

**BOLETIM**

# VACINAS

**ANTI HIV/AIDS - NÚMERO 20**

**PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2008**



## **MUNDO**

Os ensaios de Profilaxia  
Pré-exposição  
**Página 14**

## **VACINAS ANTI-HIV**

3 perspectivas  
**Página 4 a 13**

## **BRASIL**

Lançamento do Plano  
Nacional de Vacinas  
**Página 37**

# ÍNDICE

---

## Editorial

---

### Primeira leitura

---

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

### Vacinas

---

<i>A Perspectiva atual de Vacinas para AIDS segundo a IAVI</i> .....	4
<i>Vacinas para o HIV: desafios e perspectivas</i> .....	7
<i>Modelos em primatas não humanos e o fracasso da vacina da Merck contra o HIV-1 em humanos</i> .....	10
<i>Pesquisa sócio comportamental em vacinas anti-HIV</i> .....	11
<i>Heróis da comunidade ou párias de “alto risco”. Razões para rejeitar ser voluntário de um ensaio de vacinas para o HIV</i> .....	11
<i>Disposição para participação em ensaios de vacinas de UDI chineses</i> .....	11
<i>O que podem nos ensinar os ensaios de vacinas contra o HIV sobre a disseminação futura de ensaios para vacina contra o HIV?</i> .....	12
<i>Participação em dois ensaios de vacina preventiva de Fase II no Reino Unido</i> .....	12
<i>Impactos Sociais Negativos entre voluntários de um ensaio de eficácia para vacina preventiva</i> .....	13
<i>O Protocolo HVTN 903 para preparação de um ensaio de vacinas</i> .....	13

### Profilaxia pré-exposição

---

<i>Previendo os Resultados dos Ensaios de Profilaxia Pré-Exposição</i> .....	14
<i>Avaliado em estudos com macacos o potencial de um microbicida e de uma PrEP para prevenção da transmissão sexual</i> .....	24

### Profilaxia pós-exposição

---

<i>A profilaxia pós exposição (PEP) sem sucesso ainda pode ainda resultar numa infecção mais fraca pelo HIV e em carga viral inferior</i> .....	27
<i>Aids: descoberto gene-chave para produção de anticorpos</i> .....	28

### Circuncisão

---

<i>Circuncisão e prevenção do HIV entre homens que fazem sexo com homens: não foi pronunciada a palavra final</i> .....	29
<i>No Quênia, taxas “chocantes” de eventos adversos observados na prática de circuncisão tradicional e médica</i> .....	32
<i>Circuncisão e parceria sexual</i> .....	34

### Vacinas Terapêuticas

---

<i>Os próximos passos para a superação da AIDS</i> .....	35
--	----

### Brasil

---

<i>‘O Estado de S. Paulo’ destaca: droga anti-aids poderá vir de alga; Fiocruz descobre três substâncias que tiveram bom resultado como anti-retroviral e germicida</i> .....	37
<i>Seminário de Pesquisa de Prevenção Biomédica do HIV</i> .....	39

### Encarte Especial (dupla central)

---



## O BOLETIM VACINAS CHEGA A SEU VIGÉSIMO NÚMERO!

**I**niciado para informar à comunidade e principalmente às ONGs/AIDS exclusivamente sobre a pesquisa de vacinas anti-HIV preventivas e terapêuticas, fomos ampliando nosso foco para a pesquisa de prevenção biomédica.

Neste número, após um ano da comprovação da falta da eficácia da candidata a vacina do estudo STEP, isto é a MrkAd5, publicamos três perspectivas sobre o futuro do campo de vacinas preventivas: uma da IAVI (Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS), outra de autoridades de pesquisa dos EUA e outra de pesquisadores na revista Nature. Esperamos que esta pluralidade sirva para orientar os ativistas e interessados. A pesquisa sócio-comportamental também contribui com alguns artigos. Há também um artigo do cientista Luc Montagnier, hoje Nobel de Medicina, sobre vacinas terapêuticas.

Sobre outros métodos de prevenção em pesquisa, há um extenso informe da AVAC (Coalizão de Ativistas por uma Vacina de AIDS) sobre o estado do campo de Profilaxia Pré Exposição e também informações sobre estudos em macacos.

Também há um relato de caso sobre o uso de Profilaxia Pós Exposição, uma prática de prevenção oferecida em vários países do mundo mas não disponível no Brasil.

Sobre circuncisão masculina, oferecemos um editorial do JAMA (periódico da Associação de Médicos dos EUA) comentando um artigo sobre esta prática em homens que fazem sexo com homens para prevenção do HIV e outras infecções de transmissão sexual, um informe sobre o Quênia e um artigo do Dráuzio Varella.

Do Brasil temos notícias sobre o lançamento do Plano Nacional de Vacinas anti-HIV, pesquisas de microbicidas e o relato sobre um Seminário comunitário ocorrido em São Paulo, sobre Pesquisa de Prevenção Biomédica.

Agradecemos aos leitores, a nossos patrocinadores e a nossos colaboradores e o estímulo concedido ao longo destes anos!

Boa leitura! ■



# PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

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

## COMO SE TESTA UMA VACINA?

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

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

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

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

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

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

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

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

## COMO CALCULAR A EFICÁCIA

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

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

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

## CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.

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

## POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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

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

## É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

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

## OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

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

# A PERSPECTIVA ATUAL DE VACINAS PARA AIDS SEGUNDO A IAVI

Traduzido e condensado a partir do AIDS Vaccine Blueprint 2008 da IAVI

[www.iavi.org](http://www.iavi.org)

## UM POUCO DE HISTÓRIA, OU AS TRÊS ONDAS DE CONCEITOS DE VACINA

**A** História do desenvolvimento de uma vacina para AIDS até o momento pode ser vista em duas ondas, com alguma sobreposição, com uma terceira onda que está começando agora. Durante a primeira onda, os cientistas seguiram um caminho semelhante àquele que levou à vacina eficaz contra a hepatite B: identificar a parte do vírus (chamada de antígeno) que suscita anticorpos neutralizantes, purificá-la e formulá-la para criar um agente denominado imunógeno que seja capaz de suscitar anticorpos similares no corpo.

Depois da comprovação de que esta abordagem não funcionaria, uma segunda onda de desenvol-

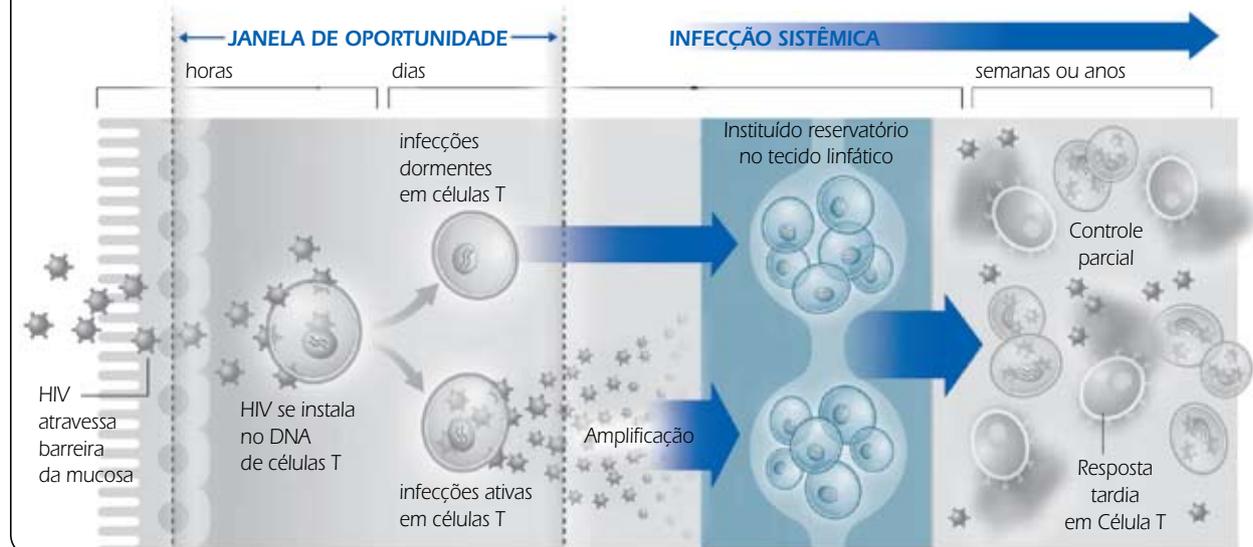
vimento de vacinas para a AIDS, iniciado em 1995, deslocou o foco dos anticorpos para o outro braço do sistema imunitário, a imunidade mediada por células (IMC). O braço do sistema imunitário relacionado com os anticorpos destrói os patógenos antes que eles tomem conta do corpo humano. O braço de IMC envia células T para destruir células no corpo que foram infectadas por um patógeno invasor. Alguns pesquisadores esperavam que as candidatas a vacina desenhadas para ativar o braço de IMC pudessem prevenir a infecção pelo HIV. Outros pensavam que um objetivo mais realista seria a redução da

carga viral circulante nas pessoas vacinadas depois da infecção. Esta redução atrasaria o início da doença e diminuiria a infecciosidade. Hoje, quase todas as candidatas a vacina em ensaio clínico estão focadas em respostas do tipo IMC, criando um consenso entre especialistas de que o campo inclinou-se demais numa direção.

O anúncio em setembro de 2007 do fracasso da vacina MrkAd5 de tipo IMC no ensaio STEP de Fase IIb, pode ser visto como o início de uma terceira onda. A MrkAd5 era considerada por muitos a melhor candidata existente. O campo agora está focando mais à procura

### Janela de oportunidade para prevenir a infecção pelo HIV

Com o HIV, é apenas uma questão de dias para ocorrer uma infecção sistêmica. O HIV se instala no DNA de células T, é amplificado e, em seguida, cria um reservatório no tecido linfático. A resposta imunitária adaptativa natural ao HIV ocorre após a infecção sistêmica. Estas respostas imunitárias irão controlar a carga viral por alguns anos.



de respostas a questões chave que impedem o desenvolvimento de vacinas para a AIDS. Há uma nova ênfase na pesquisa básica para entender melhor os princípios fundamentais do HIV e sua interação com o sistema imunitário humano. Esta terceira onda está sendo vista com foco crescente na resolução do problema dos anticorpos neutralizantes para o HIV. Mas uma vacina que suscitasse somente anticorpos provavelmente não funcionaria. Estudos com outros retrovírus nos quais alcançou-se tanto a prevenção como o controle, indicam que são necessárias tanto as respostas de anticorpos como a de IMC. Assim, as abordagens de IMC devem ser ainda melhoradas. Serão necessárias novas estratégias, maior inovação e um compromisso de longo prazo para o sucesso.

### Porque o HIV é um alvo móvel

Esta figura mostra o grau de variabilidade genética do HIV gene env em uma região geográfica, a República Democrática do Congo, e dentro de um único indivíduo infectado pelo HIV. Os comprimentos dos ramos representam a divergência e diferença genética dos vírus isolados. Para comparação são mostrados o total global da variabilidade genética do vírus influenza A (gene HA) em um ano inteiro. A variabilidade genética é similar à observada em um único indivíduo infectado pelo HIV. A hipervariabilidade do HIV torna um alvo móvel para intervenção de vacina.

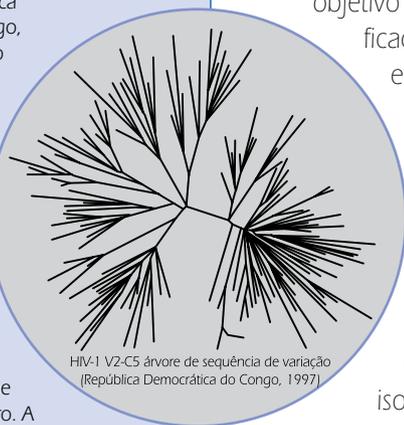


Vírus da Influenza A (variação global em um ano)



HIV, única pessoa seis anos após a infecção

Tamanho =  
Extensão da  
variabilidade HIV



HIV-1 V2-C5 árvore de sequência de variação (República Democrática do Congo, 1997)

## Recomendações

### 1. Resolver o problema dos anticorpos neutralizantes

É improvável a produção de uma vacina para a AIDS sem a resolução do problema dos anticorpos neutralizantes para o HIV. Porém, os cientistas não determinaram ainda como suscitar anticorpos que neutralizem as várias cepas do vírus HIV. Apesar da realização de um progresso significativo, pensamos que a demora das descobertas é muito grande, dada a urgência do desenvolvimento de uma vacina eficaz. É necessária uma mudança de paradigmas em termos de escala de recursos, novas idéias e inovação de dentro e de fora do campo. Propomos o incremento de programas de consórcio, laboratórios e centros de descoberta que focalizem no problema dos anticorpos neutralizantes para o HIV e que eles recebam compromissos de financiamento de longo prazo.

Estes programas deveriam visar um objetivo preliminar de identificação e avanço para a etapa de ensaio clínico de imunógenos que neutralizem uma proporção substancial de cepas circulantes do HIV. Uma sugestão inicial seria de neutralização de pelo menos 50% de isolados do HIV moderadamente resistentes.

### 2. Resolver o problema da imunidade mediada por células

Uma das lições do ensaio STEP é que a indução de respostas IMC eficazes serão mais desafiantes do que se supunha originalmente e

talvez tão complexo quando resolver o problema dos anticorpos neutralizantes. Algumas das recomendações são:

- a. determinar o mecanismo responsável pelo controle da infecção pelo HIV em controladores de elite. Um objetivo importante seria a definição de quais sítios do HIV são visados pelas células T (CD4 e CD8) destes controladores de elite.
- b. determinar os mecanismos responsáveis pelo controle da infecção pelo SIV pelo vírus SIV atenuado. A única abordagem de vacina de vírus SIV vivo atenuado mostrou consistentemente uma redução de 1000 vezes na carga viral quando o animal é desafiado com a mesma (homóloga) cepa do SIV da qual a vacina foi construída. Não há possibilidade de desenvolver uma vacina de vírus vivo atenuado para AIDS em humanos porque há a possibilidade de que este vírus se reconstitua para sua forma mais patogênica. Ele seria utilizado como um modelo para entender como o sistema imunitário de primatas não humanos é auxiliado pelo vírus SIV atenuado.
- c. implementar um novo programa de pesquisa clínica para determinar os imunógenos ótimos para suscitar a IMC. Muitas partes da pesquisa clínica para vacina de AIDS têm sido sobre vetores para imunógenos, mais do que nos imunógenos ótimos.

### 3. Melhorar as candidatas a vacina

- a. Ampliar e racionalizar as abordagens para vetores para vacinas contra a AIDS.
- b. Realizar pequenos ensaios de eficácia sobre candidatas prefe-

renciais que preenchem critérios predeterminados. Pequenos ensaios de Fase IIB denominados de ensaios STOC (Veja box na página 10). Uma das lições do ensaio STEP foi que o método comum de medir a resposta IMC de uma pessoa vacinada, ou seja, o teste de gamma interferon ELISPOT, não preveria adequadamente se a candidata seria eficaz. Exames mais previsores do real efeito de uma vacina candidata sobre o sistema imunitário devem ser desenvolvidos e validados nestes pequenos ensaios de eficácia.

c. Eliminar as candidatas a vacina menos promissoras. Os recursos seriam redirecionados para abordagens mais promissoras ou para a resolução de desafios científicos fundamentais.

#### 4. Sustentar o Esforço

a. Assegurar a capacidade adequada para a pesquisa clínica. É essencial ter suficiente capacidade de condução de ensaios de Fase I e pequenos ensaios de eficácia como também se movimentar para grandes ensaios de eficácia em caso de produtos promisso-

res. Os centros de ensaio clínico não podem ser simplesmente ligados e desligados.

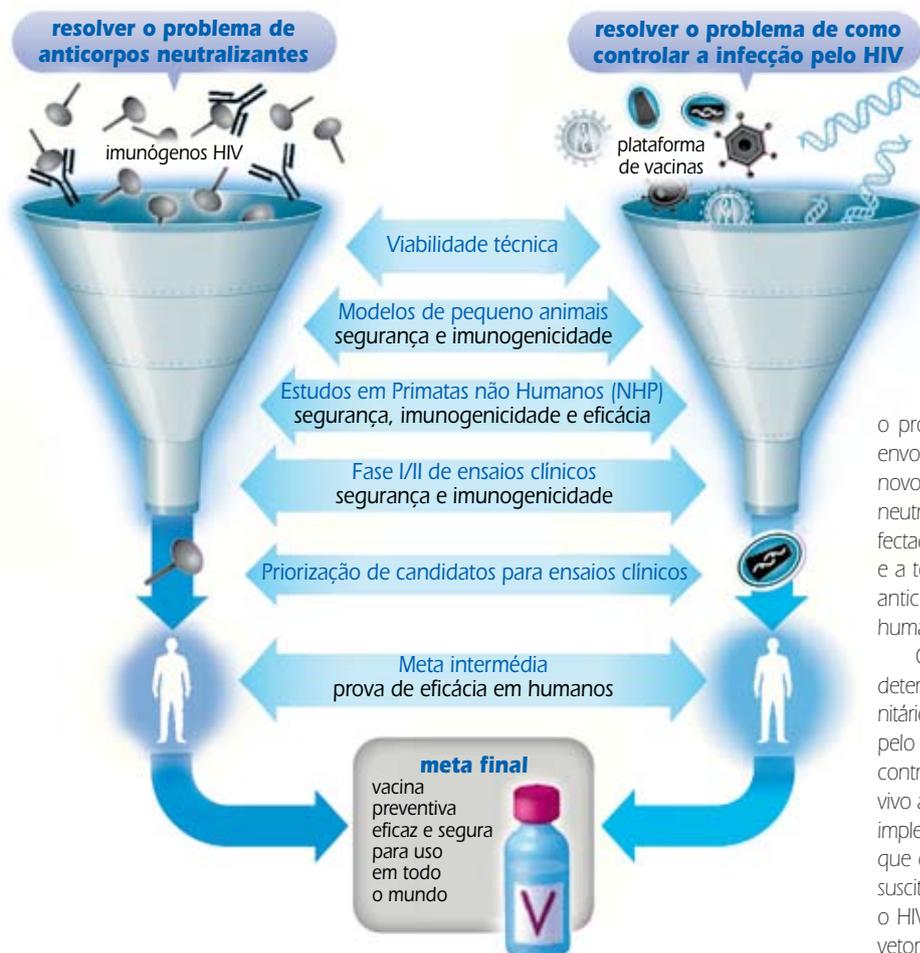
b. Estabelecer incentivos para estimular a inovação na descoberta e desenvolvimento de vacinas para a AIDS.

c. Treinar a próxima geração de cientistas para uma vacina para a AIDS.

d. Sustentar e estimular o financiamento de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de vacinas para a AIDS.

e. Estabelecer mecanismos para monitorar o progresso no campo de vacinas para a AIDS. ■

### Roteiro para a descoberta e desenvolvimento de vacina contra Aids



O próximo grande passo no caminho para o objetivo final de uma vacina contra a AIDS efetiva e licenciada, será a primeira demonstração de que uma candidata a vacina beneficia os humanos. Para atingir

esta meta intermediária, a IAVI acredita que o campo deve alcançar uma série de metas concretas que resolverão tanto o problema dos anticorpos neutralizantes como a questão do controle da infecção pelo HIV. Resolver

o problema dos anticorpos neutralizantes envolverá a identificação e caracterização de novos anticorpos monoclonais amplamente neutralizantes contra o HIV de indivíduos infectados, determinando seus sítios de ligação e a testagem de imunógenos que suscitam anticorpos amplamente neutralizantes nos humanos.

Controlar a infecção pelo HIV envolverá: determinar os antígenos e mecanismos imunitários responsáveis pelo controle da infecção pelo HIV pelos controladores de elite e/ou o controle da infecção pelo SIV pelo vírus SIV vivo atenuando em primatas não humanos; implementar um programa de pesquisa clínica que determine os imunógenos ótimos para suscitar respostas imunitárias celulares contra o HIV; e ampliar e priorizar abordagens de vetores para uso em vacinas de AIDS.

Todas estas abordagens requerem que a infraestrutura adequada esteja disponível para acelerar a descoberta de uma vacina de AIDS, incluindo pesquisa e capacidade para ensaios clínicos e recursos humanos e financeiros.

# VACINAS PARA O HIV: DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Margaret I. Johnston, Ph.D., e Anthony S. Fauci, M.D.

*Traduzido e condensado do artigo publicado no New England Journal of Medicine (359;9; pgs. 888-890)*

Agora, na terceira década da pandemia do HIV, vimos dramáticos sucessos no tratamento de pessoas com HIV nos EUA e em muitos outros países. Porém, a epidemia continua com toda força, com 2,7 milhões de novas infecções em 2007. Na verdade, para cada pessoa infectada que iniciou a terapia anti-retroviral em 2007, 2,5 pessoas se infectaram pelo HIV. Historicamente, as vacinas têm sido das intervenções mais eficientes de saúde pública, prevenindo a expansão de infecções virais. Mas uma vacina para o HIV tem se comprovado muito elusiva e a procura decepcionante e frustrante, levando alguns a duvidar se alguma vacina eficaz será acrescentada em algum momento às ferramentas da prevenção do HIV.

Apesar de muitas infecções virais causarem doenças severas e mesmo a morte num período de dias ou semanas, estas infecções tipicamente induzem respostas imunitárias que envolvem tanto anticorpos neutralizantes que previnem a replicação viral e linfócitos T citotóxicos que reconhecem e eliminam células infectadas que produzem vírus.



Estas respostas controlam e eliminam o vírus com eficácia. A memória está estabelecida e a pessoa fica com imunidade protetora contra infecções subseqüentes pelo mesmo vírus. Esta imunidade é usualmente completa e de longa duração.

Tipicamente, o desenvolvimento de vacinas está baseado neste experimento de sucesso realizado pela natureza. Uma abordagem interativa da pesquisa básica junto com a testagem empírica de imunógenos leva à identificação de um produto que, quando administrado antes da exposição e na formulação e dose apropriadas, induz respostas imunitárias que imitam a resposta à infecção natural e protegem os hospedeiros do desenvolvimento de doença clínica quando expostos ao vírus.

Historicamente, o desenvolvimento de vacinas tem-se baseado fortemente e com sucesso na testagem empírica.

A situação é muito diferente com a infecção pelo HIV. Para a maioria, a resposta imunitária natural contra o HIV é completamente inadequada e, a infecção primária uma vez estabelecida, não consegue erradicar o vírus. Com exceções incomuns, a infecção pelo HIV é cruelmente progressiva e virtualmente ninguém tem recuperação espontânea.

Diferentemente de outros vírus para os quais temos vacinas humanas eficazes, o HIV integra-se rapidamente ao DNA da célula hospedeira, onde, em algumas células ele permanece latente e essencialmente invisível ao sistema imunitário. Como a latência é estabelecida muito cedo - em questão de dias a semanas depois da infecção - a janela de oportunidades na qual o HIV permanece vulnerável à erradicação através da resposta imunitária é muito curta. Uma vez que a latência se estabelece, não tem sido possível erradicar o vírus, mesmo em pacientes recebendo terapia anti-retroviral por longos períodos.

<sup>1</sup> Anthony Fauci é o Diretor do Instituto de Alergias e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID)

<sup>2</sup> Margaret I. Johnston é a Diretora de Pesquisa de Prevenção e Vacinas de AIDS no NIAID

A extraordinária mutabilidade e a diversidade genética resultante do HIV, que é substancialmente mais complexa que a de outros vírus humanos, apresenta também um obstáculo formidável ao controle imunitário. No momento em que o corpo produz anticorpos dirigidos à proteína do envelope do HIV, que é o alvo fundamental para os anticorpos neutralizantes, a proteína muda de um modo que os anticorpos circulantes não podem neutralizá-lo.

São induzidos novos anticorpos, mas as novas mutações repetidamente capacitam o vírus para escapar ao controle do sistema imunitário.

Mais ainda, apesar de os anticorpos amplamente neutralizantes poderem

persistir no hospedeiro e neutralizar potencialmente o vírus mesmo ele mudando, eles são dificilmente encontrados *in vivo* e são aparentemente difíceis de induzir, desde que seus epitopos tendem a ser mascarados e não acessíveis para reconhecimento e respostas imunitários.

A candidata AIDSVax da VaxGen, uma forma recombinante da glicoproteína-120 (gp 120) do envelope do HIV, foi a abordagem empírica inicial para imunização. Ela estava

baseada numa estratégia que teve sucesso com a hepatite B, não protegeu os voluntários contra a infecção, aparentemente porque a vacina não induziu anticorpos altamente neutralizadores.

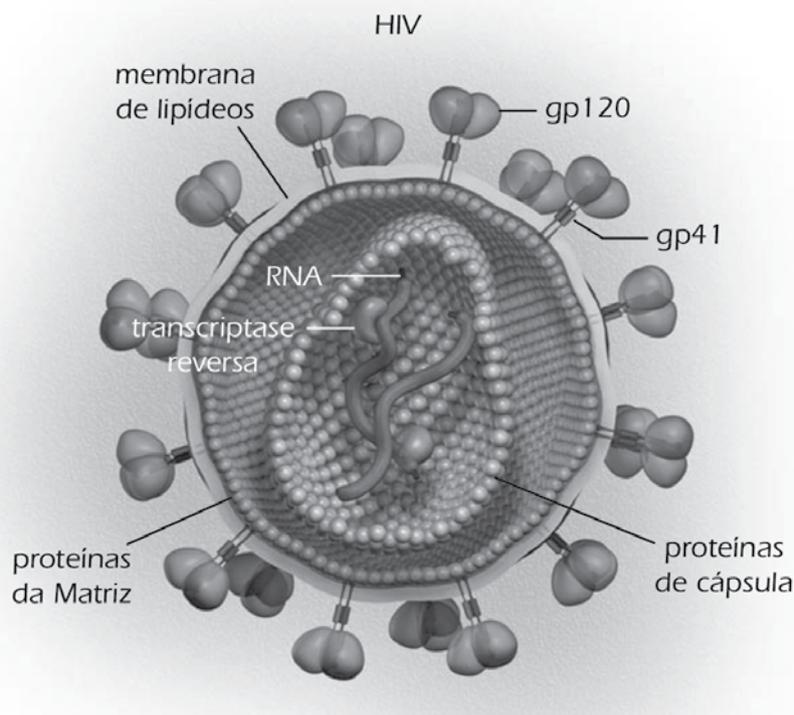
Uma vacina combinada baseada no vetor **canarypox vcp1521** da Sanofi Pasteur, seguida por um reforço de AIDSVAX e o vetor, induziu tanto células T quanto anticorpos

infecção mas poderiam controlar os níveis de vírus, reduzir a destruição precoce dos **CD4+** no tecido linfóide e retardar a progressão da doença, como tem sido observado em alguns modelos em primatas não humanos. Mais ainda, se as pessoas imunizadas antes da exposição ao HIV fossem tornadas menos infecciosas devido à diminuição dos níveis de HIV, o risco de trans-

missão secundária pode também ser reduzido. Mas diversos obstáculos precisam ser lembrados.

Em primeiro lugar, o conceito que uma “vacina de células T” pode afetar a transmissão da doença pelo HIV permanece sem comprovação. Somente uma destas vacinas, a trivalente MRKA5 HIV-1 **gag/pol/nef** da Merck foi testada, em dois ensaios de eficácia.

O primeiro, conhecido como ensaio STEP foi realizado nas Américas, Caribe e Austrália. O segundo, denominado Phambili foi realizado na África do Sul. Ambos foram terminados antes do previsto quando os dados do STEP mostraram que a vacina não protegeu contra a infecção nem diminuiu os níveis virais nos voluntários que se infectaram. Inesperadamente, análises *post-hoc* do ensaio STEP também mostraram uma tendência para um maior número de infec-



e agora está em teste num ensaio de larga escala na Tailândia. Os resultados são esperados para o final de 2009.

Uma vacina eficaz provavelmente precisará induzir tanto anticorpos amplamente neutralizantes como linfócitos T citotóxicos. Porém, desde que os primeiros têm sido esquivos, abordagens empíricas focalizaram fundamentalmente a indução de linfócitos T citotóxicos. Não se espera que tais vacinas previnam a

ções entre os voluntários vacinados do que entre os que receberam placebo.

O risco relativo mais alto para a infecção pelo HIV entre os vacinados foi entre os homens que, no momento do recrutamento, não eram circuncidados e tinham adquirido naturalmente anticorpos neutralizadores contra o vetor da vacina, neste caso o adenovírus tipo 5. Enquanto nenhum aumento de risco foi observado entre os voluntários circuncidados e sem anticorpos neutralizadores contra o vetor da vacina.

As vacinas virais clássicas, como aquelas para a pólio, varíola e sarampo, possibilitam que o vacinado evite o desenvolvimento de doença clínica, elimine completamente a infecção e permaneça protegido contra exposições subsequentes ao vírus respectivo. A vacinação de uma parte substancial da população reduz o número de pessoas infectadas e a probabilidade de uma pessoa não vacinada entrar em contato com uma pessoa infecciosa. Este “efeito de manada” pode resultar numa diminuição dramática da difusão da infecção mesmo que somente uma parte das pessoas suscetíveis sejam vacinadas. Se uma vacina para o HIV não consegue prevenir a infecção mas no lugar disso consegue desacelerar a progressão mediante a diminuição dos níveis virais, a probabilidade de transmissão secundária pode ser reduzida mas não eliminada. Algum nível de replicação viral provavelmente permanecerá. O vírus mutará inevitavelmente e provavelmente escapará ao contro-

le imunitário, aumentando o risco de transmissão secundária. Assim, qualquer efeito de manada pode ser transitório.

A primeira vacina de células T fracassou no objetivo de afetar o risco de infecção ou os níveis virais. Isto levou a reexaminar a direção do campo das vacinas contra o HIV e, em particular, o balanço entre a pesquisa de ciência básica e os esforços mais empíricos de desenvolvimento. Desde que uma abordagem empírica é menos imperiosa para o HIV do que para outros vírus humanos, dos quais ele difere de forma tão essencial, esta análise levou à necessidade de enfatizar perguntas fundamentais da descoberta da vacina para o HIV e a pesquisa relacionada.

Entender por que o organismo humano não desenvolve anticorpos amplamente neutralizadores durante a infecção natural pode sugerir designs de vacina que induzam tais anticorpos.

Em essência, devemos superar a infecção natural para induzir respostas imunitárias efetivas.

A existência de anticorpos com ampla capacidade neutralizadora indica que, apesar de até o momento termos falhado na indução de tais anticorpos, esta indução é possível. Por exemplo, conhecemos como o HIV utiliza o receptor CD4 para entrar nas células e como o anticorpo **b12**, amplamente neutralizador, se liga à parte do local de ligação do CD4 para neutralizar o HIV com eficácia. A determinação da forma da proteína do envelope está em pesquisa na atualidade

e espera-se que produza novos conhecimentos fundamentais. Os esforços para o desenho de novas candidatas incluem o uso de uma proteína “cadafalso” não relacionada com o envelope do HIV à qual são adicionadas regiões conservadas do envelope, assegurando sua exposição e reconhecimento pelo sistema imunitário.

As candidatas a vacina que induzem anticorpos neutralizadores e linfócitos T citotóxicos não serão efetivas a menos que as respostas suscitadas por elas possam conter o vírus durante a estreita janela de oportunidades anterior ao estabelecimento da latência viral.

Uma melhor compreensão dos passos mais iniciais da infecção pelo HIV poderia clarificar o papel das respostas imunitárias inatas e na mucosa no controle da infecção e sugerir como estas respostas podem ser manipuladas - para ampliar a janela de oportunidades para a erradicação viral, para prevenir o avanço do HIV ao tecido linfóide, ou ambos.

Pode ser que não desenvolvamos uma vacina contra o HIV que seja altamente efetiva no sentido clássico das vacinas virais eficazes. Para atacar estes desafios, devemos retornar à pesquisa de ciência básica num grau que não foi necessário para o desenvolvimento de vacinas para outras doenças virais. Permanecemos cautelosamente otimistas em que um aumento substancial de nosso conhecimento da infecção pelo HIV e da doença levará a idéias criativas sobre o desenho de uma vacina eficaz para o HIV. ■

# MODELOS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS E O FRACASSO DA VACINA DA MERCK CONTRA O HIV-1 EM HUMANOS

Watkins D.I, Burton D.R, Kallas E. G, Moore J. P, e Koff W. C.

Traduzido e condensado do artigo publicado em *Nature Medicine*, Vol. 14, N 6, Junho 2008

A vacina baseada no adeno-vírus tipo 5 (Ad5) desenvolvida pela Merck fracassou tanto em prevenir a infecção pelo HIV-1 ou suprimir a carga viral nas pessoas infectadas durante o ensaio de eficácia STEP de Fase IIb. Vacinas análogas tinham fracassado anteriormente no modelo que utilizava o macaco rhesus com um desafio pelo vírus da imunodeficiência dos símios (SIV). Em contraste, os estudos de proteção que utilizaram o desafio com um vírus composto símio e humano de imunodeficiência (SHIV89.6P) não predisseram os resultados em ensaios em humanos. As vacinas baseadas no vetor Ad5 não protegeram os macacos da infecção depois do desafio com o SHIV89.6P mas causaram uma redução substancial na carga viral e uma preservação das contagens de células CD4 depois da infecção, o que não foi replicado nos ensaios em humanos. Apesar de o modelo de desafios com o SIV estar com validação incompleta, propomos que seu uso expandido auxilie na escolha de prioridades de candidatas a vacina para o HIV-1, assegurando que os recursos sejam focados nas candidatas mais promissoras. Os desenvolvedores de vacinas devem agora desenvolver estratégias de vacinas de células T que reduzam a carga viral depois de ensaios heterólogos.

Conclusões: os resultados do ensaio STEP, apesar de decepcionantes, foram consistentes com os estudos de vacinas análogas de SIV em macacos

rhesus. Desde que nenhum estudo em macacos predisse um resultado positivo em humanos (porque não houve nenhum até agora) deve-se proceder com cautela na interpretação dos resultados de desafios em primatas não humanos. Não obstante, a concordância entre os resultados de experimentos com vacinas SIV em primatas não humanos e em ensaios de eficácia em humanos sugere que o desafio com SIV em macacos pode ser um filtro de valor para escolher quais candidatas a vacina devem seguir em ensaio clínico. Quais seriam as condições e quão restritivas para ir adiante?

1. Segurança e imunogenicidade em humanos. A imunogenicidade deve ser muito superior àquela demonstrada pela vacina da Merck Ad5.
2. Proteção conferida por uma vacina análoga no modelo animal em macaco rhesus com desafio pelo SIV. Para as candidatas poderem ser avaliadas por este modelo a vacina deve suprimir pelo menos 1,5 logs comparada com os macacos do grupo controle.
3. Proteção em humanos num ensaio STOC (veja Box). Num ensaio deste tipo, com 30 infecções é possível determinar um mínimo de 1 log de diminuição da carga viral com suficiente poder estatístico. Qualquer candidata que mostrasse uma supressão de 1,5 log por mais de um ano deveria

ser considerada para passar para um ensaio de Fase III.

4. Factibilidade de manufatura e produção em grande escala.

**Ensaio STOC** são ensaios pequenos, conhecidos como testes de conceito para triagem. Podem fornecer dados de eficácia preliminares para candidatas com ainda maior rapidez do que os ensaios de Fase IIb. Esse novo conceito de ensaio clínico foi promovido pela IAVI como uma maneira de realizar ensaios rápidos e menos onerosos em um número bem menor de voluntários. Um artigo que descreve o esquema dos ensaios STOC foi publicado no periódico científico *AIDS*. Esses ensaios envolveriam de 500 a 1000 voluntários em áreas com alta incidência de HIV, comparados com 3000 participantes no estudo STEP de Fase IIb ou os 8500 voluntários dos planos originais do estudo PAVE 100. Permitiriam apenas que os pesquisadores detectassem a diferença na carga viral nos voluntários que, apesar de vacinados, foram infectados pelo HIV. Os ensaios STOC também fornecem informações mais limitadas dos que as que podem ser coletadas em estudos maiores de Fase IIb e não permitiriam aos pesquisadores determinar se uma candidata fornece proteção contra a infecção pelo HIV. ■

# PESQUISA SÓCIO COMPORTAMENTAL EM VACINAS ANTI-HIV

## HERÓIS DA COMUNIDADE OU PÁRIAS DE “ALTO RISCO”. RAZÕES PARA REJEITAR SER VOLUNTÁRIO DE UM ENSAIO DE VACINAS PARA O HIV

Newman P.A., Daley. A, Halpenny R., Loutfy M.

Resumo do artigo publicado em *Vaccine* (2008), 26, 1091-1097.

O recrutamento de dezenas de milhares de voluntários para ensaios clínicos é essencial para o desenvolvimento de vacinas eficazes e seguras contra o HIV. Este estudo explorou em profundidade as razões para rejeitar ser voluntário entre pessoas triadas como elegíveis para um ensaio de Fase IIb para vacina preventiva contra o HIV. Treze não voluntários completaram um questionário auto-administrado; destes, 11 completaram uma entrevista de uma hora. As entrevistas

foram transcritas literalmente. Preocupações sobre conseqüências socialmente negativas de testes falsos positivos para o HIV, incertezas sobre o ensaio, efeitos adversos, distribuição duplo cega, duração do ensaio, eficácia incerta, desinibição de comportamento e estigma emergiram como as razões para rejeitar o recrutamento. As dimensões sociais, psicológicas e emocionais da participação num ensaio de vacinas para o HIV – incluindo falsos positivos e estigma e

discriminação previstos, possível impacto nos relacionamentos íntimos e preocupações sobre desinibição do comportamento – sugerem que o fornecimento de aconselhamento voluntário psicossocial relacionado com o ensaio, um ombudsman do ensaio, e engajamento sistemático da comunidade no planejamento do ensaio, recrutamento e avaliação podem facilitar a participação informada em ensaios para vacinas preventivas para o HIV conduzidos de forma segura e ética. ■

## DISPOSIÇÃO PARA PARTICIPAÇÃO DE UDI CHINESES EM ENSAIOS DE VACINAS

Lu Yin et al.

Resumo do artigo publicado em *Vaccine* (2008), 26, 762-768

**Antecedentes:** os UDI chineses podem constituir uma população apropriada para ensaios de vacinas contra o HIV.

**Objetivo:** avaliar a disposição para participação (DPP) em ensaios de vacinas entre UDI chineses.

**Métodos:** foram completadas entrevistas com questionário de 401 UDI na cidade de Urumqi no noroeste da China em 2005.

**Resultados:** 74,3% dos participantes disseram que definitivamente tinham disposição para participar de ensaios de vacinas contra o HIV, 17,7% provavelmente teriam esta disposição, 6,2% provavelmente não teriam disposição e os 1,8% restantes definitivamente não queriam participar. A análise mostrou que a DPP estava positivamente associada com ter tido sexo alguma vez com um parceiro de uso de droga, não compartilhar seringas e

agulhas com um novo parceiro para o uso de drogas nos últimos três meses, percepção do apoio familiar para a participação, e percepção de proteção pela vacina contra o estigma social e o isolamento devido a participação.

**Conclusões:** num ensaio hipotético de vacinas, a DPP informada pelos UDI chineses foi alta. São necessários mais estudos para avaliar o real envolvimento em ensaios. ■

## O QUE PODEM NOS ENSINAR OS ENSAIOS DE VACINAS CONTRA O HIV SOBRE A DISSEMINAÇÃO FUTURA DE ENSAIOS PARA VACINA CONTRA O HIV?

Newman P.A., Duan N., Kakinami L., Roberts K.

Resumo do artigo publicado em *Vaccine* (2008) 25, 2528-2536.

Esta pesquisa explorou semelhanças e diferenças nas barreiras e motivações para a participação num ensaio de vacinas contra o HIV, e a aceitabilidade de vacinas contra o HIV a serem aprovadas no futuro pela FDA (Autoridade de Medicamentos e Alimentos dos EUA) para identificar as implicações dos ensaios clínicos da futura disseminação de vacinas contra o HIV. Quinze grupos focais foram conduzidos com 157 participantes predominantemente de minorias raciais e de baixa renda, recrutados utilizando amostragem em locais de encontro de Los Angeles. Os dados foram observados usando

análises temático-narrativas. As barreiras e motivações em comum para a disposição para participar (DPP) em ensaios de vacinas contra o HIV e aceitabilidade futura de uma vacina para o HIV (por exemplo preocupações sobre a infecção induzida pela vacina, exames falsos positivos, efeitos adversos, eficácia, desconfiança e estigma) sugerem que os ensaios clínicos apresentam oportunidades significativas para o desenvolvimento e avaliação de intervenções de base empírica para o apoio da disseminação futura de vacinas contra o HIV. As barreiras específicas contra a aceitabilidade

de uma vacina para o HIV (por exemplo preocupações sobre a duração da proteção, proteção cruzada contra diversos subtipos, custo e acesso) indicam também a necessidade de pesquisa formativa focada especificamente na disseminação futura. A motivação relacionada à proteção, comum à DPP e à aceitabilidade, salienta a necessidade de fornecer e avaliar aconselhamento de prevenção e educação em ensaios clínicos que possam formar a base de intervenções preventivas baseadas em evidências para desenvolver junto a disseminação de vacinas contra o HIV parcialmente eficazes. ■

## PARTICIPAÇÃO EM DOIS ENSAIOS DE VACINA PREVENTIVA DE FASE II NO REINO UNIDO

Gray K ET AL.

Resumo do artigo publicado em *Vaccine* (26) 2008, 2919-2924

Há um imperativo continuado de recrutar grande número de voluntários sadios para os ensaios de fases iniciais para uma vacina preventiva contra o HIV (VPH). Estudamos mecanismos associados com a participação em dois ensaios relacionados de Fase II de VPH. As razões mais citadas para ser voluntário foram o altruísmo e

uma conexão pessoal com o HIV. As estratégias de maior sucesso visaram organizações relacionadas com o HIV, saúde ou com questões sociais, ou foram dirigidas a grandes audiências através de mídia em massa. Porém, a circulação de emails e a difusão boca a boca foram as abordagens mais efetivas. A discussão em gru-

pos e a constituição de uma lista de voluntários potenciais foram muito menos eficazes do que as discussões individuais e a triagem imediata após o recrutamento. Utilizamos nossos achados para desenhar recomendações para assistir as equipes de ensaios de VPH que estão planejando estudos futuros. ■

## IMPACTOS SOCIAIS NEGATIVOS ENTRE VOLUNTÁRIOS DE UM ENSAIO DE EFICÁCIA PARA VACINA PREVENTIVA

*Fuchs J. et al*

*Traduzido do JAIDS, Vol. 46, Número 3, Novembro 1 de 2007*

**Objetivo:** descrever os impactos sociais negativos (ISN) e seus indicadores num ensaio de eficácia para vacinas contra o HIV.

**Métodos:** voluntários do ensaio AIDSvax B/B de Fase III na América do Norte foram questionados a cada semestre sobre ISN. Modelos logísticos multivariados identificaram indicadores independentes do informe de ISN.

**Resultados:** dos 5417 voluntários (94% masculinos), 18% informaram pelo menos um ISN. A maior parte

dos eventos ocorreu precocemente durante a participação no ensaio e envolveu preocupações da família e de amigos de que o voluntário fosse HIV positivo ou em risco para a infecção. Problemas com seguros de vida ou para deficiências e emprego ocorreram menos freqüentemente (<1%). Os indivíduos que se infectaram pelo HIV informaram ISN similares àqueles dos voluntários HIV negativos. Na análise dos voluntários masculinos, os que informaram ISN eram mais jovens, recrutados em locais com 50

voluntários ou menos ou moravam numa cidade com altas taxas de casos de AIDS.

**Conclusão:** uma proporção modesta de voluntários de ensaios de eficácia informou problemas em relações interpessoais decorrentes da participação em ensaios. Os danos graves sobre seguros e emprego foram raros. Estratégias para prevenir danos decorrentes da revelação, particularmente para voluntários mais jovens e de locais de alta incidência de HIV podem reduzir os ISN em ensaios futuros. ■

## O PROTOCOLO HVTN 903 PARA PREPARAÇÃO DE UM ENSAIO DE VACINAS

*Djomand G. et al.*

*Resumo do artigo publicado em JAIDS, Vol. 48. N. 1, 1 de maio, 2008-10-11*

O recrutamento e retenção de participantes em risco e sem HIV são essenciais para os ensaios de eficácia de vacinas contra o HIV. Um estudo de preparação para estes ensaios realizado em vários países foi iniciado em 2003. O objetivo era avaliar o recrutamento e a retenção de participantes em risco e sem HIV e avaliar sua disposição para participação em futuros ensaios de eficácia. Os adultos sem HIV, em alto risco, foram recrutados no Caribe, África do Sul e América Latina e acompanhados por um ano. Entre

os participantes havia homens que fazem sexo com homens, mulheres e homens heterossexuais e trabalhadoras comerciais do sexo. Foram registradas as histórias de doenças de transmissão sexual, comportamentos sexuais de risco junto com testes para o HIV no início, e 6 e 12 meses após. O recrutamento, a retenção e a disposição para participar foram excelentes em 3 dos 6 centros com declínios consistentes do comportamento de risco nas coortes ao longo do tempo. Apesar de não ter poder estatístico para medir incidên-

cia, as taxas de incidência por 100 pessoas/ano foram as seguintes: 2,3 (Intervalo de confiança 95%: 0,3 a 8,2) em Botswana, 0,5 (Intervalo de confiança 95%: 0 a 2,9) na República Dominicana e 3,1 (Intervalo de confiança 95%: 1,1 a 6,8) no Peru. O estudo auxiliou no desenvolvimento da capacidade dos centros de ensaio, com foco no recrutamento e retenção de mulheres de alto risco nas Américas e melhorou o conhecimento da rede e dos centros sobre ensaios de eficácia de grande escala para vacinas contra o HIV. ■

# PREVENDO OS RESULTADOS DOS ENSAIOS DE PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO

UMA NOVA E EFICIENTE FERRAMENTA DE PREVENÇÃO DO HIV PODE ESTAR BEM PERTO. ESTAMOS PREPARADOS?

*Condensado a partir do documento da série PREVENDO E COMPREENDENDO RESULTADOS da AVAC Agosto de 2008 (www.avac.org)*

**E**ste informe apresenta o perfil da pesquisa de profilaxia pré-exposição (PrEP), a situação atual dos ensaios clínicos e os problemas de administração caso a PrEP comprove sua eficácia. O relatório é encerrado com uma lista de problemas prioritários que requerem a atenção de governos, instituições médicas de todo o mundo, doadores, pesquisadores e ativistas.

## Um comprimido para evitar o HIV?

Nos últimos dois anos, os ativistas da prevenção do HIV têm presenciado uma série de resultados decepcionantes dos ensaios clínicos de prevenção biomédica (vacinas, microbicidas, métodos de barreira uterina e tratamento contra herpes, por exemplo) voltadas para a redução do risco de contrair o HIV. Apesar dessas decepções, a pesquisa de novas intervenções preventivas prossegue. Entre elas estão abordagens biomédicas originais, como microbicidas e vacinas de última geração, além da profilaxia pré-exposição, ou PrEP. Embora os resultados dos primeiros testes da PrEP ainda demorem um ano ou mais para aparecer, está na hora de começarmos a nos preparar para

as notícias. Atualmente, existem ensaios clínicos da PrEP planejados ou em andamento na África, Ásia, América Latina e América do Norte. Esses estudos buscam a segurança e a eficácia da PrEP, uma estratégia ainda não comprovada, na qual pessoas soronegativas podem tomar regularmente um medicamento anti-retroviral (ARV) ou uma combinação de ARV, na esperança de reduzir o risco de contrair o HIV. A PrEP por via oral é uma das formas pelas quais os ARV estão sendo testados para uso na prevenção do HIV. Também há estudos em andamento voltados para microbicidas que contêm ARV (de uso tópico, para aplicação vaginal ou retal). Um dos estudos, o teste VOICE na África meridional, está testando a administração de ARV tanto por via oral como por via vaginal para evitar a infecção por HIV. Embora este documento se concentre na PrEP por via oral, está sendo dada grande atenção à prevenção através de ARV administrados por via oral, e é útil lembrar as várias maneiras pelas quais essa estratégia está sendo investigada. Em relação à PrEP por via oral, já existem ensaios clínicos testando os medicamentos tenofovir (TDF) e uma combinação do TDF e da

emtricitabina (FTC) para uso como PrEP. É importante que as comunidades e os ativistas se expressem de maneira enfática sobre as pesquisas da PrEP: até meados de 2009, mais voluntários se inscreverão para testes da PrEP do que em todos os ensaios de eficácia de vacinas e microbicidas contra o HIV juntos.

Ninguém sabe se a PrEP funcionará. Mesmo que funcione, será necessário usá-la associada aos atuais métodos de prevenção do HIV, inclusive práticas de sexo seguro, uso de preservativos masculinos e femininos, tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, aconselhamento para redução de riscos, agulhas esterilizadas, e circuncisão masculina. A PrEP não será uma panacéia e não substituirá nenhuma dessas estratégias atuais.

Evidências existentes até o momento oferecem motivos sólidos para explorar a PrEP como uma possível nova arma para reduzir o risco de infecção por HIV. A boa notícia é que os ensaios atuais podem ajudar a determinar a segurança e a eficácia da PrEP. Mas não podemos nos acomodar e esperar essas respostas. Já há trabalho a fazer. Já está na hora de colocar a PrEP em posição de destaque nas pautas globais de

apoio e de saúde contra a AIDS. Dirigentes da área de saúde pública, ativistas, tomadores de decisão e a ampla gama de comunidades afetadas pelo HIV/AIDS precisam estar preparados para os resultados dos ensaios da PrEP.

### Principais argumentos

- A PrEP é uma possível intervenção de prevenção do HIV que pode afetar de maneira importante a prevenção do HIV em todo o mundo.
- Os medicamentos ARV tenofovir (TDF) e uma combinação do TDF com a emtricitabina (FTC) estão sendo testados atualmente em ensaios clínicos para uso como PrEP.
- As pesquisas clínicas estão demorando mais do que o previsto inicialmente, mas os primeiros resultados dos ensaios de eficácia da PrEP podem estar disponíveis já em 2009.
- Os atuais ensaios de PrEP deixarão importantes perguntas sem respostas e exigirão mais pesquisas.
- Atualmente, as pesquisas sobre a PrEP contam com verbas insuficientes, e elas merecem um apoio financeiro maior e sustentável.
- A PrEP deve ser colocada no topo das listas de prioridade de prevenção ao HIV/AIDS e das políticas de saúde globais. São necessárias providências imediatas para:
  - garantir que os atuais ensaios clínicos tenham as melhores chances de gerar resultados decisivos;
  - identificar e investir nas pesquisas adicionais necessárias;
  - planejar o uso ideal da PrEP;
  - preparar a distribuição da PrEP em âmbito global;
  - financiar adequadamente as pesquisas da PrEP.

### Por que a PrEP pode funcionar?

Há vários exemplos de outras áreas do tratamento e da prevenção do HIV como motivos para crer que tomar ARV pode ajudar a proteger as pessoas soronegativas contra a infecção pelo HIV:

- A administração de ARV a mulheres grávidas durante o trabalho de parto e aos recém-nascidos, tanto após o parto como durante a amamentação, tem provado uma redução significativa da probabilidade de transmissão do HIV de mãe para filho.
- Embora não sejam conclusivos, os estudos da profilaxia pós-exposição (PEP) indicam que administrar ARV a profissionais da área médica logo após a exposição ao HIV no trabalho pode reduzir a probabilidade de infecção.
- Estudos realizados em primatas não-humanos concluíram que o pré-tratamento com os ARV TDF e TDF/FTC reduz consideravelmente o risco de infecção por vírus do tipo HIV. Esses estudos com animais (realizados em um número relativamente pequeno de animais) apresentam várias limitações, mas apóiam os motivos para avaliar a PrEP em seres humanos.

*Uma das vantagens da PrEP é que uma pessoa pode usá-la sem negociação com seu parceiro. Dessa forma, pessoas que não podem insistir em usar preservativos com seus parceiros poderiam, mesmo assim, aumentar sua proteção contra o HIV*

Porém, é totalmente possível que os medicamentos testados atualmente e no futuro não sejam

considerados seguros e eficazes para serem usados como PrEP. Se a eficácia e a segurança da PrEP forem demonstradas, ela poderá ser uma útil ferramenta a mais entre as atuais abordagens de prevenção.

Uma das vantagens da PrEP é que uma pessoa pode usá-la sem negociação com seu parceiro. Dessa forma, pessoas que não podem insistir em usar preservativos com seus parceiros poderiam, mesmo assim, aumentar sua proteção contra o HIV.

### Gerenciando as expectativas

A história das pesquisas sobre a AIDS está repleta de afirmações de que uma cura, uma vacina, um microbicida ou outro avanço científico necessário está a apenas alguns passos. É possível que a PrEP seja apenas a esperança falsa mais recente em uma epidemia que segue custando milhões de vidas por ano.

Precisamos equilibrar a prioridade de levar adiante as pesquisas da PrEP e preparar a distribuição da PrEP com uma boa dose de precaução, reconhecendo a possibilidade muito real de que a PrEP não funcione, não funcione tão bem quanto esperam alguns pesquisadores, não funcione em todos os que precisam de novas opções de prevenção, ou demonstre não ser completamente segura.

O mundo precisa da PrEP o mais rápido possível, mas a distribuição da PrEP precisaria ocorrer no contexto de programas minuciosamente planejados e de dados de segurança e eficácia claros provenientes de ensaios de larga escala.

### Qual pode ser o impacto da PrEP?

Sem dados de ensaios, é impossível calcular o possível impacto da PrEP sobre as taxas de incidência do HIV. Isso dependerá da eficácia prática

da PrEP (do nível de redução de risco que ela proporcionará), de quem terá acesso à PrEP, do tempo de utilização, e se as pessoas se colocarão mais em situações de risco de exposição ao HIV porque a PrEP fará com que elas se sintam protegidas.

Embora não tenhamos respostas definitivas para nenhuma dessas variáveis, um modelo matemático publicado em 2007 previu que as milhões de infecções por HIV na África Subsaariana podem ser evitadas em um período de 10 anos se a PrEP demonstrar uma alta eficácia, se for administrada às pessoas mais arriscadas a contrair o HIV e se for usada por um período prolongado.

*modelo matemático publicado em 2007 previu que as milhões de infecções por HIV na África Subsaariana podem ser evitadas em um período de 10 anos se a PrEP demonstrar uma alta eficácia, se for administrada às pessoas mais arriscadas a contrair o HIV e se for usada por um período prolongado*

A PrEP envolve um medicamento que exige receita médica. Portanto, é provável que os primeiros programas sejam de natureza clínica. A administração da PrEP também exigiria exames periódicos de HIV. Ao contrário da circuncisão masculina – ou, talvez um dia, de uma vacina – a PrEP exigiria que as pessoas tomassem um medicamento continuamente (com frequência diária ou intermitente). O interesse na PrEP pode levar mais pessoas às clínicas, onde terão acesso a exames de HIV e outros serviços, independentemente de elas optarem ou não pelo uso da PrEP.

### Por que o TDF e o TDF/FTC são os primeiros candidatos à PrEP?

O TDF (fumarato de disoproxilo de tenofovir) e TDF/FTC (fumarato de disoproxilo de tenofovir e emtricitabina) estão na classe de medicamentos inibidores de nucleosídeos de transcriptase reversa (NRTI), e ambos são usados no tratamento da AIDS. Eles servem para dificultar a replicação do HIV no organismo humano, interferindo com uma enzima (transcriptase reversa) que o vírus precisa para se replicar. O TDF foi aprovado para uso no tratamento contra o HIV em 2001, e a combinação TDF/FTC foi aprovada em 2004. O TDF é comercializado sob o nome Viread, e o TDF/FTC é comercializado sob o nome Truvada e são produzidos pela Gilead Sciences, Inc. (EUA). Versões genéricas desses medicamentos estão sendo produzidas por empresas farmacêuticas indianas, como a Cipla e a Matrix, e, no momento em que este documento foi produzido, o Brasil estava explorando a fabricação da sua própria versão desses medicamentos para o tratamento do HIV.

O TDF e o TDF/FTC apresentam algumas características que os tornam interessantes para serem usados na PrEP, entre eles poucos

*Entre as pessoas soropositivas que tomam esses medicamentos combinados com outros tratamentos, os efeitos colaterais têm sido relativamente raros. Nas pessoas que comunicam efeitos colaterais, as queixas mais comuns são náuseas, diarreia, vômito e gases intestinais.*

efeitos colaterais e um sólido perfil de segurança entre soropositivos, um tempo de ação relativamente prolongado no organismo e uma probabilidade menor do que muitos outros ARV de promover resistência ao medicamento. Os medicamentos são tomados uma vez ao dia, não necessariamente durante as refeições, o que os torna convenientes para o uso prolongado.

### A segurança do TDF e TDF/FTC

Como o TDF e o TDF/FTC têm sido usados no tratamento de pessoas com HIV, existe uma quantidade considerável de dados sobre a segurança desses medicamentos, gerados no uso real e em ensaios clínicos. Entre as pessoas soropositivas que tomam esses medicamentos combinados com outros tratamentos, os efeitos colaterais têm sido relativamente raros. Nas pessoas que comunicam efeitos colaterais, as queixas mais comuns são náuseas, diarreia, vômito e gases intestinais.

Em agosto de 2008, os dados mais sólidos sobre a PrEP são de um ensaio controlado randomizado, realizado pela Family Health International (FHI) em três países: Nigéria, Gana e Camarões. Localidades na Nigéria e em Camarões não concluíram o ensaio conforme planejado, mas colaboraram com dados parciais.

Dados de 859 voluntárias não indicaram aumento nos problemas de segurança ou eventos adversos entre os participantes que receberam o TDF diariamente em relação aos que receberam placebo.

Há algumas evidências de que o TDF pode afetar a função hepática ou renal em pessoas com HIV, ou

causar uma pequena redução na densidade óssea de alguns pacientes. O TDF e o TDF/FTC apresentam alguma atividade anti-viral contra o vírus da hepatite B. É possível que haja problemas específicos em pessoas com hepatite B não-diagnosticada ou não-tratada que interromperam o uso da PrEP para prevenção contra o HIV. Enquanto as pessoas estiverem usando a PrEP, ela pode ajudar no controle da hepatite B. Quando interrompem o uso, os sintomas podem surgir. Os únicos dados desses problemas são provenientes de 22 participantes do ensaio indicado acima. Embora não haja evidências do surgimento de sintomas nesse grupo, serão necessárias mais informações, inclusive o acompanhamento por um prazo mais longo de um número maior de pessoas.

*Se os ensaios da PrEP realmente se mostrarem eficazes, será fundamental continuar coletando mais dados sobre a segurança e os efeitos colaterais quando a PrEP for utilizada em grupos maiores e mais diversificados de pessoas por períodos mais prolongados que o período dos ensaios clínicos.*

Se os ensaios da PrEP realmente se mostrarem eficazes, será fundamental continuar coletando mais dados sobre a segurança e os efeitos colaterais quando a PrEP for utilizada em grupos maiores e mais diversificados de pessoas por períodos mais prolongados que o período dos ensaios clínicos.

Os dados das mulheres que se inscreveram nas três localidades não permitem realizar avaliações sobre a

eficácia. Ocorreram oito infecções por HIV no estudo: duas em mulheres que estavam tomando a PrEP e seis em mulheres que tomavam placebo. (O estudo foi duplo-cego, ou seja, nem as voluntárias nem a equipe do estudo sabiam quem estava recebendo o medicamento experimental e quem estava recebendo placebo). Os dados disponíveis até hoje nos indicam que mais estudos se justificam com urgência.

## ALGUMAS PREOCUPAÇÕES EM RELAÇÃO À PREP

### Resistência ao medicamento

E se a PrEP não conseguir proteger alguém contra a infecção pelo HIV e essa pessoa continuar tomando o medicamento durante meses antes de realizar um exame de HIV e ficar sabendo que é soropositiva? Entre o momento da infecção e o momento da interrupção da PrEP, ela estaria, na verdade, tomando um ou dois medicamentos para o tratamento contra a infecção pelo HIV. Um tratamento eficaz contra o HIV envolve a combinação de três ou mais medicamentos. O uso de um ou dois medicamentos é menos eficaz. Quando o HIV se multiplica numa pessoa que não esteja em uma terapia eficaz, o vírus no organismo pode desenvolver resistência ao medicamento. Assim, pode acontecer que se alguém estiver tomando a PrEP, for infectado pelo HIV e depois continuar tomando a PrEP por algum tempo, possa desenvolver um tipo de HIV resistente ao TDF e/ou ao FTC. Embora haja outros medicamentos que constituam um tratamento eficaz contra o vírus, em combinação tripla, essa resistência anti-retroviral poderá limitar as opções de tratamento da

*A administração da PrEP criará dificuldades para os órgãos de saúde pública e para os educadores comunitários: eles precisarão informar as pessoas sobre as vantagens de proteção da PrEP, além de enfatizar que ninguém submetido ao tratamento deve pressupor que a proteção será total.*

peessoa. Também é possível que uma pessoa transmita a outra pessoa um vírus resistente.

### Eficácia parcial: um conceito possivelmente desafiador

Não se espera que a PrEP proporcione 100% de proteção contra o HIV. Ela pode reduzir o risco de contrair o HIV, mas o uso de preservativos e outras estratégias continuam sendo importantes para reduzir o risco de infecção. Por isso, a administração da PrEP criará dificuldades para os órgãos de saúde pública e para os educadores comunitários: eles precisarão informar as pessoas sobre as vantagens de proteção da PrEP, além de enfatizar que ninguém submetido ao tratamento deve pressupor que a proteção será total. Além disso, será fundamental garantir o acesso a exames de HIV para reduzir a demora na identificação de novas infecções entre as pessoas que recebem a PrEP.

### Comportamento mais arriscado?

Existem preocupações a respeito da maneira como as pessoas se comportarão se receberem um frasco de comprimidos que, associados aos preservativos e/ou a seringas esterilizadas, possa oferecer proteção parcial contra a infecção pelo

HIV. Algumas pesquisas comportamentais indicam que o advento da terapia combinada contra a AIDS elevou as taxas de infecção por HIV nos EUA, pois algumas pessoas com risco elevado de infecção deixaram de se preocupar muito com o HIV e se descuidaram da sua proteção. O mesmo tipo de “compensação de risco” ou “desinibição” também pode ser um fator no uso da PrEP. Se a PrEP comprovar eficácia parcial e caso seu uso pelas pessoas aumente consideravelmente suas taxas de comportamento de risco, as pessoas poderão, na verdade, estar aumentando seu risco de infecção, pois a PrEP, como qualquer outra estratégia, não proporcionará proteção completa. Algumas pessoas podem recusar-se a usar preservativos se souberem que seu parceiro sexual está tomando a PrEP e, portanto, está teoricamente “protegido” contra o HIV.

No estudo do FHI indicado anteriormente, aparentemente não houve o aumento do comportamento de risco entre os participantes do ensaio. Os participantes que receberam aconselhamento sobre prevenção e preservativos afirmaram que o número dos seus parceiros sexuais nos 30 dias anteriores foi reduzido entre a triagem de inscrição e as visitas de acompanhamento durante o ensaio. Além disso, o uso de preservativos informado pelos próprios voluntários do ensaio aumentou entre a triagem e o acompanhamento. Naturalmente, o comportamento das pessoas em um ensaio clínico pode ser muito diferente do seu comportamento normal. Os dados comportamentais, como ocorre na maioria dos outros estudos de prevenção do HIV, dependem de comunicações espontâneas dos participantes do ensaio, e alguns deles podem ter

dito à equipe do estudo o que achavam que a equipe queria ouvir. Não é possível extrapolar resultados a partir dos dados do estudo para saber como as pessoas reagiriam se a PrEP comprovasse sua eficácia e fosse amplamente distribuída como proteção contra o HIV.

### Estigma social

As pessoas que usam medicamentos de PrEP podem estar sujeitas à estigmatização e discriminação, pois as outras pessoas podem pressupor que todos os que tomam a PrEP fazem parte de um grupo de risco elevado de infecção por HIV. Por outro lado, é possível que a PrEP possa realmente desestigmatizar o HIV em alguns contextos, destacando que a doença é causada por uma infecção viral, e não por alguma falha moral.

### Qual é a situação das pesquisas da PrEP?

Atualmente, sete ensaios com a PrEP estão em andamento ou em suas etapas de planejamento. Em

seu conjunto, esses ensaios foram projetados para gerar resultados em diversas populações, representando várias vias de transmissão do HIV, entre elas:

- usuários de drogas injetáveis (UDIs) em um ensaio na Tailândia;
- homens gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH) em ensaios realizados no Brasil, no Equador, no Peru, na Tailândia e nos Estados Unidos;
- homens e mulheres heterossexuais em um ensaio em Botsuana;
- casais heterossexuais sorodiscordantes em ensaios realizados no Quênia e em Uganda;
- mulheres (consideradas de “alto risco” ou “sexualmente ativas”, dependendo do estudo) em ensaios realizados na África oriental e meridional.

Além disso, a Rede de Ensaios com Adolescentes, financiada pelo NIH (Instituto Nacional de Saúde dos EUA) já está nos estágios de planejamento de um ensaio de preparação para a PrEP que subsidiará o projeto de um possível ensaio futuro de eficácia e aceitabilidade da PrEP em homens gays jovens e outros HSH.

Se forem concluídos com êxito, esses ensaios produzirão uma grande quantidade de informações que permitirão às autoridades de saúde pública tomar decisões bem-informadas sobre se e como usar a PrEP. Mas as pesquisas da PrEP estão demorando mais que o esperado.

Mesmo depois de iniciados, os ensaios podem, muitas vezes, incluir localidades ou ampliar seu grupo de participantes a fim de cumprir as metas dos ensaios. Esses ajustes podem ser necessários no contexto dos ensaios da PrEP em andamento, e deve haver verbas suficientes à disposição dessas e outras atividades.

*Os dados comportamentais, como ocorre na maioria dos outros estudos de prevenção do HIV, dependem de comunicações espontâneas dos participantes do ensaio, e alguns deles podem ter dito à equipe do estudo o que achavam que a equipe queria ouvir. Não é possível extrapolar resultados a partir dos dados do estudo para saber como as pessoas reagiriam se a PrEP comprovasse sua eficácia e fosse amplamente distribuída como proteção contra o HIV.*

**Ensaio em curso e planejados da PrEP em agosto de 2008**

Localidade	Patrocinador/ Financiador	População (modo de exposição)	Vias de intervenção	Estratégia(s) de PrEP testadas	Situação/Conclusão prevista
Estados Unidos	CDC	400 homens gays e outros HSH (pênis/reto)	1	TDF	Recrutamento finalizado – em andamento/2009
Tailândia	CDC	2.400 UDI (parenteral)	1	TDF	Recrutando /2009
Botsuana	CDC	1.200 homens e mulheres heterossexuais (pênis/vagina)	1	TDF/FTC (mudança do TDF no 1º trimestre de 2007)	Recrutando/2010
Brasil, Equador, Peru, EUA, outras localidades a definir (estudo iPrEX),	NIH, BMGF	3.000 homens gays e outros HSH (pênis/reto)	1	TDF/FTC	Recrutando /2010
Quênia, Uganda (Estudo de PrEP de Parceiros)	BMGF	3.900 casais heterossexuais sorodiscordantes (pênis/vagina)	2	TDF; TDF/FTC	Recrutando /2012
Quênia, Maláui, África do Sul, Tanzânia (FEMPrEP)	FHI, USAID	3.900 mulheres de alto risco (vaginal)	1	TDF/FTC	Planejamento/2012 Início previsto 3 Trimestre/2008
África Meridional; localidades específicas a definir (estudo VOICE)	MTN, NIH	4.200 mulheres sexualmente ativas (vaginal)	3	TDF; TDF/FTC; TDF gel	Planejamento/2012 Início previsto 1 Trimestre/2009

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

**Dificuldades das Pesquisas**

Entre as dificuldades enfrentadas por todas as pesquisas de prevenção do HIV, entre elas os estudos da PrEP, estão:

- Demora maior que o previsto para o recrutamento.
- Incidência do HIV inferior à prevista.
- Taxas de gravidez superiores ao esperado. O uso do produto é muito freqüentemente interrompido nas voluntárias que engravidam durante os ensaios, e isso pode levar a uma perda significativa de capacidade estatística e prejudicar os resultados do ensaio.

- Preocupações com os baixos níveis de adesão. Uma baixa adesão pode prejudicar os resultados do ensaio, e constituiu um grande problema em ensaios clínicos de HIV, inclusive pesquisas clínicas sobre o uso do diafragma, pelo menos um candidato a microbicida e pelo menos um ensaio de HSV-2. (Os pesquisadores que trabalharam num ensaio de PrEP calcularam que o medicamento foi usado em no máximo 68% dos dias do estudo).

**Respostas nebulosas...**

O impacto dos problemas mencionados acima (inclusive a incidência do HIV, gravidez e adesão) pode

gerar resultados que indiquem a eficácia da PrEP, mas dentro de um intervalo amplo de níveis possíveis de eficácia – por exemplo, entre 10% e 80% de eficácia – sem nenhuma indicação clara do seu verdadeiro valor. Para os planejadores de saúde pública isso dificultaria em determinar a maneira mais eficaz de usar a PrEP e complicaria os testes da segunda geração de medicamentos para uso na PrEP. Uma conclusão prematura de que um determinado composto é tão eficaz quanto a PrEP poderia prejudicar o trabalho de prevenção e acabar com o desenvolvimento e os testes de outras abordagens de prevenção.

Em virtude do fato de os primeiros estudos de PrEP serem realizados em diferentes grupos populacionais que representam diferentes vias de transmissão do HIV, os estatísticos terão dificuldade para combinar dados de estudos cuja apresentação de resultados esteja marcada para 2010. Isso significa que os ensaios em andamento levarão a uma aceitação ampla da PrEP apenas se conseguirem demonstrar uma eficácia relativamente alta e, então, talvez apenas nas populações que estiverem sendo estudadas.

### ...ou resultados surpreendentes?

Também é possível que, apesar de todas as dificuldades, a PrEP acabe por demonstrar tanta eficácia que os ensaios gerarão resultados conclusivos de eficácia antes do previsto.

Cada um dos estudos na tabela acima estão sujeitos a análises intermediárias, realizadas antes que todos os dados sejam recebidos e que o estudo seja concluído. Uma delas poderia demonstrar a clara eficácia da PrEP, e neste caso o Comitê de Segurança e Monitoramento de Dados (DSMB) que analisa os resultados, poderá decidir por antecipar o anúncio dos resultados.

### Qual será o impacto sobre as pesquisas futuras?

Resultados positivos em um ensaio de PrEP podem mudar o futuro das pesquisas de prevenção do HIV. A combinação de ARV em TDF/FTC pode tornar esse composto mais eficaz contra as infecções por HIV do que o TDF sozinho. Mas o primeiro ensaio de PrEP, cuja apresentação dos resultados de eficácia está programada (o estudo de UDI na Tailândia), está testando o TDF, não o TDF/FTC. Se esse estudo demonstrar um nível de eficácia elevado, a ética exigirá que fosse administrado

o TDF aos participantes de ensaios que estão na via do placebo em outros ensaios de PrEP (embora a via de infecção nos outros ensaios não seja igual à do ensaio tailandês)? Em caso afirmativo, esses participantes receberiam alguma vantagem de proteção, mas a redução esperada na incidência do HIV e a alteração do projeto do estudo no meio dos ensaios com o TDF/FTC poderiam impossibilitar a conclusão da pesquisa clínica desse produto combinado, possivelmente mais promissor.

Um resultado positivo em qualquer ensaio também suscitaria questionamentos sobre o projeto de ensaios subsequentes, especialmente a questão do que deve ser administrado aos voluntários do grupo do placebo em outros ensaios de prevenção em andamento. Todos os estudos (vacinas, microbicidas etc.) seriam obrigados a oferecer PrEP aos voluntários se houvesse vantagens em um ensaio realizado com uma população específica? O que os ensaios de PrEP em andamento precisariam fazer?

Esses tipos de dificuldades seriam bem-vindos: eles significariam que o mundo contaria com outras estratégias de prevenção para incluir nas ofertas existentes. Mas também dificultariam as decisões sobre o prosseguimento de outros estudos de segurança e eficácia.

Os resultados dos ensaios em andamento – todos eles testam o uso diário da PrEP – também podem representar grandes dificuldades para os futuros estudos de dosagens intermitentes de PrEP. Demonstrar que a dosagem intermitente proporciona um nível de proteção equivalente ao da dosagem diária provavelmente exigiria o aumento substancial da dimensão dos estudos (eles precisariam ser maiores do que demonstrar que uma das dosagens seria, em si, eficaz em comparação com o placebo).

A orientação da UNAIDS e da Organização Mundial de Saúde (OMS), desenvolvida em colaboração com vários grupos interessados, será fundamental para apoiar políticas e decisões de âmbito nacional quanto a essas questões. No caso dos ensaios com a circuncisão masculina, quando o primeiro ensaio foi interrompido depois de pouco tempo com base em resultados positivos de eficácia, os pesquisadores continuaram dois outros estudos para confirmar as conclusões sobre a eficácia.

A recente publicação Considerações Éticas em Ensaio Biomédicos de Prevenção do HIV (UNAIDS/OMS) afirma que a introdução de novos métodos de redução de riscos em ensaios clínicos em andamento deveria ser “baseada em consultas a todas as partes envolvidas nas pesquisas, inclusive a comunidade” e que os mecanismos de negociação entre as partes deveriam ser estabelecidos no protocolo dos estudos.

Aguardar a confirmação, o esclarecimento, a coleta minuciosa de dados e a análise dos resultados da PrEP através de dois ou mais ensaios faz sentido, desde que seja possível concluir ensaios subsequentes de maneira pontual. O mundo precisa de mais estratégias de prevenção do HIV o mais rápido possível. Com a PrEP, assim como em qualquer outra intervenção experimental, essa urgência precisa ser equilibrada com a necessidade de confiar na segurança e na eficácia da intervenção.

### Quais são as obrigações dos testes de prevenção do HIV em relação aos voluntários?

Os ensaios clínicos de PrEP tiveram uma história tumultuada, com alguns sendo interrompidos no Camboja e em Camarões devido a preocupações levantadas pelas comunidades parti-

cipantes. Alguns defensores na Tailândia continuam preocupados com aspectos da realização de ensaios de PrEP entre UDI no país. Em cada um desses casos, alguns defensores afirmaram que os ensaios não eram éticos em um ou mais aspectos, entre eles o aconselhamento inadequado aos voluntários sobre a prevenção do HIV, a falta de tratamento para infecções por HIV adquiridas durante os ensaios, um processo insuficiente de consentimento informado e o envolvimento limitado das comunidades no projeto dos ensaios.

Todos os participantes dos ensaios merecem aconselhamento abrangente, medicamento preciso e culturalmente relevante sobre a prevenção.

*Todos os participantes dos ensaios merecem aconselhamento abrangente, medicamento preciso e culturalmente relevante sobre a prevenção.*

Uma lição tirada dessas polêmicas é que podem surgir verdadeiros desacordos sobre se as comunidades, especialmente os grupos marginalizados e criminalizados cujos direitos humanos já estão comprometidos em muitos contextos, foram envolvidas de maneira significativa e produtiva na pesquisa. A AVAC acredita que, para que os ensaios de prevenção de HIV sejam éticos e contem com o apoio das comunidades afetadas, os seguintes princípios devem ser aplicados:

- Todos os participantes do ensaio merecem um aconselhamento abrangente, medicamento preciso e culturalmente relevante a respeito da prevenção, além de acesso contínuo a preservativos masculinos e femininos, circuncisão masculina e, onde a população estudada precisar, agulhas estéreis.

- Os participantes que forem infectados pelo HIV durante um ensaio devem receber tratamento, inclusive ARV, quando precisarem e em caráter contínuo – o ideal é que isso faça parte de programas nacionais de tratamento acessíveis para toda a população. Estamos muito satisfeitos em ver que a orientação da UNAIDS, divulgada em 2007, confirma que os participantes dos ensaios que forem infectados deverão receber regimes de tratamento contra o HIV “entre aqueles internacionalmente reconhecidos como ideais”.
- Os ensaios clínicos devem ser usados como oportunidades de levar benefícios às comunidades participantes, como a construção de clínicas médicas, o treinamento dos profissionais de saúde locais e a ampliação do acesso a exames de HIV, tratamentos e prevenção.
- Os participantes dos ensaios que forem infectados pelo HIV também precisam ter acesso a exames para determinar se o vírus é suscetível à terapia de primeira linha estabelecida. Os participantes precisam ter acesso a tratamentos de segunda e terceira linha, conforme o caso.
- O processo de consentimento informado deve ser preciso, completo e criado com o envolvimento de representantes da comunidade.
- Pessoas que sofrerem lesões físicas em virtude de sua participação em um ensaio deverão ser ressarcidas, além de receber tratamento gratuito para sanar qualquer dano físico que possa ter ocorrido.
- As comunidades locais, ativistas e pessoas de populações marginalizadas incluídas nos ensaios devem ser envolvidas em todos os estágios do processo de pesquisa.

No Brasil, no final do ensaio de PrEP, os voluntários devem continuar recebendo o esquema em teste por tanto tempo quanto eles participaram do estudo.

Além disso, os pesquisadores devem trabalhar para contemplar riscos especiais – inclusive a estigmatização e a discriminação – que os participantes do ensaio possam sofrer em virtude do seu envolvimento. Um exemplo conhecido: o ensaio da PrEP entre os UDI na Tailândia está sendo conduzido em meio à tomada de medidas duras do Governo contra usuários de drogas, o que pode tornar a participação no ensaio perigosa para algumas pessoas.

Dois publicações da UNAIDS que podem ajudar a orientar a implementação ética e sustentável dos ensaios clínicos de prevenção do HIV são: **Considerações éticas em ensaios biomédicos de prevenção do HIV**, desenvolvida em colaboração com a OMS, e **Diretrizes de práticas recomendadas de participação em ensaios biomédicos de prevenção do HIV**, desenvolvida em colaboração com a AVAC.

### Que perguntas permanecerão após a conclusão dos atuais testes de PrEP?

Todas as partes interessadas esperam que a atual safra de ensaios de PrEP gere resultados uniformes e positivos quanto à segurança, eficácia e eficiência da PrEP. Mas mesmo que os ensaios gerem esses resultados, será necessária uma pesquisa contínua para saber mais sobre a segurança de longo prazo e o potencial de resistência causada pelo uso da PrEP. Os ensaios em andamento também deixarão outras importantes perguntas sem resposta:

- **“Dosagem intermitente”:**

Todos os estudos de PrEP atuais solicitam que os participantes dos ensaios tomem o medicamento do estudo uma vez ao dia, mas um número limitado de pessoas já pode estar tomando o TDF ou o TDF/FTC de maneira intermitente, como pouco antes de um encontro sexual. Se uma dosagem intermitente ou menos que diária fosse eficaz, ela certamente seria mais fácil, mais econômica e possivelmente mais segura do que uma dose diária de ARV. Um estudo publicado em fevereiro de 2008 indicou que a dosagem intermitente do TDF/FTC protegeu macacos contra um vírus semelhante ao HIV em proporção comparável com a proteção de uma dosagem diária de PrEP. Mas esse é apenas um estudo, e macacos não são humanos, e os vírus semelhantes ao HIV não são o HIV, portanto, a validade desses resultados está longe de ser clara.

- **Outros medicamentos de PrEP:**

Estudos atuais indicam a segurança e a eficácia apenas do TDF e do TDF/FTC, mas os pesquisadores sugerem alguns outros compostos que podem ser adequados à PrEP. É importante que a área de PrEP já comece a considerar uma gama de produtos que não dependa do TDF.

- **Mais populações:**

Os estudos atuais não testam a PrEP em grávidas ou adolescentes (embora, como foi mencionado acima, um estudo de prontidão em adolescentes está em seus estágios de planejamento). Muitos pesquisadores acreditam que se a PrEP é eficaz em adultos inscritos nos ensaios atuais, há todos os motivos para crer que ela também funcionará em mulheres grávidas e jovens, mas primeiramente será essencial saber se a PrEP é segura para esses

grupos, e será necessário monitorar continuamente a segurança e eficácia. Mulheres que desejam engravidar nem sempre podem usar preservativos. Portanto, seria especialmente vantajoso para elas contar com uma opção a mais de prevenção do HIV, como a PrEP.

### Se a PrEP funcionar, quem a receberá?

Em um nível, os problemas de acesso e distribuição com o uso dos atuais candidatos a PrEP podem ser mais simples do que seriam com muitas outras novas opções de prevenção. O TDF e o TDF/FTC já têm licença para serem usados (como tratamento) em vários países do mundo. Portanto, haveria muito menos obstáculos legais do que com uma nova vacina ou um novo microbicida. Além disso, esses produtos já estão sendo fabricados, o que reduz o tempo de espera entre o final dos ensaios e o aumento da capacidade de produção em níveis suficientes. A Gilead, fabricante do TDF e do TDF/FTC, licenciou o TDF para a produção de genéricos e afirma esperar que acordos semelhantes sejam estabelecidos se o TDF/FTC comprovar sua eficácia para a PrEP.

O FTC e a combinação TDF/FTC não estão registrados na atualidade na ANVISA.

A Gilead licenciou empresas indianas para a fabricação destes antiretrovirais, com algumas condições. Entre elas a de que não vendessem para o Brasil.

Naturalmente, ainda não é tão fácil assim. A eficácia da administração de ARVs para a prevenção da transmissão de mãe para filho (PMTCT) foi estabelecida anos atrás e, hoje, apenas cerca de uma em cada três mulheres soropositivas tem acesso à PMTCT. A disponibilização ampla da PrEP, especialmente entre pessoas com maior risco de contrair o HIV, exigirá um acesso

consideravelmente maior a exames de HIV e à PrEP, assim como exigirá um planejamento organizado e novos financiamentos em grande escala.

### Estratégias de distribuição para tornar a PrEP eficaz e econômica

Assim como os preservativos masculinos e femininos, agulhas estéreis, a circuncisão masculina e outras estratégias comprovadas de prevenção, a eficácia da PrEP será determinada pelos programas de distribuição – e pelas pessoas que a utilizarão. Existem várias situações possíveis de distribuição da PrEP, como a dirigida a grupos específicos de alto risco, disponibilidade ampla ou programas que ofereçam a PrEP como parte de um pacote combinada à circuncisão masculina, tratamento de infecções sexualmente transmitidas (IST) e preservativos.

A distribuição da PrEP provavelmente envolverá algum tipo de consulta médica contínua para monitorar possíveis efeitos colaterais, o desenvolvimento de resistência do organismo ao medicamento, entre outros problemas. Além disso, exigirá exames periódicos de HIV para verificar se as pessoas não continuarão usando a PrEP caso se tornem soropositivas. A distribuição eficaz da PrEP dependerá do aumento das oportunidades de exames de HIV e de um treinamento minucioso dos profissionais de saúde em todo o mundo.

Para que a PrEP seja eficaz e econômica, as autoridades de saúde pública precisarão trabalhar com bastante antecedência com patrocinadores, fornecedores e comunidades no planejamento cuidadoso da distribuição da PrEP. Isso significará o acesso gratuito ao medicamento pelos grupos de maior risco que não puderem pagar por ele, além de programas para ajudar as pessoas a seguir a PrEP.

## Preparando-se para a PrEP: O que é necessário neste momento?

Ainda é muito cedo para saber se a eficácia e a segurança da PrEP contra infecções por HIV será comprovada, mas as evidências preliminares são suficientemente sólidas para justificar um esforço de pesquisa organizado e começar a realizar planos e preparativos. Entre as prioridades para autoridades de saúde pública, pesquisadores, doadores e defensores estão as seguintes:

1. Garantir que os ensaios clínicos atuais tenham as melhores chances de gerar resultados decisivos.
2. Identificar e investir em mais pesquisas.
3. Planejar agora o uso ideal da PrEP.
4. Preparar a compra e a distribuição globais da PrEP.
5. Fornecer financiamento adequado para a pesquisa.

## O Acesso e suas condições

1. A UNAIDS e a OMS devem estabelecer as bases de um programa global de distribuição da PrEP, projetado para afetar de maneira significativa a incidência do HIV através da distribuição dirigida da PrEP. Isso pode começar com projetos de distribuição em escala relativamente pequena, criados para subsidiar programas maiores posteriormente. Assim que houver dados suficientes de eficácia e segurança à disposição, os governos nacionais e os principais patrocinadores públicos e privados, além de organismos da ONU, devem estabelecer metas mundiais e nacionais em relação à PrEP para uma distribuição estratégica e dirigida, apoiadas por recursos significativos, suporte técnico apropriado e uma coordenação eficaz.

2. Quem pagará em âmbito global: O Fundo Global, o PEPFAR e outros importantes financiadores de serviços contra a AIDS precisam ter planos para disponibilizar rapidamente a PrEP em todo o mundo. O financiamento do Fundo Global deve estar disponível assim que orientações normativas sobre a PrEP forem divulgadas pela OMS e pela UNAIDS.
3. Preparar já a implementação: A UNAIDS, a OMS e os principais financiadores mundiais da saúde não devem esperar a disponibilidade de resultados de testes clínicos, e sim criar imediatamente consultas regionais e nacionais, preparar sistemas eficientes de suporte técnico, criar ferramentas para a tomada de decisões na área de saúde pública e ajudar os países a preparar-se para integrar a PrEP às suas estratégias nacionais. Epidemias nacionais diferentes exigirão estratégias de distribuição diferentes e o trabalho em planos de implementação nacional deve começar logo. Ao mesmo tempo, as autoridades de saúde pública precisam deixar claro que a eficácia da PrEP ainda não foi estabelecida.
4. Desenvolver orientação e apoio: A UNAIDS, a OMS, o Fundo Global, a PEPFAR e as principais organizações de serviços contra a AIDS devem estar preparadas para a possibilidade de que a PrEP demonstre um alto nível de eficácia. Esses dados podem surgir antes da data prevista para o final dos ensaios. Assim como a OMS/UNAIDS fizeram com a circuncisão masculina, esses e outros órgãos normativos precisam preparar-se para oferecer orientação sobre diversos aspectos, entre eles consultas à comunidade, integração da

PrEP aos serviços de prevenção do HIV, estratégias de comunicação e módulos de treinamento para profissionais de saúde.

5. Monitorar a distribuição: A UNAIDS e outras organizações mundiais na área de saúde precisam de um plano para a Fase IV (pós-comercialização) de pesquisa, capaz de gerar as informações necessárias sobre a segurança, a toxicidade, a resistência ao medicamento, a adesão, os impactos comportamentais, as estratégias de distribuição e outros aspectos essenciais no longo prazo. A UNAIDS, a OMS e outros líderes mundiais na área de saúde precisam de uma estratégia de pesquisa de implementação e uma iniciativa didática para a distribuição da PrEP.

A PrEP pode demonstrar ser ineficaz. Ela também pode acabar sendo oportunidade nova, única e importante para que o mundo reduza a infecção pelo HIV e mude os rumos da epidemia. As pessoas com risco de contrair o HIV não devem ter atrasos desnecessários nas pesquisas da PrEP. E também não podemos esperar por resultados definitivos para estabelecer planos de uso da PrEP para causar o máximo impacto de saúde pública contra a pandemia.

No Brasil estão sendo conduzidos ensaios de PrEP entre homens que fazem sexo com homens. Os centros são a Fiocruz (RJ), o Projeto Praça Onze (RJ) e a USP (SP) e o estudo denomina-se iPrEX.

Esses tipos de dificuldades seriam bem-vindos: eles significariam que o mundo contaria com outras estratégias de prevenção para incluir nas ofertas existentes. Mas também dificultariam as decisões sobre o prosseguimento de outros estudos de segurança e eficácia. ■

# AVALIADO EM ESTUDOS COM MACACOS O POTENCIAL DE UM MICROBICIDA E DE UMA PREP PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO SEXUAL

Gus Cairns, 23 de setembro de 2008, *aidsmap*

**D**e acordo com dois estudos publicados em agosto último, os géis com microbicidas e a profilaxia pré-exposição com fármacos anti-retrovirais (ARV) orais parecem conferir, nos estudos com animais, proteção contra a exposição anal ao equivalente de HIV no macaco.

O estudo mostra ainda que, provavelmente, a utilização de dois fármacos é melhor que a de um só, que a adesão intermitente aumenta substancialmente o risco de infecção e que, mesmo quando a profilaxia pré-exposição (PrEP, em inglês) não evita a infecção, ela pode resultar numa progressão da infecção pelo HIV significativamente mais lenta, devido à atenuação do pico de carga viral que ocorre imediatamente após a infecção.

Os detalhes completos de dois estudos realizados com modelos animais foram recentemente publicados na revista PLoS Medicine. Um dos estudos dizia respeito a um gel microbicida (Cranage et al) e o outro à PrEP oral (Garcia-Lerma et al); em ambos os casos procurava-

se avaliar a capacidade das substâncias para evitar a infecção pelo HIV por via retal.

Os resultados preliminares de ambos os estudos foram apresentados na conferência do CROI, em Los Angeles, em 2007. Os resultados sobre esta prevenção retal são complementados pelos resultados de um estudo em macacos que utilizava o tenofovir e o FTC como microbicida vaginal, apresentados recentemente na Conferência do México.

Atualmente, estão sendo desenvolvidos géis microbicidas contendo fármacos ARV (como o tenofovir) que podem ser usados nas relações sexuais vaginais. Muito em breve terá início um ensaio internacional

de grande escala que comparará um microbicida vaginal contendo tenofovir com uma PrEP oral utilizando tenofovir ou uma combinação de tenofovir e FTC (emtricitabina) - Truvada®.

A PrEP – que consiste no uso de fármacos ARV para prevenir a infecção pelo HIV – já está sendo testada em cinco grandes ensaios internacionais - incluindo dois em homens que têm sexo com homens (HSH) -, de modo a perceber-se o grau de eficácia da proteção por ela conferida contra a infecção vaginal e anal pelo HIV.

Os estudos em HSH comparam quer o tenofovir, quer o Truvada®, com placebo, estando os primeiros resultados previstos para 2009 e 2010, respectivamente.

No que se refere a estas duas tecnologias preventivas, porém, subsistem ainda muitas questões por resolver. Os dados dos estudos com animais podem fornecer informação importante para ajudar a interpretar os resultados desses estudos, bem como contribuir para o desenho de futuros estudos.

*Muito em breve terá início um ensaio internacional de grande escala que comparará um microbicida vaginal contendo tenofovir com uma PrEP oral utilizando tenofovir ou uma combinação de tenofovir e FTC*

**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 patogêno, como o HIV. Os anticorpos de ligação podem ou não levar à eliminação do patógeno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**gp120 (glicoproteína 120):** glicoproteína do envelope do HIV. Ela se liga à molécula CD4+ da célula T auxiliar durante a infecção. Foi estudada como vacina 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.

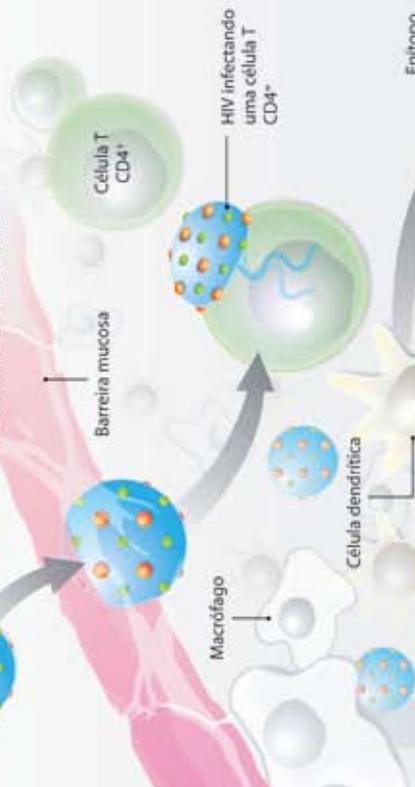
**Imunidade mediada por células** (também chamada **imunidade celular**): a parte do sistema imunitário cujo alvo são as células do hospedeiro que estão infectadas por microorganismos como vírus, fungos ou algumas bactérias. É coordenada pelas células T auxiliares e pelas CTLs.

**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.

# Entendendo o sistema imunológico e as estratégias das vacinas contra a Aids

## COMO O HIV INTERAGE COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO

**1** Para estabelecer uma infecção depois da transmissão sexual, o vírus precisa atravessar a barreira mucosa, a primeira linha de defesa do organismo. Depois de atravessá-la, o HIV infecta principalmente as células T — especificamente, as células T CD4+. Os vírus não são capazes de sobreviver sem infectar as células humanas e usá-las a fim de produzir mais vírus, que, então, podem infectar mais células, dando início a um ciclo vicioso. Bilhões de cópias do HIV são geradas por dia em um indivíduo infectado, o que leva à destruição maciça das células T. Isso é particularmente prejudicial porque as células T têm a função de soldados decisivos para o sistema imunológico e, sem elas, as defesas do organismo ficam debilitadas.



**2** Dois tipos de células conhecidas como células dendríticas e macrófagos, que fazem parte do sistema imunológico inato, patrulham o organismo e podem detectar a presença do HIV ou de células infectadas pelo HIV. Assim que uma infecção é detectada, as respostas imunológicas inatas são ativadas.

**3** As células dendríticas e os macrófagos capturam o vírus e cortam o HIV em pequenos fragmentos chamados "epítipos" que são, então, exibidos na superfície da célula. Essas células, juntamente com as células T CD4+ infectadas pelo HIV, então, se encaminham aos nódulos linfáticos. Os fragmentos do HIV na superfície das células dendríticas e dos macrófagos agem como sinais de advertência com a finalidade de alertar as células imunológicas localizadas no nódulo linfático sobre a infecção e dar início às respostas imunológicas adaptativas ao HIV.

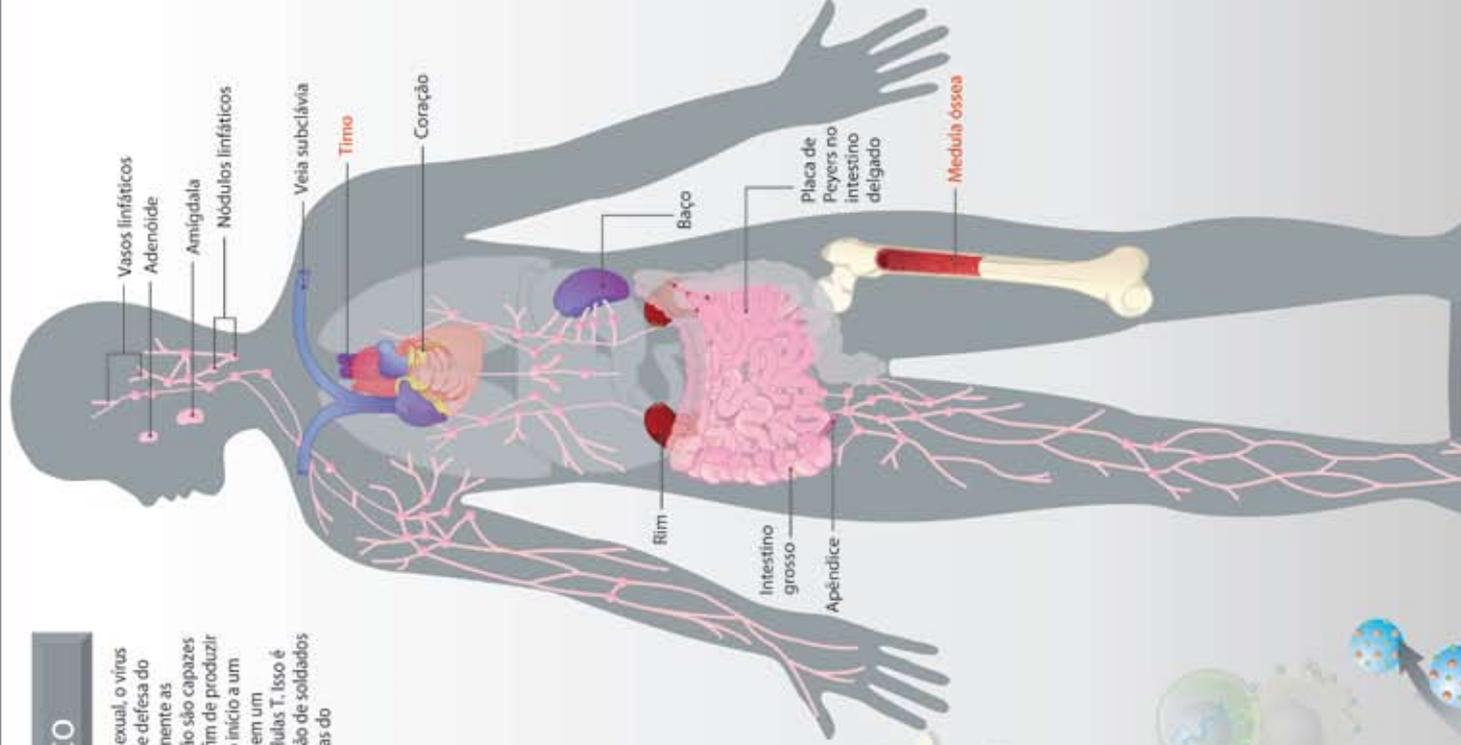


**4** As células B e T localizadas no nódulo linfático são ativadas, estimulando a produção de mais células T CD4+ infectadas pelo HIV.

OS SERES HUMANOS SÃO REPETITIVAMENTE EXPOSTOS a diversos tipos de organismos causadores de doença conhecidos como patógenos, incluindo vírus e bactérias, que representam uma ameaça à saúde. O organismo se defende contra tais invasores estranhos valendo-se de uma rede incrivelmente complexa de células, moléculas, tecidos e órgãos que, juntos, compõem o sistema imunológico.

Existem duas categorias de defesas usadas pelo sistema imunológico para combater patógenos: inata e adquirida. As respostas imunológicas inatas são as primeiras a reagir contra um vírus invasor, agindo dentro de um período de horas. Essas respostas não são específicas, portanto, não importa se o patógeno é um vírus do resfriado ou o HIV, a resposta é bastante semelhante. As respostas inatas nem sempre acabam com uma infecção. Em vez disso, elas ajudam a controlar o vírus até que as respostas imunológicas adquiridas estejam prontas para entrar em ação. As respostas imunológicas adquiridas, também conhecidas como adaptativas, demoram de dias a semanas para serem ativadas, em parte porque são produzidas em resposta a um patógeno específico. As respostas adquiridas são divididas em dois tipos: respostas celulares e de anticorpos.

As respostas imunológicas adquiridas são orquestradas por duas classes principais de células: As células B, que produzem anticorpos, e as células T, que conduzem respostas imunológicas celulares. As células B e T são geradas na medula óssea e no timo (exibido em vermelho), e, de lá, migram por todo o organismo. Elas amadurecem nos nódulos linfáticos, baço e nos tecidos mucosos que revestem os tratores intestinais, nasais, respiratórios e genitais. As células B e T transitam entre os tecidos e os órgãos usando uma rede de vasos conhecida como sistema linfático. Os nódulos linfáticos ocorrem onde os vasos linfáticos convergem e são os centros de comunicação onde as diferentes células do sistema imunológico se



encontram e se comunicam.



## ESTRATÉGIAS ATUAIS DA PESQUISA DE VACINAS CONTRA A AIDS

Vacinas são uma maneira altamente eficaz de treinar o sistema imunológico a combater patógenos. Os cientistas só começaram a estudar o sistema imunológico depois que o conceito de vacinação foi descoberto. Atualmente, os pesquisadores estão explorando diversas estratégias em um esforço para desenvolver uma vacina eficaz contra a Aids.



**1** Para gerar uma resposta imunológica contra o HIV, os pesquisadores têm estudado maneiras diferentes de introduzir em humanos partes inofensivas do vírus, conhecidas como "imunógenos", que não são capazes de causar infecção. Algumas técnicas envolvem o uso de outros vírus, como o vírus do resfriado, bactérias ou DNA como transportadores de imunógenos do HIV. Transportadores virais e bacterianos são conhecidos como vetores. Outra técnica consiste em usar uma proteína do HIV como imunógeno.

**2** Como a vacina não contém HIV, não ocorre uma verdadeira infecção pelo HIV. Em vez disso, depois da vacinação, os imunógenos são capturados por células, como as células dendríticas, e apresentados na sua superfície. A seguir, essas células se encaminham aos nódulos linfáticos. Isso provoca respostas imunológicas celulares e de anticorpos.

**3** Uma proteção vitalícia contra um patógeno é possível por causa da ativação das respostas imunológicas adaptativas, o que resulta em algo chamado memória imunológica. Células de memória T e B são geradas em resposta a uma vacina, da mesma maneira que durante uma verdadeira infecção, e permanecem no organismo. Induzir células de memória T e B é vital para a proteção induzida por meio de vacina contra o HIV.

**4** As células de memória induzidas por vacina são ativadas quando o sistema imunológico encontra, no futuro, o vírus verdadeiro, o HIV. As células de memória permitem que o sistema imunológico reaja mais rápida e fortemente — as respostas de anticorpos são tipicamente de 100 a 1000 vezes mais poderosas do que aquelas inicialmente induzidas — e podem impedir que ocorra uma infecção.

células B e T específicas ao HIV. Conforme mais células T CD4+ são geradas em resposta ao HIV, elas se tornam células-alvo a serem infectadas pelo vírus. A partir do nódulo linfático, o HIV também é amplamente dispersado no fluxo sanguíneo e por todo o organismo.

Célula infectada destruída pela célula T "assassina" CD8+

**5** Dois tipos de células T ativadas têm uma função importante para a resposta do sistema imunológico adaptável contra o HIV — as células T CD4+ e CD8+. As células T CD4+ são chamadas de células "ajudantes", pois orquestram as respostas imunológicas adaptáveis, ajudando a ativar as células T "assassinas" CD8+, assim como as células B. As células T assassinas podem se ligar às células infectadas pelo HIV e destruí-las. As células T CD4+ também ajudam a ativar as células B que produzem e secretam proteínas anti-HIV em formato de Y, chamadas anticorpos. Esses anticorpos podem se ligar ao HIV e impedir-lo de infectar suas células-alvo. No entanto, à medida que o HIV se multiplica, ele passa por mutações que alteram o seu formato, o que acaba por tornar estes anticorpos ineficazes.

HIV alterado

O HIV alterado continua a infectar e a destruir as células T CD4+ por todo o organismo

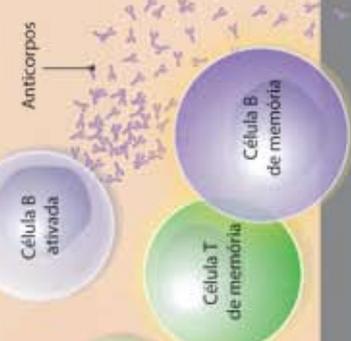
**6** Durante o processo da infecção pelo HIV, algumas das células T e B que foram geradas são armazenadas pelo sistema imunológico como células de memória. As células de memória permanecem no organismo. No entanto, na maioria dos indivíduos infectados pelo HIV, o vírus acaba debilitando o sistema imunológico e todas as respostas imunológicas perdem a sua efetividade. Células de memória semelhantes também podem ser induzidas pela vacinação. Pesquisadores estão tentando desenvolver uma vacina contra a Aids que induza respostas de memória contra o HIV, o que permitiria ao organismo combater uma possível infecção (ver à direita).

PELE

Imunógenos do HIV

Célula dendrítica capturando imunógenos

Depois de fazerem o percurso até os nódulos linfáticos, as células T e B são ativadas e as células de memória também são geradas



DIAS

SEMANAS



**vax**  
WWW.VAXREPORT.ORG

Ilustração de Lucy Reading-Ikkanda

Colaboração e Distribuição do Projecto  
Grupo de Vacinas e Vírus

**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 ocorre num voluntário durante um ensaio clínico.

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

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

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

**LAI:** nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

**Linfócito T CD8+:** célula imunitária que carrega o “conjunto de diferenciação 8” marcador (CD8). As células T CD8 podem ser citotóxicas (matadoras) ou supressoras.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Retrovírus:** nome comum ao HIV e outros vírus cujo material genético é carregado na forma de RNA no lugar de DNA. Esses vírus também contêm a enzima transcriptase reversa que transcreve RNA em DNA. Esse processo é o oposto do que normalmente acontece em animais e plantas onde o DNA é transformado em RNA, de onde o “retro” do prefixo.

**SF:** nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uma das áreas de incerteza tem a ver com a dúvida sobre se o tenofovir isoladamente é suficientemente potente para proteger contra a infecção.

Também não está claro se um microbicida tópico contendo uma substância ARV será suficiente para proteger contra a exposição, ou se, para evitar a infecção, será necessária uma distribuição da substância por todo o organismo.

Também se levantam algumas questões sobre o grau necessário de adesão à PrEP, e o nível de concentração dos medicamentos no sangue que é necessário atingir de modo a garantir proteção.

E se a PrEP ou um microbicida contendo ARV(s) não proteger contra a infecção, poderá ainda ter algum efeito sobre a progressão da doença?

Os resultados dos dois estudos retais agora publicados fornecem, em conjunto, algumas respostas provisórias a estas questões, embora deva ser notado que se tratam de estudos em animais.

Os microbicidas com apenas um fármaco ou os regimes de PrEP podem não ser suficientemente potentes a longo prazo.

A eficácia de um gel de tenofovir em deter uma única exposição ao SIV (Vírus da Imunodeficiência dos Símios, ou SIV, em inglês) foi de cerca de 66%.

A eficácia de uma PrEP oral com FTC (emtricitabina) a exposições repetidas foi de cerca de 33%. O uso conjunto do tenofovir e do FTC, porém, aumentou substancialmente a eficácia.

*Não está claro se um microbicida tópico contendo uma substância ARV será suficiente para proteger contra a exposição, ou se, para evitar a infecção, será necessária uma distribuição da substância por todo o organismo*

A quantidade de substância absorvida pelos tecidos e presente no plasma é fundamental. No caso do estudo do microbicida, nenhum macaco com uma concentração plasmática (i.e., no sangue) total de tenofovir superior a 0.11% da dose total de fármaco administrada se infectou; pelo contrário, todos os animais com uma concentração plasmática inferior foram infectados.

No caso do estudo da PrEP, a dosagem oral com o equivalente a um comprimido de Truvada® protegeu quatro em seis macacos; o aumento da dose de tenofovir para 3 a 4 vezes o equivalente oral e injetando essa quantidade por via subcutânea protegeu seis em seis macacos, embora, provavelmente, esta dose fosse tóxica para os humanos (nota: a injeção subcutânea de tenofovir e FTC aumentou muito pouco a exposição aos fármacos, em comparação com o que seria obtido com a administração oral; a administração por via injetável foi utilizada por razões práticas).

A 'adesão' dos macacos às doses orais de tenofovir foi boa, variando entre uma a sete doses perdidas (86%-98% de adesão – as doses eram espalhadas na fruta). Contudo, ambos

os macacos infectados apresentavam uma adesão abaixo da média; apenas saltaram uma dose cada antes da infecção, mas depois saltaram mais algumas, o que pode ter contribuído para a infecção ter se estabelecido.

Os dois estudos descobriram que a maioria dos animais que se infectou com o SIV, apesar de ter recebido o microbicida ou PrEP, apresentava uma evolução diferente da infecção, vindo a desenvolver cargas virais substancialmente mais baixas.

O estudo da PrEP descobriu que os animais infectados expostos à PrEP apresentavam um pico de carga viral dois logs (100 vezes) inferior ao dos animais infectados do grupo controle.

O estudo do microbicida mostrou que, dos três animais infectados, um também apresentava uma carga viral cerca de dois logs mais baixa que a média, que diminuía espontaneamente até à indetectabilidade. O outro acabava por desenvolver uma carga viral normal, mas depois de um atraso substancial, em comparação com os animais do grupo de controle. Esta situação poderia traduzir-se numa progressão significativamente mais lenta para AIDS.

Em relação a estes dados, o estudo do microbicida também descobriu que a maioria dos animais 'expostos não infectados' apresentava respostas imunitárias ao HIV nas suas células T (CD4 e CD8). As células circulantes apresentavam (em três de seis animais, bem como no animal com placebo que permaneceu sem infecção) respostas imunitárias significativas a uma parte do revestimento viral, a proteína **gag**.

Segundo os investigadores, estes dados parecem sugerir a possibilidade de uso de uma estratégia de combinação de um microbicida com vacinação (que associasse fármacos ARV com estimuladores imunitários), com o objetivo de suscitar aquele tipo de resposta imunitária.

Em contraste, em três de quatro animais não infectados, a biópsia de células imunitárias do intestino apresentava respostas imunitárias a uma ampla série de proteínas do SIV. O que indica, segundo os investigadores, que vírus inteiros são capturados por células dendríticas no intestino, mas sem deflagrar a infecção. A infecção ativa apenas se estabelece quando estas células apresentam o vírus às células T nos nódulos linfáticos.

O que significa que um microbicida tópico dispõe de uma janela temporal estreita para atuar, uma vez que os vírus são 'sequestrados' muito rapidamente para a corrente sanguínea. Certamente, no estudo do microbicida, a eficácia do microbicida administrado duas horas após a exposição não era superior à do placebo.

O potencial da PrEP oral para criar resistência aos fármacos ARV é elevado. No estudo da PrEP, no qual os animais infectados continuaram a receber ARV, dois dos seis macacos infectados desenvolveram a mutação de resistência ao FTC, M184V, apesar de um deles tomar tenofovir. Além disso, estes dois animais foram os únicos a não atingirem um valor indetectável de carga viral.

Em contraste, o valor médio da concentração pico de tenofovir no sangue observado nos macacos que receberam microbicida retal foi de

116 nanogramas por mililitro (ng/ml); o valor mais elevado foi de 181 ng/ml. Este valor médio é quase oito vezes superior aos níveis de tenofovir no sangue observados no estudo vaginal apresentado na recente Conferência Mundial de AIDS no México, mas mesmo o valor mais elevado é catorze vezes inferior a 2500-7000 ng/ml - a concentração de tenofovir necessária para inibir 50% da variedade selvagem do vírus.

A administração intermitente de PrEP, por volta da altura da exposição sexual, pode ser eficaz. Este achado não foi apresentado na CROI 2007.

*É importante notar que a dose de tenofovir usada era demasiado elevada para uso em humanos e que dois dos macacos deste braço do estudo já tinham recebido PrEP anteriormente sem terem sido infectados, sendo desse modo possível que já tivessem algum grau de resposta imunitária protetora ao vírus SIV*

No estudo conduzido por Garcia-Lerma, os investigadores administraram a seis macacos doses subcutâneas de FTC e doses elevadas de tenofovir, duas horas antes e 24 horas depois da exposição ao SIV. Nenhum dos macacos foi infectado depois de 14 semanas de exposição. Se, por um lado, isto mimetiza a "dosagem/administração de fim-de-semana", é importante notar que a dose de tenofovir usada era demasiado elevada para uso em humanos e que dois dos macacos deste braço do estudo já tinham recebido PrEP anteriormente

sem terem sido infectados, sendo desse modo possível que já tivessem algum grau de resposta imunitária protetora ao vírus SIV.

Num comentário editorial ao estudo do microbicida (de Cranage), os autores fazem notar que os estudos em animais não foram capazes, no passado, de antecipar a falência dos microbicidas em grandes estudos de eficácia em humanos. Contudo, os resultados foram encorajadores.

Os editorialistas referem ainda que são necessários mais estudos de microbicidas retais em animais de forma a avaliar a eficácia na exposição repetida, tanto ao vírus como ao microbicida e que os animais expostos não infectados que desenvolveram respostas das células T ao SIV deveriam voltar a ser expostos ao SIV de modo a verificar-se se aquelas respostas continuavam a conferir proteção; que deveriam experimentar-se combinações diferentes de ARV nos microbicidas, incluindo, possivelmente, fármacos novos, como os inibidores do CCR5; e que as suas concentrações mínimas eficazes deveriam ser cuidadosamente determinadas. ■

## Referências

- Cranage M et al. Prevention of SIV rectal transmission and priming of T cell responses in macaques after local pre-exposure application of tenofovir gel. *PloS Medicine* 5(8), online publication e 157. doi: 10.1371/journal.pmed.0050157. 2008.
- Lerma JG et al. Prevention of rectal SHIV transmission on macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PloS Medicine* 5(2):291-299. 2008.
- Hladik F, Dezzutti CS. Can a topical microbicide prevent rectal HIV transmission? *PloS medicine* 5(8):1-3.

# A PROFILAXIA PÓS EXPOSIÇÃO (PEP) SEM SUCESSO AINDA PODE RESULTAR NUMA INFECÇÃO MAIS FRACA PELO HIV E EM CARGA VIRAL INFERIOR

*Gus Cairns, Aidsmap, 09 de outubro de 2008*

Um estudo de caso publicado no JAIDS sugere que a PEP contra o HIV, mesmo quando fracassa na prevenção da infecção, ainda pode ter benefícios.

O caso era de um paciente que recebeu a PEP com Truvada (Tenofovir mais emtricitabina). Apesar de o tratamento não ter conseguido prevenir a infecção pelo HIV, o paciente teve uma função imunitária bem preservada e uma carga viral inferior ao esperado. Portanto, ele foi bem menos infeccioso do que o paciente médio durante a infecção aguda.

O paciente era um homem de 38 anos, gay, de Nova York, que foi a uma clínica em 26 de setembro de 2006 informando que teve sexo desprotegido anal receptivo com vários parceiros durante as 48 horas anteriores. Ele foi tratado com Truvada como profilaxia pós-exposição. Durante o período de tratamento, em 24 de outubro, ele informou de mais episódios de sexo não seguro e seu curso de PEP foi portanto estendido. Ele suspendeu o tratamento em 7

de novembro. Seu teste foi negativo nessa data.

Ele informou de um terceiro episódio de sexo não seguro em 28 de novembro e reiniciou o tratamento com Truvada. Em 18 de dezembro, três semanas depois, seu teste foi positivo para HIV. Ele foi enfático em afirmar que não teve sexo de risco durante o período em que não estava tomando PEP, que suspendeu finalmente em 29 de dezembro.

Suas duas primeiras cargas virais foram realizadas em 22 de dezembro – quando ele ainda estava recebendo Truvada – e em 9 de janeiro de 2007. Sua carga viral foi muito baixa, com 213 e 647 cópias/ml nestes dois testes respectivamente. Sua carga viral aumentou depois disto mas nunca excedeu 3500. Sua contagem de CD4 foi bem alta: 1800 células/mm<sup>3</sup> em 22 de dezembro, imediatamente após seu primeiro teste positivo para anticorpos do HIV, e depois caiu para 750. Em momento algum teve carga viral alta e contagens de CD4 baixas, típicos da infecção aguda pelo HIV, e

não teve sintomas de soroconversão para o HIV.

A resposta de anticorpos do paciente se desenvolveu muito mais lentamente do que o normal. Alguns testes básicos foram realizados sobre seus genes HLA, que determinam a suscetibilidade à infecção pelo HIV, mas não tinha mutações genéticas associadas com uma carga viral inferior ou um curso menos virulento da infecção pelo HIV.

Foram realizados testes em amostras de seu tecido intestinal. Estes mostraram que um terço de suas células T no tecido linfóide intestinal eram células T CD4. Esta é uma proporção menor do que em pessoas HIV negativas (tipicamente 56%), mas o dobro do que em muitas pessoas com infecção aguda pelo HIV (16%). Ele também teve menos células CD4 e CD8 ativadas do que a média de pessoas com infecção aguda, indicando um nível muito menor de ativação imunitária generalizada e inflamação do tecido intestinal.

*Apesar de o paciente ter contraído o HIV enquanto tomava Truvada, não houve evidência de resistência tanto ao FTC (emtricitabina) como ao tenofovir, mesmo utilizando os testes mais sensíveis de resistência.*

Uma teoria sobre como o HIV causa AIDS é a de que a destruição inicial das células CD4 e a hiperativação imunitária nos intestinos, da qual o organismo nunca se recupera por completo, mesmo sob terapia para o HIV, esgota o sistema imunitário em algum momento. Um sistema imunitário intestinal mais bem preservado pode, portanto, levar a uma progressão mais lenta para a AIDS – como a carga viral mais baixa.

Apesar de o paciente ter contraído o HIV enquanto tomava Truvada, não houve evidência de resistência tanto ao FTC (emtricitabina) como ao tenofovir, mesmo utilizando os testes mais sensíveis de resistência.

Os autores relatam que a infecção pelo HIV do paciente foi mais atenuada (fraca) do que o usual e que isto foi provavelmente relacionado à terapia anti-retroviral que ele tomava.

E acrescentam que os achados de carga viral mais baixa e esgotamento das células CD4 poderiam “ter um efeito muito benéfico sobre a disseminação da infecção (...) e provavelmente reduzir a probabilidade de transmissão subsequente”.

Eles comentam: “É importante enfatizar que este caso representa o uso no ‘mundo real’ de medicamen-

tos antiretrovirais para prevenção da infecção. É provável que mesmo nas melhores circunstâncias, a adesão será intermitente e os pacientes suspendem e reiniciam de tempos em tempos baseados em comportamentos e risco percebido como neste caso.”

Eles concluem que este caso apóia fortemente a “pesquisa continuada do uso de agentes antiretrovirais como meios para reduzir a transmissão do HIV” numa situação na qual “a perspectiva de uma vacina eficaz permanece distante” e os microbi-

cidas “têm aplicação questionável à transmissão entre homens que fazem sexo com homens”. ■

### Referência

Prada N et al. Drug-susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 49(2):117-122. 2008.

## AIDS: DESCOBERTO GENE-CHAVE PARA PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

Pesquisadores norte-americanos descobriram um gene que desempenha papel-chave na produção de anticorpos que neutralizam retrovírus como o HIV, responsável pela Aids, segundo estudos recém divulgados.

Essa descoberta feita em ratos, potencialmente importante para a elaboração da vacina, poderá também explicar por que algumas pessoas expostas ao HIV (vírus da imunodeficiência humana) nunca foram infectadas, revelam os autores desse estudo publicado na revista *Science* de 5 de setembro.

Esse gene, chamado de APOBEC3, que existe também entre os humanos, controla sozinho a

capacidade dos ratos de produzir anticorpos neutralizando os retrovírus, o que lhes permite combater infecções com sucesso.

Os pesquisadores consideram a hipótese de que esse gene possa desempenhar o mesmo papel entre os humanos e neutralizar o retrovírus responsável pela Aids.

Essa hipótese é apoiada em estudos anteriores que mostram que as proteínas produzidas pelo APOBEC3 têm propriedades anti-HIV e que a região do cromossomo onde se encontra esse gene influencia a capacidade desse vírus de infectar o organismo. ■

Fonte: AFP, 04/09/2008 - 18h20

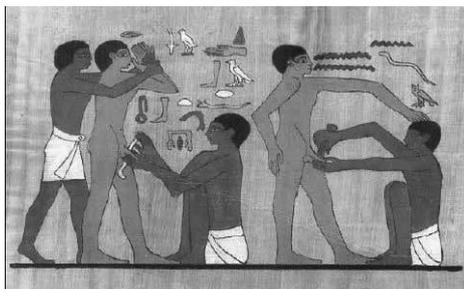
# CIRCUNCISÃO E PREVENÇÃO DO HIV ENTRE HOMENS QUE FAZEM SEXO COM HOMENS: NÃO FOI PRONUNCIADA A PALAVRA FINAL

Sten Vermund, Han-Zhu Qian

Traduzido e adaptado do Editorial do JAMA (Journal of the American Medical Association, 8 de outubro de 2008, Vol. 300, N 14)

No final da década de 1980, uma associação ecológica entre altas taxas de circuncisão masculina e baixa prevalência de vírus HIV na África foi notada a partir de dados epidemiológicos, geográficos e etnográficos. Uma meta-análise de estudos epidemiológicos publicados antes de 2000 sugeria uma associação protetora estatisticamente significativa entre circuncisão e infecção pelo HIV entre homens heterossexuais na África. Parecia provável uma relação causal entre a redução de risco para o HIV e a circuncisão masculina. Houve plausibilidade biológica e consistência entre os estudos. Porém, os estudos não confirmaram que a circuncisão era anterior à diminuição do risco para o HIV ou que fatores de confusão poderiam não explicar a associação.

Um fator complicador nos estudos africanos foi a prática islâmica de circuncisão no contexto da poligamia e menor risco sexual, como também normas contra o consumo de álcool. Os homens muçulmanos circuncidados na África podem ter tido múltiplos parceiros, mas também tinham menor chance de ter sexo fora do casamento (por exemplo, com



trabalhadoras comerciais do sexo ou em relações extra-maritais). Assim, a circuncisão adulta masculina pode parecer que protege os indivíduos do HIV, mas a associação pode ser confundida por normas sociais e religiosas conservadoras, menores taxas de infecções de transmissão sexual (ITS), e redes sexuais limitadas. Um estudo ecológico em 118 países em desenvolvimento sugeriu que a prevalência da circuncisão estava associada nega-

tivamente com a prevalência do HIV, depois de controlar as variáveis pela influência da religião. Porém, uma associação ecológica espúria não pode ser excluída.

Para determinar definitivamente se a circuncisão masculina era uma ferramenta para a prevenção do HIV na África subsaariana, foram conduzidos ensaios clínicos que resolveram a confusão potencial entre homens heterossexuais. A circuncisão em homens adultos reduziu a aquisição do HIV entre homens heterossexuais negativos na África do Sul, Quênia e Uganda em tamanhos claramente consistentes e similares aos previstos pelos estudos observacionais anteriores. A plausibilidade biológica da proteção do HIV resultante da circuncisão masculina está apoiada por estudos imunohistológicos e histopatológicos indicando a suscetibilidade da parte interna do prepúcio para o contato com células alvo do vírus. Assim, um fator de risco plausível (a não circuncisão) foi sugerido fortemente por vários estudos epidemiológicos em homens heterossexuais, e determinou-se que a circuncisão protegia contra o HIV em três diferentes nações da África. Baseados nas evidências biológica, histopatológica, epidemiológica e

*Baseados nas evidências biológica, histopatológica, epidemiológica e de ensaios clínicos, lideranças globais da saúde promovem na atualidade a circuncisão para reduzir o risco do HIV em homens heterossexuais.*

*Há pelo menos quatro razões para avaliar se os HSH podem se beneficiar da circuncisão do mesmo modo que os homens heterossexuais em risco*

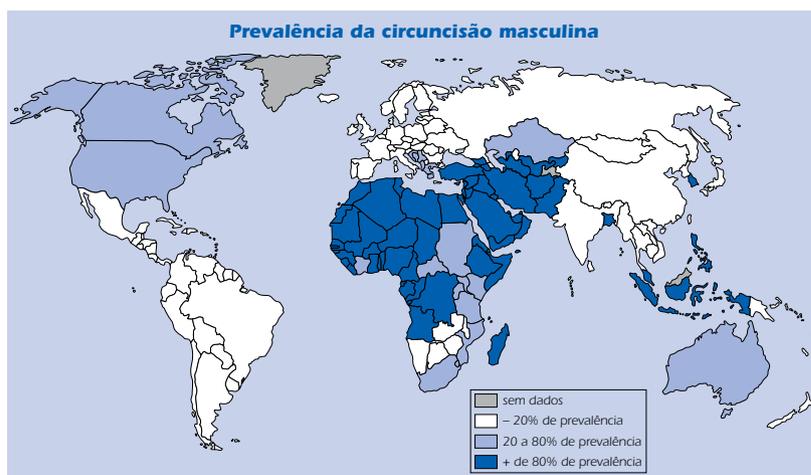
de ensaios clínicos, lideranças globais da saúde promovem na atualidade a circuncisão para reduzir o risco do HIV em homens heterossexuais.

Neste número do JAMA (8 de outubro de 2008, Vol. 300, N 14) Millett e colegas informam que os resultados de uma meta-análise que avalia a evidência da redução de risco para o HIV e outras ITS da circuncisão masculina num grupo de homens que não estava bem representado nos três ensaios clínicos africanos em homens heterossexuais, ou seja, os homens que têm sexo com homens (HSH). Há pelo menos quatro razões para avaliar se os HSH podem se beneficiar da circuncisão do mesmo modo que os homens heterossexuais em risco. Em primeiro lugar, a plausibilidade biológica da proteção do HIV é diminuída pelo fato de que os HSH podem praticar sexo anal receptivo, diluindo o efeito potencial da circuncisão. Segundo, a evidência de um efeito protetor do HIV é menos con-

*As altas taxas de circuncisão na América do Norte não evitaram que os HSH apresentassem taxas de HIV superiores àquelas associadas aos homens heterossexuais em áreas altamente infectadas da África subsaariana somente ensaios clínicos randomizados determinarão definitivamente se os HSH que recebem a circuncisão reduzirão o risco*

sistente em estudos em HSH (sobre tudo no hemisfério ocidental e Europa) do que nos estudos em homens heterossexuais africanos. Terceiro, o tamanho do efeito protetor agregado determinado no estudo de Millett et al de um risco relativo de 0,86 (intervalo de confiança: 0,65-1,13) muito inferior do que as estimativas de proteção notadas em estudos em homens heterossexuais. Quarto, as altas taxas de circuncisão na América do Norte não evitaram que os HSH apresentassem taxas de HIV superiores àquelas associadas aos homens heterossexuais em áreas altamente infectadas da África subsaariana.

Segundo, é factível um ensaio clínico randomizado? Pesquisadores do Equador e do Peru demonstraram um forte apoio para um ensaio de circuncisão entre HSH nas suas nações. As taxas de circuncisão são menores do que 10% e as taxas de adesão em estudos de coorte peruanos têm sido altas. Em contraste, as taxas de circuncisão entre HSH da América do Norte são superiores a 70%-80%, tornando os custos e logística de um ensaio clínico maiores pela necessidade de uma extensa triagem para seleção. Os pesquisadores do Peru documentaram que mesmo com o aumento do uso de preservativos e taxas declinantes de



Os pesquisadores, grupos de revisores de pares e autoridades de política científica enfrentarão três questões importantes que emergem dos resultados desta meta-análise. A primeira: está justificada mais pesquisa para avaliar o efeito da circuncisão na incidência do HIV em HSH? Muitos cientistas e formuladores de políticas expressarão um ardoroso sim, porque os HSH continuam a ser desproporcionadamente sobre-representados nos novos casos de HIV, particularmente nas Américas, Ásia, Austrália e Europa. Há uma necessidade global de saber se a circuncisão masculina deve ser considerada uma ferramenta na luta contra a transmissão do HIV entre HSH.

ITS, as estimativas de soro-incidência do HIV são provavelmente suficientemente altas para apoiar um ensaio de circuncisão entre HSH do Peru, com a soroconversão para o HIV como desfecho primário.

Terceiro, um ensaio clínico controlado e randomizado de eficácia deveria ser conduzido com desfechos de HIV? Os defensores dos ensaios argumentarão que os estudos observacionais não abordarão a questão de forma adequada. Os céticos citarão o pouco estimulante efeito putativo de 15% sugerido na meta-análise de Millett et al (um fato que pode ter sido devido ao acaso). Porém, vários dos estudos observa-

cionais incluídos nesta meta-análise tinham limitações metodológicas que tenderiam a minimizar a força de uma associação. Por exemplo, em alguns estudos o status da circuncisão e a infecção pelo HIV foram auto referidos, houve poder insuficiente para uma análise estratificada que investigasse a predominância do sexo insertivo em subgrupos, a relação temporal entre a circuncisão e a infecção pelo HIV não pode ser estabelecida em estudos transversais e modificações substanciais do efeito provavelmente reduziram a magnitude de qualquer associação protetora.

São necessários futuros estudos observacionais sem as limitações metodológicas de estudos descritivos prévios. Porém, somente ensaios clínicos randomizados determinarão definitivamente se os HSH que recebem a circuncisão reduzirão o risco. Desde que os homens que preferencialmente praticam sexo insertivo são os que terão os benefícios da circuncisão para prevenir o HIV, seu sobre-recrutamento poderia antecipar um efeito de tamanho e aumentar o poder estatístico do ensaio, se este for realizado. O recrutamento preferencial num ensaio futuro de homens que praticam sexo insertivo poderia contribuir para um equilíbrio porque os indivíduos que praticam o sexo receptivo têm chances menores de se beneficiar da circuncisão.

A Agência Nacional de Pesquisa sobre a AIDS e Hepatites Virais (ANRS) da França e os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA forneceram a maior parte dos fundos para os ensaios de circuncisão em homens heterossexuais africanos. Está por ser determinado se estas agências ou outros patrocinadores da pesquisa de prevenção (por exemplo a Fundação Bill e Melinda Gates) financiarão um



novo ensaio de circuncisão em HSH de alto risco para avaliar a proteção contra o HIV.

A meta-análise de Millet et al provavelmente será utilizada tanto por defensores como detratores do investimento no ensaio clínico. Alguns argumentarão que o benefício é provavelmente muito modesto para justificar um ensaio clínico multimilionário enquanto outros podem argumentar que somente um ensaio clínico pode responder a esta importante pergunta. Entre as barreiras para a circuncisão entre homens heterossexuais incluem temas de direitos humanos, éticos e legais, alto custo, medo da dor, preocupações com a segurança, disponibilidade de serviços de cirurgia, e compensação do risco sexual. Como em outros ensaios de prevenção para o HIV (por exemplo vacinas, microbicidas, mudanças de comportamento, tratamento para a dependência de opiáceos, e anti-retrovirais para prevenção) a circuncisão provavelmente teria eficácia insuficiente para ser universalmente efetiva na redução do risco para o HIV, e deverá ser combinada com outras modalidades

de prevenção para ter um efeito substancial e sustentado. Podem surgir temas de estigma se as campanhas de promoção da circuncisão forem dirigidas aos HSH. Ao mesmo tempo, os HSH podem se mobilizar efetivamente por campanhas comunitárias, como anteriormente, para diminuir os comportamentos de alto risco.

A circuncisão em crianças e adultos está recomendada em regiões com altas taxas de prevalência como na África subsaariana. Mas a pergunta sobre se os HSH devem se circuncidar para reduzir seu risco para o HIV, especialmente os homens que praticam preferencialmente o sexo insertivo, é uma que somente a futura pesquisa poderá responder. ■

Em 8 de outubro de 2008 foi publicado no JAMA (Vol. 300, N 14) uma meta-análise de estudos de circuncisão em HSH. A eficácia da circuncisão em homens heterossexuais para a prevenção do HIV foi estabelecida anteriormente e publicada em Boletim Vacinas 16 e 17.

# NO QUÊNIA, TAXAS “CHOCANTES” DE EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS NA PRÁTICA DE CIRCUNCISÃO TRADICIONAL E MÉDICA

*Gus Cairns, 17 de setembro de 2008, aidsmap*

Um estudo sobre a prática da circuncisão realizada de modo tradicional ou com acompanhamento médico num grupo étnico do Quênia onde este é um procedimento comum, revelou uma taxa de efeitos adversos, infecções e más cicatrizações considerada como “chocante” e “inaceitável”, segundo os pesquisadores.

Entre os autores do estudo está Robert Bailey, o pesquisador principal de um dos três estudos controlados e randomizados (ECRs) da circuncisão como um método de prevenção da transmissão do HIV. Eles fazem um chamado para a formação dos praticantes da circuncisão, ao fornecimento a baixo custo de kits de materiais, e à integração desta prática num conjunto completo relacionado com a prevenção do HIV e aos serviços de saúde reprodutiva. Os pesquisadores afirmam a necessidade da adoção de um processo de certificação para os praticantes tradicionais e para os médicos.

A taxa observada de eventos adversos – 35% na circuncisão tradicional e 18% na circuncisão médica – é de uma magnitude superior às observadas em outros estudos controlados e randomizados sobre a circuncisão, e em procedimentos sob vigilância médica efetuados no mundo desenvolvido. Seis por cento

das operações provocaram eventos adversos descritos como permanentes e irreversíveis.

Além de precisar os níveis significantes de morbidade entre a população jovem do sexo masculino, os autores dizem que uma circuncisão mal executada, embora seja muitas vezes o resultado de falta de equipamento e de dinheiro, pode acabar por custar mais às famílias do que uma circuncisão supervisionada poderia custar. Isso representa também um risco significativo de transmissão do HIV, uma vez que 6,3% dos jovens circuncidados tradicionalmente e 3% dos circuncidados em procedimentos médicos têm, em média, relações sexuais cerca de 60 dias após a circuncisão, ainda que em 24% dos casos pelo método tradicional e em 19% dos casos acompanhados medicamente as cicatrizações ainda não tenham ocorrido após esse tempo.

O contraste entre a circuncisão efetuada com supervisão médica praticada nos ECRs é mais realçado pelo fato de que nestes estudos, todas as feridas das operações tinham cicatrizado 30 dias após o procedimento, com exceção de 4% dos casos, enquanto que num subconjunto de 12 procedimentos tradicionais e 12 procedimentos médicos diretamente observados neste teste, nenhuma ferida tenha sarado neste espaço de tempo.

As conclusões do teste são o resultado de entrevistas feitas a 1007 rapazes e homens jovens que se tinham submetido à circuncisão no distrito de Bungoma, no Quênia ocidental, onde 445 destes pelo método tradicional e 562 com algum tipo de supervisão médica, o que significa que foram realizadas num hospital, num centro de saúde ou num consultório privado “por alguém considerado um médico pelo participante”.

Esta área é predominantemente habitada pelo Bukusu, um grupo étnico no qual os homens são quase todos circuncidados durante a adolescência. Tal como foi acima referido, os primeiros 24 procedimentos foram observados diretamente pelos investigadores e quando se tornou claro que havia um risco muito elevado de efeitos adversos, os restantes 298 inquiridos a serem entrevistados, foram objeto de um exame no pênis, em média cerca de 45 a 90 dias após a circuncisão.

A idade média para a circuncisão foi de 14 anos, com as circuncisões médicas efetuadas numa faixa etária mais jovem (90% com menos de 16 anos em circuncisões médicas comparados com 66% em circuncisão tradicional). Cerca de 40% com idade média de 15 anos tinham tido relações sexuais antes de serem circuncidados.

As principais diferenças entre a circuncisão tradicional e a médica, diretamente observada nas 24 operações, disseram respeito da anestesia e da sutura. Em todos os procedimentos efetuados medicamente se utilizou algum tipo de anestesia local ou geral, enquanto que no método tradicional, nada era utilizado. Em 75% dos casos das circuncisões médicas a ferida foi suturada, embora muitas vezes de maneira inadequada, enquanto que na circuncisão tradicional, esta foi deixada cicatrizar por si. Sem constituir uma surpresa, a hemorragia foi um evento adverso comum, com 8% das circuncisões médicas a apresentar sangramento descrito como “profuso, e exigindo tratamento intravenoso”.

Nas circuncisões observadas, uma em cada três (método tradicional) e uma em cada seis (procedimento médico) o prepúcio não foi removido por completo e a re-circuncisão foi necessária.

As infecções, com uma variação de um ligeiro inchaço e vermelhidão até necroses fatais foram bastante comuns e – alarmantemente – até freqüentes nos ambientes médicos (50% versus 42%). Os antibióticos foram usados numa alta percentagem dos casos (50% médicos e 42% tradicionais); o mais comum foi um tipo de pó de talco que continha penicilina e que era aplicado na ferida e depois coberto com ligaduras. Os autores comentam: “Não podemos ter a certeza se prevenia infecções, mas tinha tendência a... atrasar a cura e a provocar cicatrizes quelóides.”

Os eventos adversos permanentes incluíram a torção (dobragem) do pênis, lesões na glândula, perda de sensibilidade devido à má cicatrização e disfunção erétil.

Entre os 298 rapazes e homens examinados no pós-operatório, apenas 21% dos circuncidados tradicio-

nalmente e 10% dos circuncidados medicamente estavam completamente curados em cerca de 45 a 89 dias após a operação.

O custo de uma circuncisão tradicional foi de cerca de 345 shillings Quenianos (5 dólares ou 2,80 libras), embora pagamentos adicionais em dinheiro ou em espécie fossem freqüentemente exigidos quando surgiam complicações, podendo o procedimento vir a custar mais do que se tivesse sido efetuado medicamente.

As instalações médicas privadas produziram uma taxa de efeitos adversos de 22,5% comparada com os 11% dos hospitais governamentais. As faltas mais importantes do equipamento médico eram a ausência de equipamento de esterilização e suturas, sendo os instrumentos esterilizados em água fervente.

Em muitos casos, especialmente na circuncisão tradicional, os instrumentos não foram esterilizados entre as diversas operações, criando o risco de infecções e de transmissão do HIV. A falta de bisturis afiados resultou em cortes rasgados em um quarto dos circuncidados tradicionalmente e em 17% dos circuncidados medicamente.

Os pesquisadores também entrevistaram 21 praticantes de circuncisão tradicional e 20 de circuncisão médica. Os circuncisadores tradicionais tinham praticado mais operações, com nove versus cinco médicos, realizando mais de cem circuncisões. Quando questionados se sentiam que estavam treinados adequadamente para executarem as circuncisões, apenas um praticante (médico) disse “não”, mas quando questionados se gostariam de receber formação adequada, 50% dos praticantes de cada grupo respondeu que sentia que se beneficiariam com a formação.

Não foi relatado nenhum caso de morte diretamente relacionado com a circuncisão, embora os autores comentem a situação de uma pessoa que se não tivesse sido levada pelos pesquisadores ao hospital distrital, “teria muito provavelmente morrido sem a nossa intervenção”.

Os autores comentam: “Os níveis de morbidade e mortalidade devido às circunstâncias documentadas no estudo efetuado nesta comunidade são inaceitáveis”, e acrescentam que existe informação suficiente para indicar que o caso do Bungoma não é único, especialmente na África ocidental e do sul, onde a circuncisão é praticada em adolescentes e não em crianças.

Os pesquisadores afirmam: “os nossos resultados... deviam servir como alarme para os ministérios da saúde e para a comunidade de saúde internacional sobre o fato de que a atenção não pode ser dada apenas às áreas onde a prática da circuncisão é reduzida... deve dirigir-se à prática segura em áreas onde este procedimento é já muito freqüente”.

“Se as práticas nestas comunidades continuarem a ser amplamente ignoradas”, concluem, “os ganhos que podem ser alcançados para a prevenção do HIV através da promoção e pela prestação da circuncisão podem ser minados por estes sofrimentos desnecessários.” ■

### Referência

Bailey RC, Egesah O and Rosenberg S Male circumcision for HIV prevention: a prospective study of complications in clinical and traditional settings in Bungoma, Kenya. Bulletin of the World Health Organisation 86(9):669-677. 2008.

### Tradução

GAT - Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos VIH/SIDA

# CIRCUNCISÃO E PARCERIA SEXUAL

DRAUZIO VARELLA

**A**lém da circuncisão, a redução de parceiros demonstra resultados positivos contra a AIDS.

Em medicina, nem sempre o que parece lógico resiste à análise criteriosa dos números. É o caso da transmissão do vírus da AIDS (HIV) nos continentes. Na maior parte do mundo, a epidemia se espalhou predominantemente entre homens que fazem sexo com homens, mulheres com múltiplos parceiros e entre os usuários de drogas injetáveis e suas parceiras sexuais. Nos países da África situados abaixo do deserto do Saara, entretanto, o HIV se disseminou pela população heterossexual.

Dois em cada três casos de AIDS existentes no mundo ocorrem nessa região. Em nove países do sul do continente mais de 12% dos adultos estão infectados. Como explicar o caráter devastador da epidemia africana? Desde a ocorrência dos primeiros casos, as causas têm sido atribuídas à pobreza, à falta de acesso à assistência médica, às guerras, ao analfabetismo e à posição subalterna das mulheres na sociedade. De fato, parece lógico. No entanto, depois de quase 30 anos de acompanhamento da epidemia, as estatísticas contradizem essas suposições.

Análise publicada pelo Demographic and Health Surveys sugere que a pobreza não coloca obrigatoriamente as pessoas em situação de risco. Inquéritos realizados em oito países identificaram associação clara entre maior poder aquisitivo e infecção pelo HIV. Por exemplo, no Quênia, a prevalência entre as mulheres mais pobres é de 4%, enquanto atinge 12% entre as mais ricas.

Pesquisas realizadas com casais discordantes (em que apenas um dos parceiros é HIV-positivo) revelaram que em 32% a 64% das vezes a mulher é a parceira infectada, contrariando o clichê da mulher submissa ao marido devasso. Palcos recentes de guerras fratricidas, genocídios e estupros generalizados, como Angola, Congo e Ruanda, foram menos afetados pela epidemia do que países pacíficos e bem mais ricos, como são os casos de Botsuana e Suazilândia, campeões mundiais em prevalência do HIV.

É importante lembrar que nem todas as áreas da região subsaariana vivem as agruras da transmissão heterossexual indiscriminada. Nos locais em que a multiplicidade de parceiros sexuais é acontecimento incomum e, especialmente, naqueles em que a circuncisão dos meninos é realizada por imposição religiosa, a epidemia ainda se restringe aos grupos de risco clássicos, com poucos casos em heterossexuais que nunca usaram drogas injetáveis.

Na Nigéria, país muçulmano com um dos mais baixos Índices de Desenvolvimento Humano, em que a circuncisão é universal e o comportamento sexual obedece a normas rígidas, a prevalência do HIV é 0,7%. Em Botsuana, segundo país mais rico abaixo do Saara, em que ambos os sexos referem altos índices de multiplicidade de parceiros sexuais concomitantes, estão infectados 25% dos adultos.

Interpretar os resultados desses estudos é fundamental para definir estratégias futuras de combate à transmissão do vírus, nos países mais atingidos. Sabemos que intervenções,

como testar os doadores de sangue e prevenir a transmissão materno-fetal por meio da administração de antirretrovirais às mulheres grávidas, são de alta eficácia, mas beneficiam uma parcela pequena da população.

Já a circuncisão masculina pode ter grande impacto preventivo. No oeste da África, onde essa prática é comum, a prevalência do HIV continua baixa até hoje. Os três últimos estudos planejados com o objetivo de comparar a prevalência do vírus entre homens submetidos ou não à circuncisão, foram interrompidos por razões éticas quando os resultados iniciais demonstraram que o procedimento reduzia em 60% o risco de contrair o HIV.

Modelos estatísticos sugerem que na África ao sul do Saara, a circuncisão poderia evitar 5,7 milhões de novas infecções e 3 milhões de mortes, nos próximos 20 anos. Além da circuncisão, programas preventivos destinados a promover a redução do número de parceiros sexuais têm demonstrado resultados muito positivos em Uganda, Quênia, Zimbábue, Costa do Marfim, Etiópia, Malawi e Suazilândia.

Na Suazilândia, depois de uma campanha agressiva com uso dos meios de comunicação de massa, conduzida em 2006, o número de mulheres e homens com dois ou mais parceiros sexuais concomitantes caiu pela metade. No combate à epidemia heterossexual, a tendência para os próximos anos é a de dar ênfase a duas estratégias: promover a circuncisão e a redução do número de parceiros sexuais. ■

Fonte: Folha de S. Paulo, 25/10/2008.

# OS PRÓXIMOS PASSOS PARA A SUPERAÇÃO DA AIDS

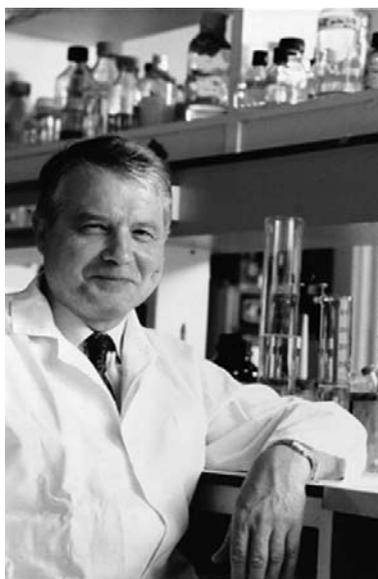
Luc Montagnier (\*)

**E**m setembro de 1983, os dados acumulados em meu laboratório no Instituto Pasteur mostraram que um vírus isolado em janeiro do mesmo ano foi o melhor candidato para ser a causa da AIDS. A descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi um esforço coletivo de uma equipe de virologistas, imunologistas, biólogos moleculares, médicos e epidemiologistas.

Alguns meses mais tarde, o Dr. Robert Gallo e seus colegas no National Cancer Institute de Bethesda, nos EUA, confirmou e estendeu os nossos achados. O inimigo foi identificado, menos de três anos após a primeira descrição da doença por dois médicos americanos em Nova York e Los Angeles.

Um teste de sangue foi logo desenvolvido para prevenir a transmissão da doença por transfusão de sangue e hemoderivados. O conhecimento de que o vírus é transmitido apenas pelo contato sexual e sangüíneo levou à implementação de políticas de prevenção.

Finalmente, em 1996, graças a um esforço conjunto de vários pesquisadores e empresas farmacêuticas, uma combinação de várias dro-



gas conseguiu parar a multiplicação viral e reconstituir a imunidade para prevenir a ocorrência de doenças oportunistas mortais.

**Mas há ainda um longo caminho a percorrer. A epidemia está se espalhando por muitos países. Mesmo os países desenvolvidos como os EUA têm muitas novas infecções. Existe também o perigo de uma nova epidemia causada por cepas virais resistentes ao tratamento.** Além disso, apesar do esforço de milhares de pesquisadores, ainda não temos uma cura e nenhuma vacina.

A terapia de anti-retrovirais combinados implementada em 1996 – promovendo a melhora dos estados clínicos e biológicos dos pacientes – não erradica a infecção viral. O vírus persiste em locais escondidos, e recomeça a sua multiplicação dentro de semanas, se o tratamento for interrompido.

Há atualmente drogas disponíveis que têm por alvo as novas etapas do ciclo viral, e que têm menos efeitos colaterais. Mas a tolerância aos medicamentos diminui com o tempo e emergem variantes multi-resistentes do vírus.

Esta situação é incomum. Em muitas infecções crônicas de origem bacteriana ou viral, como a tuberculose e a hepatite B, um tratamento intensivo com duração de vários meses é suficiente para derrubar uma infecção, ou até mesmo torná-la inofensiva. Nestes casos, existe um competente sistema imunológico capaz de conseguir aquilo que o antibiótico ou tratamento anti-retroviral começou. Isto não é obviamente o caso da infecção por HIV, como o sistema imunológico não está totalmente restabelecido após terapia anti-retroviral, uma nova intervenção é necessária.

(\*) O cientista francês Luc Montagnier dividiu com Françoise Barré-Sinoussi o Prêmio Nobel de Medicina de 2008 pela descoberta do HIV em 1983.

Desde 1985, muitas potenciais vacinas preventivas foram experimentadas. Algumas delas mostraram eficácia no início, mas depois falharam.

Isto não é nenhuma surpresa para mim por dois principais motivos. Primeiro, o vírus tem evoluído de formas variáveis dentro do sistema imunológico, e se esconde em suas partes essenciais ou bolsos internos. Em segundo lugar, a variabilidade potencial do material genético do HIV é enorme, embora sua origem não seja totalmente compreendida.

Essa complexidade significa que é muito difícil de obter uma resposta imunitária que proteja a população humana contra as diversas variantes do HIV. **Além do seu nível muito elevado de variabilidade, o HIV desenvolveu várias outras estratégias para fugir à resposta do sistema imunológico, tornando difícil conceber uma vacina eficaz.** No entanto, agora sabemos que a proteção contra o HIV é possível em condições naturais. Alguns indivíduos podem ser expostos ao HIV e ainda não serem infectados. Alguns desses indivíduos transportam raras mutações genéticas em proteínas que são indispensáveis para a entrada do HIV nas células. No entanto, outros apresentam indícios de imunidade específica adquirida pelo HIV, que em princípio poderia também ser induzida pela vacina. Precisamos compreender exatamente a forma como essa imunidade protetora surge e é mantida nesses indivíduos.

Da mesma forma, algumas pessoas tornam-se infectadas com o HIV, mas não progridem em direção à imunodeficiência e AIDS. É possível que os mecanismos que proporcionam resistência à infecção, e aqueles que proporcionam resistência à progressão da doença sejam os mesmos. Se este for o caso, vacinas capazes de obter imunidade progressiva poderiam ser testadas nos primeiros indivíduos infectados pelo HIV e retardar a progressão para a doença ou reduzir a replicação viral. No caso de um resultado positivo, a mesma vacina poderia ser deslocada para testes em estudos de vacinação profilática. Nós podemos, neste caso, atingir o objetivo pretendido de manipular o sistema imunológico, tornando-o capaz de controlar o HIV e sua replicação, reduzindo a dependência de drogas anti-retrovirais, e possivelmente também fazer uma pessoa imune ao vírus da Aids.

**Há mais de 10 anos, eu tinha proposto a vacinação contra o HIV utilizando antígenos não para a profilaxia, mas como terapia complementar após um curto tratamento antiviral. Gostaria de reiterar e atualizar a presente proposta.**

O objetivo é tornar o sistema imunológico do paciente infectado plenamente competente, após a restauração parcial apenas por um tratamento anti-retroviral e a redução da carga viral no sangue a níveis indetectáveis. Algumas partículas

infecciosas irão persistir na corrente sanguínea. Devemos então analisar a natureza dessas partículas e olhar para a sua origem.

Podemos então começar a vacinação utilizando antígenos virais geneticamente manipulados. Posteriormente, a terapia anti-retroviral terá parado. Se a vacinação for bem sucedida na reprogramação das respostas imunitárias contra o HIV, não haverá um rebote da multiplicação do vírus e os sinais de sua presença irão desaparecer. Se a vacina falhar, deverá ser retomada a multiplicação do vírus e o tratamento com medicamentos anti-retrovirais deve ser iniciado novamente.

Queremos estender o que a Mãe Natureza confere a alguns indivíduos sortudos (com infecção e sem doença) para a maioria dos pacientes. Isto irá remover a carga de tratamento por toda a vida da terapia medicamentosa e prevenir a infecção pelo HIV de evoluir para a doença.

Nos países em desenvolvimento, muitos pacientes infectados se recusam a serem testados e não são tratados por causa do estigma associado à Aids. A disponibilidade de um tratamento capaz de erradicar a infecção irá mudar essas atitudes. A epidemia vai, assim, diminuir gradualmente, talvez ajudada por uma vacina preventiva derivada de uma vacina terapêutica com êxito. ■

Artigo publicado originalmente no The Wall Street Journal, em 21 de outubro de 2008.

# 'O ESTADO DE S. PAULO' DESTACA: DROGA ANTI-AIDS PODERÁ VIR DE ALGA; FIOCRUZ DESCOBRE TRÊS SUBSTÂNCIAS QUE TIVERAM BOM RESULTADO COMO ANTI-RETROVIRAL E GERMICIDA

**E**m destaque na edição de sábado (30/08) do jornal O Estado de S. Paulo a reportagem assinada por Fabiana Cimieri informa que “pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, da Fiocruz, anunciaram a descoberta de três substâncias encontradas em algas marinhas que apresentaram resultados promissores como anti-retrovirais, medicamentos para o tratamento da AIDS, e germicida de uso vaginal, que poderia prevenir a doença. Os nomes estão em sigilo porque ainda não foram patenteados”.

Na seqüência, a reportagem do jornal O Estado de S. Paulo na íntegra.

Em laboratório, essas micromoléculas se mostraram eficazes em inibir a replicação do HIV e, ao

contrário de outros anti-retrovirais, apresentaram um nível muito baixo de toxicidade. A mais promissora delas obteve 98% de eficácia com



uma dose extremamente reduzida. Essa substância está entre os 30 candidatos aceitos pela Aliança para o Desenvolvimento de Microbicidas, organização internacional financiada pela Fundação Bill e Melinda Gates.

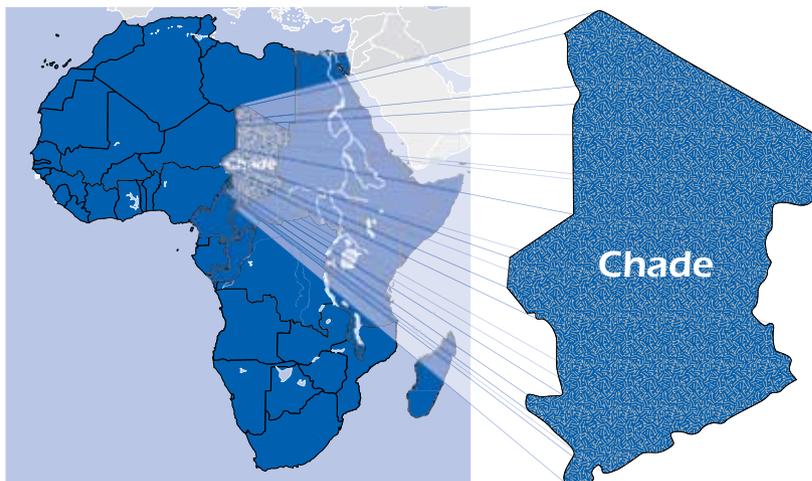
Os testes clínicos para o microbicida devem começar em 2010 e demoram, no mínimo, quatro anos para serem concluídos. Serão realizados

na África, porque precisam ser testados numa população com alto índice de infecção. Para os anti-retrovirais, será preciso mais tempo. Os pesquisadores dependem de um financiamento de R\$ 10 milhões para começar os testes com animais, indispensável para a aprovação de medicamentos de uso oral ou injetável. O valor é baixo, se levado em conta que o País economizaria de R\$ 50 milhões a R\$ 100 milhões por ano com

a compra de anti-retrovirais. Atualmente, com exceção do AZT, dos 17 medicamentos que compõem o coquetel anti-Aids, todos os outros são importados ou produzidos com insumos do exterior.

“É uma nova alternativa para o arsenal terapêutico, sobretudo para casos de resistência aos medicamentos já existentes”, explicou o imunologista Luiz Roberto Castello Branco, que coordena o grupo de pesquisadores da Fiocruz, da Fundação Aatualpho de Paiva e da Universidade Federal Fluminense. “Apoiamos financeiramente com uma parte pequena, mas temos interesse de acompanhar mais e estimular parcerias que fomentem o financiamento”, disse a representante do Programa Nacional de DST/AIDS, Cristina Possas. Segundo Castello Branco, o objetivo inicial era desenvolver um microbicida que as mulheres pudessem usar sem o conhecimento do parceiro. O crescimento do número de casos entre pessoas do sexo feminino e que vivem em união estável é alarmante em países africanos e no Brasil.

Há vários estudos com microbicida em andamento, feitos a partir dos anti-retrovirais já existentes, mas nenhum deles ainda chegou ao mercado. Para chegar às três substâncias que se revelaram capazes de inibir a replicação do HIV, os pesquisadores analisaram 22 micro-moléculas diferentes. A alga mais promissora é encontrada em toda a costa brasileira. “Se os testes forem positivos e esse princípio ativo chegar ao mercado, precisaríamos de muitas algas e poderíamos criar um problema ecológico, por isso já estamos tentando sintetizá-lo em laboratório. Os testes clínicos já devem ser feitos com o fármaco, e não com a planta”, disse a pesquisadora da UFF Izabel Paixão.



Cada uma das matérias-primas age de uma forma diferente, mas todas elas atuam na transcriptase reversa, enzima que ajuda na replicação do retrovírus, ou são inibidoras de protease (bloqueiam a atividade biológica da enzima protease do HIV, fazendo com que se encerre a reprodução do vírus).

### **País da África “inspirou” estudo**

Quando começaram os estudos, em 96, os pesquisadores focaram nas algas marinhas porque a comunidade científica já imaginava que algumas substâncias de certas espécies poderiam ter propriedades anti-retrovirais. “O Chade (um dos países mais pobres da África) tem um dos menores índices de contaminação por HIV do continente. E as algas são o alimento mais importante da dieta da população. Já se imaginava que houvesse relação entre as duas coisas”, disse a bióloga marinha Izabel Paixão, da Universidade Federal Fluminense.

As algas coletadas para o estudo fazem parte do mesmo grupo das africanas. São pardas e têm de 20 a 50 centímetros. Uma delas é encontrada

só no Atol das Rocas (RN). A outra, com a substância que demonstrou mais eficácia, é de uma alga que existe em toda a costa. “É importante alertar que não adianta salírem comendo alga, porque algumas são tóxicas.”

Fonte: O Estado de S. Paulo

### **Recessão nos EUA pode breicar pesquisa com vacinas contra o HIV**

Uma recessão nos Estados Unidos poderia diminuir a verba disponível para o combate à Aids e prejudicar o desenvolvimento de uma vacina, afirmou na terça-feira (14/10/2008) uma importante autoridade de um grupo à frente desses esforços. Os EUA representam o centro da pesquisa sobre a vacina contra a doença. Seu governo contribuiu com 656 milhões de dólares (ou 69 %) das verbas voltadas à pesquisa em 2007, segundo dados divulgados em uma conferência sobre a vacina realizada na Cidade do Cabo (África do Sul). ■

Fonte: [www.agenciaaids.com.br](http://www.agenciaaids.com.br)

# SEMINÁRIO DE PESQUISA DE PREVENÇÃO BIOMÉDICA DO HIV

O evento sobre Pesquisa de Prevenção Biomédica do HIV, realizado em 25 de setembro de 2008 no Hotel San Raphael, em São Paulo, foi organizado pelo GIV - Grupo de Incentivo à Vida, com o patrocínio da IAVI - Iniciativa Internacional por uma Vacina para a AIDS, e contou com a participação de representantes de ONG; Fóruns de ONG; Projeto Praça Onze/UFRJ; RNP+; CCAP; CAC; CRT-DST-AIDS/SP e PN-DST/AIDS. A mesa de abertura, coordenada por Jorge Beloqui (GIV), teve a presença de Sirlene Caminada (CRT/SP) e de Alexandre Menezes (IAVI).

Sirlene Caminada ressaltou a importância desse espaço para discussões sobre vacinas. Lembrou que faz um ano que o Estudo STEP foi encerrado e que considerava importante a reflexão acerca das perspectivas a serem enfrentadas. Alexandre Menezes falou da longa parceria da IAVI com o GIV, que vem se estabelecendo como uma plataforma para atingir lideranças no que se refere aos ensaios com vacinas; também mencionou o Estudo STEP chamando a atenção para o fato de o estudo ter colaborado com outras pesquisas no campo do HIV/AIDS, uma vez que elas não ocorrem de modo isolado. Disse, ainda, que há uma agenda científica trazendo questões não

*“O Estudo STEP colaborou com outras pesquisas no campo do HIV e AIDS, uma vez que elas não são realizadas isoladamente”  
(Alexandre Menezes, IAVI)*

mais fáceis nem menos complexas, e que se faz necessária a criação de espaços de discussão pelas lideranças e representações comunitárias, pois muitas respostas precisam ser dadas. Jorge Beloqui apresentou os temas que seriam discutidos e propôs um trabalho em grupo, ao final do evento, sobre Ética em Pesquisa. Também parabenizou o CRT-DST-AIDS/SP por seus **20 anos** de existência e justificou a ausência de alguns participantes nesse evento em função das comemorações do aniversário do CRT.

A primeira mesa de apresentações, com o tema “Estudo STEP”, foi coordenada por Alexandre Menezes e teve como convidadas Gabriela Calazans e Sirlene Caminada (ambas do CRT/SP). Gabriela Calazans iniciou sua apresentação falando sobre o desenvolvimento de vacinas, seus impactos sobre diversas patologias e as várias fases de testes em seres humanos, chamando a atenção para a Fase IIb. Em seguida abordou alguns dos principais detalhes do Estudo STEP, como a randomização, o controle “duplo-

cego” de placebo, o número de participantes, os locais onde foi realizado e as etapas de aprovação e processos de supervisão do estudo. Explicou os processos de criação da vacina, de triagem de voluntários e da estratificação dos participantes pela titulação de anticorpo para o adenovírus tipo-5.

Algumas considerações foram trazidas, pela palestrante, acerca do aspecto de segurança do ensaio e das expectativas em relação à sua eficácia, passando a tratar dos resultados do STEP, os quais se deram a partir da análise de um número limitado de participantes infectados – cerca de 30. Como resposta, o ensaio apresentou ineficácia para proteção contra o HIV e para a redução da carga viral em participantes que se infectaram, interrompendo-se os testes. Foi realizada uma comparação entre o Estudo STEP e o ensaio Phambili, que se iniciou na África do Sul com 3.000 participantes. Segundo Gabriela, há pontos positivos que devem ser ressaltados, ainda que o Estudo não tenha demonstrado a eficácia do produto. Um deles é a rapidez de uma resposta definitiva em menos de três anos, o que para o campo de pesquisa é crucial. Finalizando sua apresentação, trouxe à tona a discussão ética em torno da abertura dos dados de rando-

mização do protocolo e apontou para as análises que seguem em andamento.

Em sua apresentação, Sirlene Caminada, falou sobre os resultados do Estudo STEP, em que foi retomando o tema da randomização para melhor explanação dos critérios utilizados, como sexo, centro de estudo, proporção 1:1 para vacina ou placebo e pré-estratificação considerando a titulação de anticorpo do adenovírus tipo-5, totalizando 3.000 participantes. Acerca dos resultados, apresentou números de casos incluídos na análise *post-hoc* na qual o acumulado de infecções por HIV foi de 49 para aqueles que tomaram a vacina e de 33 para os que tomaram placebo; quanto ao total de infecções por imunidade para o adenovírus tipo-5, dos que tomaram a vacina 20 não apresentaram nenhuma imunidade e 29 mantinham imunidade; dos que tomaram placebo 20 não tinham imunidade e 13 tinham. Esses dados referem-se a homens, pois, no grupo de 45 mulheres somente uma apresentou infecção por HIV.

Informações a respeito das variáveis incluídas na análise também foram abordadas, o que levou a um questionamento por parte dos pesquisadores, segundo Sirlene, quanto à alta heterogeneidade do grupo em relação aos fatores de risco para a infecção. Seguiu-se uma exposição de quadros comparativos entre os distintos fatores: número de parceiros sexuais; sexo receptivo ou insertivo desprotegido; uso de drogas; e relatos de ocorrência

de DST; sendo que o risco relativo entre homens circuncidados e não circuncidados chamou a atenção pela disparidade. A apresentação encerrou-se com um resumo dos resultados gerados pelo Estudo, com algumas perspectivas em relação a dados aguardados e hipóteses consideradas e com uma explanação sobre objetivos, diretrizes e mudanças do protocolo HVTN 504, que visa acompanhar os participantes do estudo STEP, tanto infectados como não infectados.

*“A agenda científica traz questões não mais fáceis nem menos complexas. É necessária a criação de espaços para discussões pelas lideranças e representações comunitárias, pois muitas respostas precisam ser dadas” (Alexandre Menezes, IAVI)*

Após as apresentações, foi aberto espaço para debate, cujas principais questões foram direcionadas à receptividade dos resultados por parte dos voluntários do estudo. As palestrantes esclareceram como se dá a construção do processo de comunicação com os voluntários e como, em São Paulo, foi possível um contato com todos os voluntários antes da divulgação dos resultados pela mídia, o que foi extremamente benéfico para todos os envolvidos. Além disso, Gabriela Calazans falou dos desafios que se colocam por meio da repercussão desses resultados nos demais ensaios clínicos. Alexandre Menezes

esclareceu que o STEP era o estudo mais importante e promissor e que se percebeu que os critérios para avançar com o produto não foram os mais adequados, e que o acompanhamento dos voluntários ainda irá ajudar com algumas respostas pendentes.

Coordenada por Rubens Duda (PN-DST/AIDS), a segunda mesa trouxe como tema “Perspectivas após o Estudo STEP”, e contou com os convidados Mônica Barbosa (Projeto Praça Onze/UFRJ), Esper Kallás (UNIFESP), Gabriela Calazans e Alexandre Menezes. Rubens Duda, em seus agradecimentos e considerações falou do quanto ficou impressionado pelo fato dos participantes do evento se apresentarem animados, apesar dos resultados negativos do STEP. Mônica Barbosa iniciou sua apresentação do estudo PAVE 100 relatando a enorme expectativa que a pesquisa gerou em 2006, em sua fase inicial, prevista para ser começada em setembro de 2007. O estudo foi fruto de uma parceria entre três instituições (HVTN, IAVI e Programa Militar de Pesquisa em HIV dos EUA) e se trabalharia com dados preliminares de eficácia em

*“Apesar dos resultados do STEP, todos os envolvidos em ensaios estão lidando de modo otimista e continuando com o acompanhamento e a construção de processos comunicativos com os voluntários” (Mônica Barbosa, Projeto Praça Onze/UFRJ)*

Fase IIb com vistas à prevenção do HIV e diminuição de carga viral de participantes que viessem a se infectar pelo HIV, em 8.000 voluntários na África, Américas e Caribe. Mônica falou da grande expectativa de os resultados que se obteriam a partir do STEP fossem beneficiar o PAVE 100. Porém, ao invés disso o ensaio foi paralisado para uma revisão por conta da similaridade em relação ao uso do mesmo vetor: adenovírus tipo-5.

Nesse sentido, foi criado o PAVE 100A que se voltou para HSH, soronegativos para o Ad5 e circuncidados, uma vez que esse público, no Estudo STEP, recebeu vacina e não demonstrou risco aumentado para o HIV. Contudo, em face dos últimos acontecimentos e suas repercussões, em julho, o diretor do NIAID anunciou o cancelamento do ensaio. Mônica encerrou sua apresentação falando de sua esperança que notícias promissoras surjam em breve no campo de vacinas e que, apesar dos resultados do STEP, todos os envolvidos em ensaios estão lidando de modo otimista e continuando com o acompanhamento e a construção de processos comunicativos com os voluntários.

*“Há prioridade para entender melhor os dados do STEP no que se refere aos critérios de risco dos participantes e à exploração dos aspectos biológicos baseados nas células T”*  
(Gabriela Calazans, CRT/SP)

A segunda apresentação dessa mesa foi realizada por Gabriela Calazans que abordou a Mudança de Perspectiva na Agenda Científica da HVTN. A palestrante anunciou que, apesar dos impactos na infraestrutura nos procedimentos de estudos de vacina, há um grande investimento dirigido para a obtenção de dados mais seguros. Esse investimento inclui novos padrões de exames laboratoriais, uma plataforma mais abrangente que permita desenvolvimento eficiente com critérios mais claros e foco maior em respostas obtidas por estudos de eficácia. Segundo ela, será dada mais ênfase ao acúmulo de informações científicas e à avaliação de tendências comportamentais provenientes dos campos de pesquisa de vacinas. Gabriela disse que há prioridade para entender melhor os dados do STEP no que se refere aos critérios de risco dos participantes e à exploração dos aspectos biológicos baseados nas células T; e uma preocupação maior em estudos com primatas não-humanos para um desenho melhor de testes em humanos.

Em seguida, passou a tratar dos estudos HVTN 906/907, ressaltando a informação de que mulheres relatavam sexo desprotegido, confirmado pelo alto índice de gravidez, mas a incidência de infecção por HIV era baixa; HVTN 205, informando tratar-se de estudo em Fase II, com respostas promissoras em Fase I, envolvendo dez sítios nos EUA e Peru; HVTN 505, afirmando que se coloca como uma seqüên-

*“Há uma queda no ritmo de pesquisas, mas não vertiginosa, e há importantes oportunidades de advocacy a serem consideradas como base de sustentação das pesquisas em vacinas”*  
(Alexandre Menezes, IAVI)

cia dos produtos PAVE 100 e PAVE 100A que incluirá HSH circuncidados sem contato prévio com Ad5; HVTN 905, esclarecendo tratar-se de um estudo “guarda-chuva”; Phambili, explicando que o estudo foi modificado, que os participantes continuam em acompanhamento e que as análises se iniciarão a partir da identificação dos 30 casos de infecção; por fim, falou sobre o HVTN 504 que tem a finalidade de acompanhar os participantes do Estudo STEP. Encerrando sua participação, Gabriela falou sobre os próximos passos no sentido de aprofundar as análises de dados obtidos e do compromisso em ampliar o diálogo com outras redes de vacinas.

Alexandre Menezes, terceiro a apresentar-se, trouxe informações sobre o Panorama Internacional de Pesquisa em Vacinas contra a AIDS. Começou expondo dados numéricos que apontam para a grande necessidade, que uma nova agenda identifica, em continuar e intensificar investimentos na busca de uma vacina contra a AIDS. Fez uma retrospectiva dos últimos dez anos, demonstrando um aumento considerável nos investimentos,

destacando-se o setor filantrópico. Abordou questões pelas quais não se obteve ainda uma vacina, principalmente nas que se referem à complexidade do vírus HIV, à variabilidade de critérios e aos fatores de custos, complexidade e longevidade dos ensaios clínicos. Ressaltou a importância de continuar o aprendizado com as pesquisas em curso e da criação de uma nova geração de vacinas, principalmente quanto ao entendimento da imunidade de mucosa e controle natural e à definição de novos vetores virais. Alexandre apresentou as diferentes vacinas que estão em estudos clínicos em 26 países e as que se encontram em estudos pré-clínicos, sendo que algumas apresentam perspectivas de resultado ainda que não sejam satisfatórios do ponto de vista da eficácia. Finalizando sua participação, falou das pistas a serem seguidas e das atuais mudanças de rumo da agenda científica, concluindo que há uma queda no ritmo de pesquisas, mas não vertiginosa, e que há importantes oportunidades de *advocacy* a serem consideradas como base de sustentação das pesquisas em vacinas.

O último convidado dessa etapa a se apresentar foi Esper Kallás, que tratou da consequência sobre os 30 ensaios de vacina em curso. O assunto inicial de sua fala foram as diversas formas de prevenção do HIV, passando a referir-se às dificuldades atuais em relação a vacinas anti-HIV, como a variabilidade genética do vírus, os marcadores de

proteção – principalmente quanto ao ELISPOT para mostrar proteção – e os objetivos da vacina. Quanto aos objetivos, fez uma explanação sobre as diferentes estratégias da indução de imunidade total, a proteção contra a instalação da infecção, e da indução de imunidade parcial, a proteção contra a progressão para doença. Esper Kallás abordou as fases do desenvolvimento clínico de produtos, retomando o assunto sobre o Estudo STEP como um ponto a ser avaliado em termos de resultados futuros, revendo os conceitos da indução de resposta imunitária celular e explorando novas estratégias de imunização contra o HIV. Após sua apresentação, abriu-se um espaço para debates no qual surgiram os seguintes questionamentos e respostas: (1) Como as vacinas que estão em curso podem ser avaliadas para serem aprovadas para avanço? Questão para a qual não houve uma resposta direta, mas apontou-se para um maior entendimento de controle e multiplicidade do vírus em relação àqueles que não controlam. (2) Como está o estudo de pessoas que não se infectam apesar de alto risco? Ainda que a proteção contra a infecção possa se configurar como uma possível resposta, é um estudo de difícil

avaliação, pois a não infecção pode estar ligada à ação de anticorpos ou a uma proteção inata. Esta última nada adiantaria aos estudos.

Na etapa seguinte do evento houve duas mesas de apresentações, uma coordenada por Rubens Raffo (RNP+ POA), com a participação de José Henrique Pilotto (ENSP/Fiocruz), que trouxe o tema “Estudo de Prevenção Pré-Exposição (PrEP)”; e outra, coordenada por Patrícia Werlang (GAPA-RS), com a participação de Jorge Eurico Ribeiro (Fiocruz, ENSP), cujo tema foi “Circuncisão Masculina”. Pilotto iniciou sua apresentação enumerando os sítios em que o estudo PrEP é realizado, explicitando quadros de novas infecções em 2006 (em nível mundial), de dados que se referem à sustentabilidade do tratamento, e de números de casos da epidemia no Brasil. Em seguida, chamou a atenção para o aumento do número de incidência por faixa etária em indivíduos de 13 a 29 anos entre HSH e para as diferentes estratégias de prevenção, que na maioria dos casos apresentam pouca ou nenhuma eficácia. O palestrante falou sobre as evidências que dão suporte ao uso de profilaxia com anti-retrovirais como medida eficaz para a diminuição da incidência da infecção pelo HIV e sobre as limitações das intervenções de prevenção. Sua próxima abordagem foi acerca da avaliação pré-clínica do Tenofovir (TDF) somado à Emtricitabina (FTC) e dos achados do estudo na África Oriental, especialmente sobre a não ocorrência da

*“É necessário divulgar informações a respeito dos procedimentos da circuncisão em fóruns comunitários, ONG e mídia” (Jorge Ribeiro, ENSP/Fiocruz)*

exacerbação aguda da hepatite em portadores crônicos do vírus HBV e da não toxicidade renal grau 2 ou mais grave. Em relação à conclusão da Fase II do estudo, segundo Pilotto, houve segurança confirmada em 936 mulheres com alto risco de infecção pelo HIV, observando-se tendência para eficácia, chamando a atenção para o fato de ter diminuído o comportamento de risco dos participantes, principalmente em relação ao aumento de uso de preservativos nas últimas relações. Por fim, apresentou o estudo como o único de eficácia em HSH, demonstrando qual a população, como se dá o estudo, quais os objetivos primários, os principais critérios de inclusão e os principais procedimentos.

Após a apresentação, no espaço de debates, as principais questões referiram-se ao acesso a tratamento para voluntários que se infectassem, à possibilidade de resistência aos medicamentos no caso de infecção e quais instâncias arcarão com o tratamento dos que se infectarem. Pilotto afirmou que o estudo oferece medidas de orientação preventiva, mas que não se pode imaginar um ensaio sem reconhecer a possibilidade de algum ônus; falou da impossibilidade de estabelecer um esquema rígido de garantias sem que se arrisque um impedimento; e das considerações do estudo no sentido de que comprovada sua eficácia, se pense numa política de acesso definindo parcelas prioritárias. Sobre a resistência, afirmou que os participantes tomam um es-

quema abaixo do estabelecido pelo consenso, e caso haja infecção as drogas serão suspensas. Finalizando sua participação, o palestrante ressaltou a importância dos espaços de debate com a comunidade, sendo que a única medida que não se pode adotar é a paralisação do avanço científico ainda que o estudo seja polêmico.

A apresentação seguinte foi a de Jorge Ribeiro, sobre Circuncisão Masculina, iniciada com uma reflexão sobre a percepção da circuncisão como meio de prevenção para a infecção por HIV, abordando a prática nos diferentes períodos e contextos históricos. Em seguida, falou sobre a relação da circuncisão com a transmissão do HIV no que se refere a distinção do comportamento sexual masculino quanto as práticas anais insertivas e receptivas. Explicou como se constituem os estudos clínicos na África e nos EUA comparando as diferenças em relação à epidemia e ao evento da circuncisão. Também trouxe à tona estudos de coorte transversal e prospectivos e as Recomendações da UNAIDS/OMS de março de 2007 sobre Circuncisão Masculina (uma versão em português destas Recomendações pode ser encontrada na página do GIV nas notícias correspondentes a abril de 2007). Posteriormente, comparou os prós e contras da prática da circuncisão e demonstrou como essa prática se estabelece no Brasil. Por fim, tratou dos objetivos do Estudo Educacional para avaliar interesse em participar de Estudos

Clínicos de Circuncisão Masculina em Homens que fazem sexo com homens (Avaliação qualitativa) em quatro cidades da América Latina. Analisou os resultados obtidos no Rio de Janeiro. Os participantes foram selecionados segundo quatro grupos: a. Homens que reportem ser profissional do sexo; homens que reportem ser “ativos/insertivos” (quem penetra o pênis) na maioria das suas relações sexuais com outros homens; homens que reportam ser homossexual assumidos (gays) e transgêneros/travestis. A seguir alguns dos resultados:

## Circuncisão Masculina

### Gays:

Dão importância a presença do prepúcio nos seus parceiros, porém sem fimose, por questões estéticas e até mesmo como “estimulo” sexual, principalmente no sexo oral e masturbação;

Temem a cirurgia por acharem que levaria a uma hipersensibilidade da glândula e com isso uma possível diminuição no tempo que levam para ejacular (ejaculação precoce);

Reconhecem que a higiene seria um fator a ser beneficiado pela cirurgia;

A maioria não acha pênis circuncidado “bonito” mas, apesar disso, não escolheriam os seus parceiros pela presença ou não do prepúcio.

**Ativos:**

Diferente dos gays declarados, acham que a cirurgia pode melhorar problemas de ejaculação precoce;

Relatam diferença para relações vaginais e anais, com relação à presença do prepúcio;

Não se incomodariam de serem ou não circuncidados, assim como seus parceiros.

**Travestis:**

Só dão importância à presença do prepúcio nos parceiros que apresentam fimose ou “excesso de pele”, citaram insistentemente que homens circuncidados tem o pênis mais “limpo”, acreditando que isso é uma das vantagens da circuncisão, além da redução do câncer de pênis e prevenção de DSTs;

Não se preocupam com a estética com relação ao prepúcio e dizem ter preferência por parceiros circuncidados por questões de higiene.

**Homens profissionais do sexo:**

Foi o grupo que mais se mostrou conhecedor da cirurgia, relacionando a mesma à fimose, higiene e prevenção de doenças, acrescentando a facilidade do uso de camisinha e um melhor controle da ejaculação, como benefícios da cirurgia;

Citaram a recuperação pós-operatória como um fator que dificultaria a realização da cirurgia em adultos, com exceção para os casos de fimose completa

Acrescentaram que o estímulo para circuncisão deveria ser na infância, logo após o nascimento.

Relataram que um pênis circuncidado ou com pouco prepúcio seria esteticamente mais “atraente” e se sentem mais à vontade com parceiros que tenham esse tipo de pênis.

Os quatro grupos concordaram que se o estudo comprovar a prevenção do HIV pela circuncisão, tal intervenção deve ser adotada como política de saúde pública.

Como conclusão, apontou para o alto índice de entendimento e aceitação em participar de um estudo clínico de circuncisão; há a necessidade de divulgar informações a respeito em fóruns comunitários, ONG e mídia; é necessário uma análise de custos para os procedimentos, cuidados e educação no acompanhamento; e, finalmente, que serão necessários futuros estudos para análise de impactos, riscos e benefícios do procedimento. A apresentação suscitou debate principalmente sobre a questão da interpretação da circuncisão como medida suficientemente preventiva, desestimulando as demais e sobre a posição da mulher que se fragilizaria ainda mais diante da recusa de parceiros em usar preservativos. Jorge Ribeiro explicou que a retirada das células encontradas no prepúcio diminui o risco de infecção, mas não garante a não infecção, e, além disso, afirmou que deve-se considerar os demais benefícios que o procedimento traz. Quanto à posição da mulher, Jorge Beloqui ressaltou a importância desse procedimento para as mulheres portadoras de HIV cujos parceiros não têm HIV.

O evento foi encerrado com a apresentação de estudos de caso com a temática “Ética em pesquisa”. O propósito era que o grupo discutisse sobre a possibilidade de abertura de códigos dos protocolos quando foram divulgados os resultados do Estudo STEP. Para isso, foram relatadas ao grupo as motivações que geraram essa decisão e as possibilidades que se apresentaram como alternativas para a situação. O grupo manteve a discussão polêmica considerando uma visão ética sobre a questão e levantando as hipóteses que mais favoreceriam ou menos prejudicariam os voluntários envolvidos, não havendo um consenso sobre quais medidas seriam adotadas, uma vez que, em cada uma delas, parte dos envolvidos – voluntários e comunidade – ou o próprio sentido de ensaio clínico poderiam ser afetados. ■

### **Consulta Comunitária sobre Boas Práticas de Participação Comunitária em Ensaio de Prevenção Biomédica (UNAIDS-AVAC)**

Nos dias 26 e 27 de setembro, houve em São Paulo, consulta comunitária sobre as Diretrizes da UNAIDS, publicadas em 2007.

Esta Consulta foi patrocinada pela AVAC, e outras 11 consultas estão ocorrendo em outros países do mundo. A próxima edição do **Boletim de Vacinas** trará informe sobre o evento.

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

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

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

**Coordenador do projeto/Editor**

Jorge A. Beloqui

**Colaborador**

João Gonçalves Abrantes Filho

**Jornalista responsável**

Alessandra Nilo - 1876

**Copidesque**

Paulo Giacomini

**Conselho Editorial**

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

**Diretoria do GIV**

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

**Arte**

Carlos José Takachi

**Impressão e acabamento**

Agil Gráfica

**Tiragem**

8.000 exemplares

**Financiamento**

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

**Apoio**

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

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

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

**GIV - Grupo de Incentivo à Vida**

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

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

Phone-fax number: (55 11) 5084-0255  
Address: Rua Capitão Cavalcanti, 145  
(04017-000) São Paulo – SP  
Brazil  
[www.giv.org.br](http://www.giv.org.br)

