfunção sexual como incapacidade de atingir o clímax

AUMENTO LENTO

No entanto, na maioria dos países onde os pesquisadores e organismos internacionais recomendam que a circuncisão seja aumentada, a implementação é lenta e a cobertura permanece baixa. Quênia é uma notável exceção, enquanto a Conferência também ouviu falar sobre um rápido progresso na Tanzânia.

Catherine Hankins (UNAIDS) lembrou dos fatores facilitadores para o aumento da circuncisão masculina. Alguns dos principais fatores incluem o aval da comunidade e o engajamento dos líderes tradicionais (como aconteceu com os Luo do Quênia); vontade política e liderança dentro do país (como tem sido visto mais recentemente na África do Sul) e programas de comunicação cuidadosamente projetados.

Como exemplo deste último, ela citou o uso de uma analogia com o futebol para explicar a proteção parcial em materiais produzidos em Botsuana. A circuncisão é descrita como sendo um goleiro, capaz de evitar que algumas, mas não que todas as bolas entrem no gol. Outros jogadores da equipe também protegem a meta (preservativos, redução de parceiros, o conhecimento do status etc.). A analogia é culturalmente apropriada, Hankins disse: “Os jovens captam a mensagem imediatamente.”

Outros fatores para efetivar o aumento incluem recursos suficientes, a tarefa de mudança, uma gama de modelos de prestação de serviços (campanhas de divulgação, unidades móveis, em instalações de saúde etc.) e estar aberto às inovações. 

Referências

Auvert B et al. *Effect of the Orange Farm (South Africa) male circumcision roll-out (ANRS-12126) on the spread of HIV*. Sixth International AIDS Society conference, Rome, abstract WELBC02, 2011.

Lissouba P et al. *Knowledge, attitudes and practices of women towards male circumcision after three years of roll-out in Orange Farm, South Africa*. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, abstract TUPE379, 2011.

Bailey R et al. *The impact of a national voluntary medical male circumcision program observed through repeated random household surveys in Kisumu, Kenya*. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, abstract MOLBPE047, 2011.

Westercamp N et al. *A prospective study of risk compensation following male circumcision as an HIV prevention method in Nyanza province, Kenya: interim results*. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, abstract WEPDC0102, 2011.

Westercamp N et al. *Sexual function and satisfaction improve six months after circumcision among men in Nyanza province, Kenya*. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, abstract TUPE384, 2011.

Hankins C. *Scaling up voluntary male medical circumcision*. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, satellite session SUS14, 2011.

VACINA CONTRA O HIV: TÉCNICOS E CIENTISTAS MAIS PERTO DE PROJETOS EFICAZES

Gus Cairns • Publicado em 22 de julho de 2011

Durante um Simpósio de Vacinas realizado na VI Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS 2011) em Roma, foi explicitado que os pesquisadores estão desenvolvendo vacinas contra o HIV cuidadosamente para superar os problemas que impediram a geração de uma vacina eficaz no passado. Barbara Ensoli do Istituto Italiano Superiore di Sanità descreveu as barreiras para o sucesso em um campo que viu apenas três grandes testes de eficácia em humanos nos últimos 15 anos.

TESTES DE VACINAS: O PASSADO E O PRESENTE

Em 2003, um ensaio de uma vacina de primeira geração, AIDSVAX, uma vacina feita a partir de simples proteínas do HIV e desenhada para gerar anticorpos contra o vírus, não conseguiu demonstrar eficácia. O problema com o HIV é que os anticorpos que são gerados naturalmente (e também em resposta a uma vacina convencional) não contemplam a enorme capacidade do vírus de proliferar e mutar, escapando da resposta dos anticorpos.

Em 2007 o estudo STEP, um ensaio de uma vacina mais complexa que consiste de componentes do HIV encerrados num de outro vírus (um "vetor" projetado para levá-lo para dentro das células), também falhou. Esta vacina de segunda geração foi concebida para estimular o outro ramo do sistema imunológico e gerar células que destroem as infectadas pelo HIV. Ele também falhou, e há algumas evidências de que ele pode ter feito algumas pessoas que já tinham imunidade ao vetor viral se tornassem mais vulneráveis ao HIV.



Em 2009 o estudo RV144, um ensaio com uma vacina composta de uma dose 'primária' de uma vacina baseada em vetor mais o 'reforço' do AIDSVAX original finalmente produziu um resultado fracamente positivo. Ela reduziu as infecções de HIV em 31% comparado com placebo, embora não fosse eficaz contra as pessoas mais suscetíveis de ter tido várias exposições ao HIV e a proteção esvaiu-se com o tempo. Este ensaio revigorou a busca por uma vacina, embora Barbara Ensoli tenha comentado que ainda não estava claro como a vacina gerou uma resposta imunitária.

Devido a isso, não há grandes ensaios de eficácia em curso até que os desenvolvedores estejam mais confian-

tes de que eles têm algo que gera uma resposta eficaz.

Barbara Ensoli disse que havia atualmente cerca de 50 ensaios de 42 vacinas candidatas à escala mundial, embora 40 destes estudos eram pequenos ensaios de segurança de Fase 1. Havia 22 estudos de vacinas utilizando vetores virais (com ou sem reforços), dez usando DNA artificialmente gerado, três utilizando proteínas do HIV, dois usando vetores virais replicantes que espalham a vacina de célula para célula (uma abordagem com algumas preocupações de segurança), e um punhado de candidatos diversos. Vinte e oito usaram estratégias de doses múltiplas de primário mais reforço.

Não há grandes ensaios de eficácia em curso até que os desenvolvedores estejam mais confiantes de que eles têm algo que gera uma resposta eficaz.

RESULTADOS PROMISSORES - UMA REVISÃO

Os resultados mais promissores nos últimos anos têm sido observados em estudos com animais, embora a vacina utilizada no STEP seja um exemplo de um estado que produziu resultados positivos em alguns estudos com animais, mas não em humanos.

A vacina consiste da proteína do HIV **gp41**, que serve para entrar na célula, dentro de um vetor artificial, admi-

25



41

nistrado duas vezes como uma injeção intramuscular, seguida por duas vezes como um spray nasal. Ela protegeu cinco macacos do desafio vaginal com 13 doses do vírus SHIV, misto do SIV e do HIV. A coisa interessante sobre esta vacina é que ela não produziu anticorpos para SHIV no sangue, mas apenas nas membranas mucosas que revestem a vagina - um potencial "microbicida-vacina".

Veja neste Boletim o artigo "Nova vacina não protegeu macacos contra a infecção - mas pode tê-los curado".

Uma vacina que consiste de dois componentes do HIV, **tat** e **env** dentro de outro vetor viral ativamente replicante produziu um efeito semelhante, preservando a contagem de CD4 e levando a carga viral a nível indetectável em cinco macacos, e diminuindo de um modo importante em outros três de oito macacos infectados com uma variedade altamente patogênica do SHIV. Em comparação, os macacos que receberam placebo mantiveram cargas virais de um milhão e sua contagem de CD4 caiu para 10 células/mm³ em dois meses. Está sendo planejado um ensaio de Fase 1 para uma versão humana da vacina em 50 pessoas.

COMO GERAR ANTICORPOS

O objetivo mais importante e mais evasivo, mas potencialmente mais eficaz no desenvolvimento da vacina contra o HIV é obter uma vacina que possa produzir os chamados anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs). Estes são anticorpos que neutralizam uma grande variedade de diferentes cepas virais - em contraste com a maioria dos anticorpos anti-HIV, tanto naturais como gerados por uma vacina, que são muito específicos. Assim, o vírus realiza mutações rapidamente e evade estes anticorpo. Foram isolados anticorpos neutralizantes do sangue de algumas pessoas que controlam o HIV, naturalmente, e até reproduzidos em laboratório. Porém como desenvolver uma vacina que induza o organismo a gerar estes anticorpos tem sido um grande desafio.



Corel Stock Photo

Susan Zoller-Pasner da Escola de Medicina a Universidade de Nova York descreveu como sua equipe estava desenvolvendo candidatas a vacina, analisando quais partes da proteína de superfície do HIV, **env**, eram "altamente conservadas". Estas são partes da proteína que não podem sofrer mutação sem afetar a viabilidade viral. Eles estavam desenvolvendo vacinas baseadas em sequências altamente conservadas da proteína **env**, os laços V3 e V2.

Até agora eles conseguiram gerar respostas de laboratório que protegem contra a metade de um painel de vírus suscetíveis a neutralização. Eles ainda não têm sucesso contra os vírus mais evoluídos que livram-se de anticorpos.

Até agora eles conseguiram gerar respostas de laboratório que protegem contra a metade de um painel de vírus suscetíveis a neutralização. Eles ainda não têm sucesso contra os vírus mais evoluídos que livram-se de anticorpos. O importante, porém, é que a equipe Zoller-Pasner tem encontrado uma maneira de projetar racionalmente as vacinas que podem gerar bNAbs, ao invés de confiar no acaso.

Em conexão com este trabalho, Susan Barnett, cientista sênior da Novartis, descreveu detalhes adicionais da vacina intramuscular e intranasal descrita acima, que induziu uma resposta protetora da mucosa em macacos. Este trabalho levou ao desenvolvimento de vacinas

anti-HIV baseadas em proteínas que agora vão ser usadas como 'reforço' na vacina destinada a ser utilizada na continuação do ensaio RV144.


A empresa vai produzir um composto viral isolado de 22 diferentes subtipos de HIV para usar no ensaio de continuação.

VACINAS DE DNA

David Weiner, da Universidade da Pensilvânia, descreveu os passos mais atuais no desenvolvimento de um tipo diferente de vacina - vacinas de DNA.

Estas vacinas não empregam qualquer componente que ocorre naturalmente, mas consistem em pacotes de sequências artificiais de DNA. Vacinas de DNA são relativamente simples de fabricar, mas até agora tiveram uma resposta imunogênica pobre em seres humanos. Isto é em parte porque é difícil fazer com que o DNA penetre na célula. Ele descreveu como sua equipe está desenvolvendo tecnologias para aumentar a quantidade de DNA produzido, utilizando imunostimulantes químicos para levar as células a reagir com o DNA, ou inclusive usando a estimulação elétrica do mesmo tipo utilizado na fertilização *in vitro* para garantir a entrada da vacina em células que podem produzir anticorpos anti-HIV.

Uma série de estudos de Fase I de vacinas de DNA tinha produzido uma resposta imunológica de longa duração em seres humanos - em parte porque não há nenhum vetor viral ao qual o sistema imunológico possa "se acostumar".

Estão sendo planejados mais estudos do quais se espera venham a revelar-se cada vez mais potentes vacinas de DNA. 

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 (vaccínia)). 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 regulá-las 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 8” marcador (CD8). As células T CD8 podem ser citotóxicas (matadoras) ou supressoras.

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

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

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

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

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

Primária mais reforço: combinação de vacinas administradas em 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 A/G. 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
Setembro de 2011

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
Hélio Rosa

Editor
Jorge A Beloqui

Colaborador
Gilbert Soares Figueiredo

Jornalista Responsável
Alessandra Nilo - 1876

Copydesk
Paulo Giacomini

Conselho Editorial
Alexandre do Valle, 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

Impressão e acabamento
AGIL Gráfica

Tiragem
8.000 exemplares

Financiamento
Esta edição foi financiada pelo Programa Municipal de DST-AIDS da Secretaria de Saúde da Cidade de São Paulo, pelo Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde em convênio com a UNODC e 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 VIDDA/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. It is funded by the City Of São Paulo Program of STD-AIDS, DSTD-AIDS and VH, M. of Health and by IAVI.

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

Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145

(04017-000) São Paulo – SP

Brasil

www.giv.org.br

