

BOLETIM

VACINAS

ANTI-HIV/AIDS - NÚMERO 16

PUBLICAÇÃO DO GIV - GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - DEZEMBRO DE 2006



MUNDO

Conferências
de Toronto e de Amsterdã
Páginas 6 a 19

BRASIL

Sítios de Porto Alegre e de Ribeirão Preto
e Estudo STEP
Páginas 23 a 35

ANIVERSÁRIOS

Dez anos da Res. 196/96
e da IAVI
Página 5

ÍNDICE

Editorial

Primeira leitura

Para entender as vacinas anti-HIV 2

Artigo

O que é um ensaio de Fase IIB? 4

Aniversários

Dez anos da IAVI 5

Dez anos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde 5

Conferência de Toronto

Circuncisão como método preventivo ao HIV causa controvérsia em países africanos 6

O alfabeto das tecnologias de prevenção está em expansão, mas não há soluções mágicas 8

Pesquisadores lançam busca de pessoas que controlam o HIV sem medicamentos 11

Vacina para AIDS: ainda um longo caminho 12

Ninguém sabe se poderá ser desenvolvida uma vacina contra o HIV ... 13

Conferência de Amsterdã

É possível uma vacina para a AIDS? Os especialistas estão mais otimistas depois da Conferência anual 14

Vacina para AIDS: falta de planejamento sobre os usos dos vetores ameaça os ganhos futuros da saúde pública 16

Vacina sueca com ADN do HIV mostra fortes respostas imunitárias 17

Estimativas para a demanda de vacina anti-HIV. Conferência de Amsterdã 2006 18

Vacinas baseadas em adenovirus produzem fortes respostas imunitárias 19

Conferência de Poiano

Conferência sobre medicamentos imunomoduladores para o tratamento do HIV/AIDS 21

Notícias

Dermavir, uma candidata a vacina terapêutica baseada em efeitos sobre células dendríticas 22

Notícias Brasil

Caracterização de um CTA para estruturação de núcleo de pesquisa para testes com inovações em saúde, como vacinas anti-HIV/AIDS em Ribeirão Preto 23

O sítio de vacinas do Rio Grande do Sul 28

Brasília: primeiro encontro da IBAS com chefes de Estado e de Governo 31

Estudo STEP-HVTN 502: um passo importante em direção a uma vacina anti-HIV 32

O preço da prevenção 35

Breves

Notícias breves 36

Glossário

Dicionário prático 39

Neste **Boletim Vacinas 16** apresentamos informes sobre a XVI Conferência Internacional de AIDS realizada em Toronto, em agosto, e a Conferência Vaccine 2006, que teve lugar em Amsterdã, em fins de agosto. Também incluímos notícias sobre uma Conferência ocorrida na Itália em 2004 sobre Imunoterapias para HIV/AIDS. Há ainda novidades sobre Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), microbicidas e outras formas de prevenção.

Parabenizamos a IAVI, organização propulsora das pesquisas de vacinas anti-HIV e parceira nossa, pelos dez anos de sua fundação completados este ano.

Do Brasil apresentamos um estudo em Ribeirão Preto, uma atualização do sítio de vacinas de Porto Alegre e um artigo do CRT-AIDS de São Paulo. E comemoramos os dez anos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre Ética em Pesquisa. Reproduzimos aqui um artigo sobre a definição de Fase IIb.

Boletim Vacinas expressa sua preocupação com os possíveis problemas de acesso às várias tecnologias de prevenção, incluindo as vacinas anti-HIV, se não forem realizados esforços desde agora. Este é o sentido do artigo "O preço da prevenção". Também trazemos informações sobre o preço da vacina contra o HPV, que pode dar uma idéia do que aconteceria com a vacina contra o HIV se não forem tomadas medidas a tempo.

Há uma nova compilação dos **Boletins Vacinas** até o número 15, apresentada em CD-Rom. Como a tiragem foi pequena, não está disponível para todos, mas levando um CD-Rom virgem no GIV, é possível fazer uma cópia. Esclarecemos que a replicação sem fins lucrativos deste CD-Rom está autorizada, desde que citada a fonte.

Até o próximo ano!!

PARA ENTENDER AS VACINAS ANTI-HIV

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

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

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

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

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

COMO SE TESTA UMA VACINA?

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

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

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

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

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

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

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

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

COMO CALCULAR A EFICÁCIA

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

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

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

CARACTERÍSTICAS DE UMA VACINA IDEAL

1. Segurança excelente e risco mínimo de efeitos adversos.

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

POR QUE É POSSÍVEL UMA VACINA ANTI-HIV?

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

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

É POSSÍVEL CONTROLAR A INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

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

OBSTÁCULOS PARA A PRODUÇÃO DE UMA VACINA

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

O QUE É UM ENSAIO DE FASE IIB?

Adaptado e traduzido a partir do artigo do Vax, setembro de 2005.

As candidatas a vacina são avaliadas em uma série de ensaios consecutivos denominados de Fase I, II e III. Os ensaios de Fase I e II envolvem em geral um número pequeno de voluntários e fornecem informações sobre segurança e imunogenicidade. A eficácia somente é avaliada no ensaio de Fase III. Estes ensaios avaliam a capacidade da candidata de prevenir a infecção e/ou desacelerar a progressão para a doença. Estes ensaios requerem grande número de voluntários e portanto são muito caros e levam muito tempo para se desenvolver e completar. Se a candidata a vacina for bem-sucedida nesta Fase III, ela pode solicitar e obter o licenciamento da agência regulatória, que no Brasil é a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (www.anvisa.gov.br).

O que é um teste de conceito?

Como o nome indica, um teste de conceito visa dar informação se algum conceito ou tipo de vacina será eficaz. O teste não é desenhado para estabelecer a eficácia mas para ajudar a decidir se vale a pena iniciar testes de Fase III para avaliar a eficácia. Estes estudos intermediários também são denominados de ensaios de “prova de conceito” ou ensaios de Fase IIb.

Estes ensaios precisam de um número menor de voluntários do que um ensaio de Fase III: entre 2.000 e 5.000 voluntários comparados com um ensaios de Fase III. Portanto, os ensaios de Fase IIb são mais fáceis de desenhar e administrar e menos caros. Como eles requerem menos doses da vacina, são mais rápidos porque o processo de manufatura é menor. Algo muito importante é que

podem fornecer aos pesquisadores indicadores de proteção, ou seja, as respostas imunitárias geradas pela candidata a vacina que a tornam eficaz. Isto pode ser difícil de examinar num ensaio de Fase III.

A idéia de usar estudos de Fase IIb existe há mais de uma década, mas o primeiro que envolve uma vacina para AIDS começou somente no último ano. Os testes de conceito têm sido realizados para outras vacinas, assim como para outras tecnologias para prevenção. Os laboratórios GlaxoSmithKline e Merck testaram suas candidatas a vacina para o vírus do papiloma humano em ensaios de Fase IIb. Agora estas candidatas realizaram ou estão realizando ensaios de Fase III. A HPTN (Rede de Ensaios para a Prevenção do HIV) também testa um candidato a microbicida chamado Buffergel PRO2000 num teste de Fase IIb.

Por que os ensaios de conceito são especialmente úteis para as vacinas de AIDS?

Como o desafio de desenvolver uma vacina para AIDS mostrou-se muito difícil e sua necessidade é tão importante, é necessário avaliar várias candidatas tão rápido quanto possível. Isto requer a testagem de várias candidatas simultaneamente.

Um exemplo de ensaio de Fase IIb para uma candidata a vacina de HIV/AIDS está sendo realizado pelo laboratório Merck e a HVTN. Este estudo avalia o produto denominado MRKA5 em aproximadamente 3.000 voluntários. Esta candidata gera uma resposta imunitária celular. Os cientistas não têm segurança de que este tipo de vacina será adequado para proteger as pessoas da infecção pelo HIV. O la-

boratório Merck decidiu testar este tipo de vacina em ensaio de Fase IIb para ver se esta estratégia funcionará seja prevenindo a infecção pelo HIV seja atrasando a progressão para doença em pessoas que se infectarem durante o ensaio. Os resultados deste ensaio terão influência na decisão de passar para a Fase III. Outra consequência é que fornecerão ao campo das vacinas de AIDS informações valiosas sobre a importância das respostas imunitárias mediadas por células em relação à eficácia da vacina.

Os resultados de um ensaio de Fase IIb servem para o licenciamento de uma vacina?

Como os ensaios de Fase IIb são realizados em populações de tamanho menor do que as que correspondem a um ensaio de Fase III, assim, a precisão do ensaio é menor. Portanto, a vacina não pode ser licenciada com base nos resultados do ensaio de Fase IIb. Se os resultados do ensaio de Fase IIb indicam que esta abordagem é promissora, um ensaio de Fase III será necessário para o licenciamento e uso desta vacina. Isto significa que a decisão de realizar um ensaio de Fase IIb aumentará o tempo total necessário para completar o processo de ensaios clínicos.

O uso do teste de conceito para avaliar candidatas a vacina de AIDS também é considerado por outras organizações e podem ser realizados mais ensaios no futuro. Para os voluntários do ensaio, as comunidades e as autoridades de saúde é importante entender que uma vacina não será aprovada baseada nos resultados destes estudos, mesmo que os pesquisadores possam tirar conclusões preliminares sobre sua eficácia. ■

DEZ ANOS DA IAVI (INICIATIVA INTERNACIONAL PARA A VACINA DA AIDS)

Neste ano, a IAVI faz dez anos! Com sede em Nova York, ela é uma ONG internacional totalmente devotada a assegurar o desenvolvimento de uma vacina preventiva para o HIV, segura, eficaz e acessível, para uso no mundo inteiro. Atualmente opera em 23 países e desenvolve parcerias científicas com mais de 30 companhias privadas, universidades e agências governamentais do mundo.

A IAVI desenvolveu por meio destas parcerias cinco candidatas a vacina desde sua concepção até os ensaios em seres humanos, além de outros produtos em desenvolvimento e realiza ensaios clínicos em parceria em 12 países.

A IAVI trabalha com países em desenvolvimento para estudar como uma vacina pode ser eficaz em populações severamente afetadas pela epidemia e nas quais há diferentes subtipos de vírus em circulação. Ela também estuda como uma vacina pode ser desenhada de modo que seja barata e fácil de administrar. Os acordos de parceria prevêem que se uma vacina para a AIDS for desenvolvida com o apoio da IAVI, ela será tornada acessível para os países em desenvolvimento..

A relação com diversas comunidades do mundo é um dos traços da IAVI. No Brasil, colabora com diversas ONGs para realizar ativi-

dades relacionadas a vacinas como jornadas e treinamentos, com este *Boletim* e o VAX. Também tem um protocolo de colaboração com o governo do Brasil, por meio do PNDST-AIDS, além de colaborar com os sítios para a realização de ensaios de vacinas.

Suas ações de *lobby* junto aos governos de países desenvolvidos e em desenvolvimento foram e são de enorme importância e potencializaram a pesquisa de vacinas anti-HIV.

O *Boletim Vacinas*, parceiro desde 2001, parabeniza a IAVI por todas as conquistas durante estes dez anos! ■

DEZ ANOS DA RESOLUÇÃO 196/96 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

A Res. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde instituída há 10 anos constitui um marco na ética em pesquisa no Brasil. Estabeleceu o sistema CEPs-CONEP (Comitês de Ética em Pesquisa, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) para revisão da ética em pesquisa dos protocolos desenvolvidos em nosso país e os requisitos e procedimentos para a revisão de protocolos. Os CEPs foram separados da Comissão de Ética Médica e passaram a ter obrigatoriamente a presença de representantes de usuários, que antes era facultativa e que na maioria dos casos não era observada. Também num CEP, no máximo, a metade dos membros pode ser da mesma profissão. Como comissão do Con-

selho Nacional de Saúde, a CONEP herda deste a atribuição do controle social, apesar de sua constituição não ser paritária entre usuários e não usuários. Talvez seja muito precoce a exigência desta constituição paritária nos CEPs e na CONEP, mas deve ser uma aspiração.

A partir da Res. 196/96 outras resoluções foram instituídas, contemplando áreas específicas.

Este sistema está na atualidade muito fortalecido, embora a infraestrutura precise ser reforçada em muitos casos. Ele tem particular importância nas pesquisas com patrocínio do exterior, pois havendo

controle nacional claro, fornece aos pesquisadores do exterior uma tranquilidade quanto à revisão isenta dos protocolos.

A resolução foi amplamente debatida antes de ser proposta em sua forma final, com consultas a mais de 30.000 instituições e pessoas, entre elas conselhos profissionais e organizações de usuários. Algumas ONGs representantes de portadores de patologias e ONGs/AIDS participaram de um encontro de três dias em Petrópolis, visando a análise em profundidade de uma versão preliminar.

O *Boletim Vacinas* expressa sua satisfação por este aniversário!

Para consultar a Res. 196/96 e outras ver www.conselho.saude.gov.br. ■

CIRCUNCISÃO COMO MÉTODO PREVENTIVO AO HIV CAUSA CONTROVÉRSIA EM PAÍSES AFRICANOS

Agência AIDS, 24/8/2006.

A circuncisão masculina como medida para prevenir a infecção pelo vírus HIV dividiu opiniões na XVI Conferência Internacional de AIDS, ocorrida em Toronto, Canadá, de 13 a 18 de agosto. Durante o encontro, os cientistas lembraram que os primeiros estudos efetuados no continente africano parecem indicar que o risco de transmissão do vírus seria significativamente reduzido nos homens submetidos ao corte do prepúcio. No entanto, alguns especialistas criticam este método preventivo e ressaltam que não deve ser adotado como prática única de prevenção do vírus da AIDS.

Os especialistas exortaram a comunidade internacional a agir com urgência para desenvolver estas pesquisas e assegurar que esta operação, que salvaria muitas vidas sem necessitar de grandes investimentos financeiros, possa ser proposta em larga escala, já que as medidas de prevenção atualmente em estudo, como as vacinas e os microbicidas, não estarão disponíveis em breve.

A circuncisão reduziria em até 60% os riscos de infecção por HIV, como indicam os resultados publicados no ano passado.



EVENTUAL PROTEÇÃO

Vários países africanos já tomaram iniciativas baseando-se em resultados de uma pesquisa feita pela Agência Nacional (francesa) de Pesquisa sobre a AIDS, na África do Sul. A circuncisão reduziria em até 60% os riscos de infecção por HIV, como indicam os resultados publicados no ano passado.

A Zâmbia e a Suazilândia lançaram programas nacionais de circuncisão masculina, no momento em que um novo relatório da Comunidade de

Desenvolvimento da África Austral diz que a circuncisão é “uma intervenção cirúrgica única que reduz para sempre os riscos biológicos”.

Outros países, como a África do Sul, esperam a publicação dos resultados de outros estudos em curso no Quênia e em Uganda antes de agir.

Durante a Conferência de Toronto, o dr. Robert Bailey, da Universidade de Illinois, nos EUA, fez uma apresentação geral dos testes efetuados há dois anos no Quênia. Os resultados finais só estarão disponíveis depois de setembro de 2007, precisou.

Bailey referiu que, durante os 12 primeiros meses do estudo, metade dos participantes circuncidados disse usar preservativos com mais regularidade e ter menos relações sexuais com as trabalhadoras do sexo.

Os resultados de outro estudo feito no Quênia, com apoio dos Institutos Nacionais da Saúde dos EUA, apresentados pelo dr. Kawango Agot, também demonstraram que não havia diferença significativa na utilização do preservativo e na adoção de comportamentos sexuais de risco entre os homens circuncidados e os não-circuncidados.

Na Conferência de Toronto, o dr. James Kahn, da Universidade de São Francisco, nos EUA, fez uma

apresentação sobre as vantagens destes programas como medidas de prevenção da infecção pelo HIV nos países da África subsaariana.

Baseando-se nos custos do tratamento de pacientes HIV+ durante suas vidas, o dr. Kahn enfatizou que a circuncisão permitiria a poupança de dinheiro.

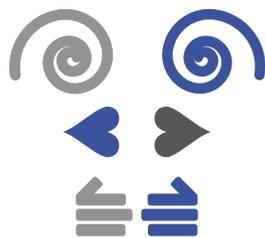
CAUTELAS

Mesmo que os cientistas presentes na Conferência pareçam ter admitido as eventuais vantagens desta intervenção cirúrgica, nenhum deles abordou as questões logísticas, sociais e culturais de tais programas.

De fato, para um grande número de grupos étnicos, a circuncisão é um ritual que simboliza a passagem da infância à idade adulta, enquanto certas comunidades, ainda que fortemente afetadas pelo HIV/AIDS, a consideram como “contrária à tradição”.

Por exemplo, na Suazilândia, onde a taxa de prevalência do HIV/AIDS ultrapassa os 40%, os tradicionalistas rejeitam a circuncisão, porque, segundo eles, é um

Pesquisadores da OMS (Organização Mundial da Saúde) enfatizam que só a circuncisão não é suficiente para proteger os homens contra o HIV durante uma relação sexual. É essencial que ela faça parte de um conjunto de métodos de prevenção, entre os quais o uso correto e constante do preservativo, mudança de comportamento e serviço voluntário de aconselhamento e testagem.



AIDS 2006

costume praticado pelos amaXhosa, uma etnia da África do Sul, e não pelos swazis.

Alguns ativistas exprimiram certa inquietude, temendo que, em vez de considerar a circuncisão uma medida de proteção suplementar, os homens circuncidados podem abandonar o uso do preservativo e adotar comportamentos sexuais de risco.

Pesquisadores da Organização Mundial da Saúde (OMS) enfatizam que só a circuncisão não é suficiente para proteger os homens contra o HIV durante uma relação sexual.

“Portanto, é essencial que ela faça parte de um conjunto de métodos de prevenção, entre os quais o uso correto e constante do preservativo, mudança de comportamento e serviço voluntário de aconselhamento e testagem”, apontam.

REPÚDIO

Entretanto, oponentes da circuncisão masculina preparam uma petição à Fundação Bill e Melinda Gates



e a outras organizações internacionais apelando para não apoiarem a prática como uma forma de prevenção do HIV, porque viola o direito humano à integridade corporal.

A promoção desta prática como panacéia para HIV/AIDS nos países em desenvolvimento é “muito problemática” e “mesmo cruel”, lê-se na petição, segundo reporta o jornal *Seattle Times*, dos EUA.

Oponentes da circuncisão masculina preparam uma petição à Fundação Bill e Melinda Gates e a outras organizações internacionais para não apoiarem a prática como forma de prevenção do HIV, porque viola o direito humano à integridade corporal.

John Geisheker, advogado e diretor executivo da organização internacional Doctors Opposing Circumcision (Médicos contra a Circuncisão), disse que a circuncisão masculina de rotina poderá implicar cirurgias rurais sem condições de assepsia “em milhões de africanos contra sua vontade ou por consentimento coercivo ou fictício”.

Os oponentes iniciaram a distribuição de um estudo questionando os resultados da investigação sul-africana. Os oponentes da circuncisão masculina realizam, esta semana, em Seattle, EUA, o IX Simpósio Internacional sobre a Circuncisão, Integridade Genital e Direitos Humanos, com 150 delegados de mais de 20 países.

A polêmica sobre a circuncisão masculina como prevenção do HIV apenas acaba de começar. ■

Fonte: *Plus News*.

O ALFABETO DAS TECNOLOGIAS DE PREVENÇÃO ESTÁ EM EXPANSÃO, MAS NÃO HÁ SOLUÇÕES MÁGICAS

Traduzido e adaptado dos artigos de Edwin J. Bernard (Aidsmap) e Rocío Sánchez (NotieSe), agosto de 2006.

Não se espera uma vacina contra o HIV nos próximos dez anos. Mas um amplo espectro de tecnologias de prevenção, incluindo microbicidas, circuncisão masculina, barreiras no colo do útero, PrEP (profilaxia pré-exposição) e supressão do herpes genital, foi discutido na Conferência de Toronto. Contudo, há vários desafios práticos e éticos para a pesquisa e a implementação, segundo o Grupo de Trabalho Global para a Prevenção do HIV.

A dra. Helene Gayle, membro deste grupo, expressou: “Os dados apresentados nesta semana ressaltam a necessidade urgente de acelerar a pesquisa em prevenção para estudar todas as estratégias razoáveis e expandir o número de opções disponíveis”. Ela acrescentou: “também devemos segurar a oportunidade representada pelo aumento de acesso a tratamento para integrar os programas de prevenção em novos sistemas de assistência para o HIV”.

PREVENÇÃO: ABORDAGENS COMPROVADAS E NOVAS TECNOLOGIAS

Durante a plenária de terça, *Prevenção: abordagens comprovadas e novas tecnologias*, a dra. Cristina

Pimenta, da Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA), comentou que os novos paradigmas da prevenção devem focar os contextos socioeconômicos e culturais daquelas populações de maior vulnerabilidade perante o HIV, tais como os jovens, as mulheres e os homens que têm sexo com outros homens. Sobre estes últimos, detalhou que só 9% recebem alguma informação para prevenir a infecção, enquanto menos da metade dos jovens no mundo tem acesso a estratégias de prevenção. Para resolver o problema, disse Pimenta, é necessário levar em conta fatores como a violência física, sexual e estrutural, além da violência de gênero e a rejeição à diversidade sexual.

Para a dra. Cristina Pimenta, da ABIA, os novos paradigmas da prevenção devem focar os contextos socioeconômicos e culturais daquelas populações de maior vulnerabilidade perante o HIV.

A dra. Cristina Pimenta advertiu também contra a tendência “particularmente preocupante” de ver as intervenções biomédicas como “soluções rápidas e mágicas para a prevenção do HIV/AIDS” que “reduzem ou redirecionam a atenção das barreiras

políticas que foram erigidas em anos recentes por alguns governos e agências impedindo a implementação de abordagens educacionais comprovadamente eficazes, como o uso de preservativos e a redução de danos.”

No lugar disto, prosseguiu, elas “devem ser consideradas medidas preventivas complementares para a transmissão do HIV, mas não uma solução absoluta ou para serem usadas isoladamente”. A dra. Pimenta também sugeriu que os programas de prevenção mais efetivos enfatizam a emancipação da comunidade e asseguram o acesso a ferramentas – como preservativos e redução de danos para usuários de drogas intravenosas – que mostraram cientificamente que reduzem o risco da transmissão do HIV.

“ABC” MAIS “CDEFGHI”

A dra. Gita Ramjee, do Conselho Sul-Africano de Pesquisa Médica, forneceu uma atualização das tecnologias de prevenção atuais e futuras. Ela também enfatizou que a prevenção não pode existir num vácuo cultural e político e disse que o melhor meio de avançar é “o uso sinérgico dos métodos sociais, comportamentais, biomédicos e de barreira”, que “somente podem acontecer com o envolvimento comunitário em todos os níveis.”

Ela também notou que a pesquisa para prevenção do HIV enfrenta obstáculos financeiros, logísticos e éticos significativos. Eles devem ser abordados rapidamente para não atrasar o completamento de ensaios clínicos de importância. “Os ensaios de microbicidas potenciais e outras novas tecnologias de prevenção do HIV são tarefas enormemente complexas”, acrescentou. “Enfrentamos desafios numa variedade de frentes: a habilidade global para conduzir estes ensaios está alcançando capacidade máxima e as diretrizes éticas atuais não foram escritas pensando na pesquisa atual para a prevenção do HIV.”

A dra. Gita Ramjee, do Conselho Sul-Africano de Pesquisa Médica, forneceu uma atualização das tecnologias de prevenção atuais e futuras e enfatizou que a prevenção não pode existir num vácuo cultural e político.

A dra. Ramjee enumerou uma variedade de abordagens para a prevenção do HIV que estão em uso desde as décadas passadas. Eles são os preservativos feminino e masculino, o aconselhamento e testagem voluntários; a prevenção vertical; a redução de danos, como a troca de seringas e intervenções comportamentais conhecidas como a parte “AB” do “ABC” (“A” de abstinência sexual e “B” de ser fiel).

Ela prosseguiu enumerando outras intervenções biomédicas que podem expandir o limitado alfabeto da prevenção.

“Quero acreditar que a prevenção será em breve mais do que ‘ABC’”, disse. “Acrescentaremos mais um ‘C’ para circuncisão, ‘D’ para diafragma, ‘E’ para prevenção pré e pós-exposição, ‘F’ para microbicidas iniciados por mulheres, ‘G’ para controle de infecções do trato genital, ‘H’ para supressão HSV-2 e ‘I’ para imunidade por vacinas.”

CIRCUNCISÃO

Os resultados iniciais de ensaios na África do Sul analisando a circuncisão como método de prevenção foram apresentados no ano passado durante a Conferência da IAS (Sociedade Internacional de AIDS), no Rio de Janeiro. Novos resultados de ensaios em curso em Uganda e Quênia estarão disponíveis em 2007 e 2008.

Porém, nem todos estão convencidos de que a circuncisão é uma ferramenta de prevenção útil. Uma das poucas vozes discordantes veio de um estudo de Way e colegas (ver referência na p. 10) que usaram dados demográficos para examinar a associação entre circuncisão masculina e infecção pelo HIV em oito países da África. Eles encontraram que na maior parte dos países havia maior prevalência de HIV entre os homens circuncisados e que a circuncisão só mostrou proteção significativa no Quênia.

MÉTODOS DE BARREIRA PARA O COLO UTERINO

O estudo MIRA (Métodos para Melhorar a Saúde Reprodutiva na África) examina se o uso de uma bar-

reira no colo do útero ou diafragma – neste caso, o diafragma da marca Ortho All-Flex contendo o gel Replens – pode prevenir a infecção pelo HIV em 5.445 mulheres sem HIV. O estudo está acontecendo em quatro locais em dois países, África do Sul e Zimbábue, com patrocínio da USAID e da Fundação Gates. A dra. Ramjee é a investigadora principal em dois destes locais.

“A base teórica é que o trato genital superior pode ser suscetível à infecção pelo HIV. Portanto, se você cobrir o colo do útero, então você pode reduzir o risco da infecção pelo HIV,” afirmou. “O recrutamento para o ensaio está completo e o estudo terminará no próximo mês. Esperamos que os resultados sejam divulgados em junho de 2007.”

PREP

Houve muita repercussão de um ensaio sobre profilaxia pré-exposição (PrEP) em Toronto, com base nos resultados preliminares, que afirmam que a PrEP pode funcionar em humanos. Há três ensaios com tenofovir oral em recrutamento: um em homens e mulheres UDI na Tailândia; um em mulheres em alto risco na África do Oeste; e um em homens gays nos EUA.

Porém, estudos em primatas mostraram que a combinação de tenofovir e FTC (emtricitabina) (truvada) pode ser mais eficaz, e os protocolos de dois novos ensaios de PrEP – em homens e mulheres jovens numa região de alta prevalência de Botswana, e em homens que fazem sexo com homens no Peru – foram alterados para incluir esta combinação no lugar de usar o tenofovir isoladamente.

Resultados preliminares de um ensaio sobre profilaxia pré-exposição (PrEP) divulgados em Toronto afirmam que a PrEP pode funcionar em humanos.

Há muitas perguntas sobre o aumento do acesso à PrEP, entre elas se funciona realmente.

A dra. Ramjee também ressaltou que há muitas outras perguntas não respondidas. “Será que a PrEP pode levar ao desenvolvimento de vírus resistentes para futuras opções terapêuticas?”, questionou. “Qual é o nível de adesão necessário? Seria aceitável que pessoas saudáveis tomassem medicação cronicamente? Existe um potencial de abuso da PrEP entre as pessoas que rejeitam o uso de preservativos?”

MICROBICIDAS

Embora tenham sido apresentados poucos dados novos sobre microbicidas vaginais e retais, eles tiveram, em razão da publicidade, muita repercussão na Conferência de Toronto, durante a cerimônia de abertura por Bill e Melinda Gates.

Os primeiros microbicidas poderiam estar disponíveis em 2010, notou a dra. Ramjee, muitos anos antes que uma vacina. “Há uma necessidade urgente de prevenção do HIV para as mulheres e os microbicidas podem fazer isto”, expressou.

Lembrou que há entre 30 e 40 candidatos a microbicida em desenvolvimento pré-clínico; 14 em ensaios de segurança e cinco em ensaios clínicos de eficácia, a maioria dos quais na África subsaariana. Alguns destes resultados serão apresentados em 2007.

TERAPIA DE SUPRESSÃO DO HSV-2

O uso de antivirais como o aciclovir para prevenir as recorrências do herpes genital (HSV-2) poderia ser uma estratégia de prevenção em larga escala. A Conferência recebeu resultados de um estudo francês em Burkina Faso mostrando que o valaciclovir diário diminuiu de forma significativa a carga viral de HIV em sangue e nas secreções genitais de mulheres em tratamento com anti-retroviral e sem tratamento com anti-retroviral. Dois grandes ensaios controlados por placebo estão examinando a terapia supressiva do HSV-2.

Um deles (HPTN 039) examina o efeito do aciclovir diário na suscetibilidade à aquisição do HIV em 3.277 mulheres sem HIV e *gays* masculinos em nove locais no mundo. Ele é patrocinado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA e os resultados são esperados para o ano próximo.

O outro ensaio (Parceiros na Prevenção) também usa o aciclovir diariamente e os voluntários são 3.000 casais soro-diferentes (ou seja, um com HIV e outro sem HIV) durante o recrutamento em 14 centros da África subsaariana. Os resultados são esperados para 2008, possivelmente na próxima Conferência de AIDS no México.

ASSEGURANDO O ACESSO FUTURO

Todas estas abordagens estão examinadas em maior detalhe num informe do Grupo de Trabalho Global para a Prevenção do HIV, chamado *Novas abordagens para a prevenção do HIV: acelerando a pesquisa e assegurando o acesso futuro* (www.gatesfoundation.org/nr/downloads/globalhealth/aids/

[pwg_2006_report.pdf](#)). O Grupo é patrocinado pelas Fundações Henry J. Kaiser Family e Bill & Melinda Gates.

*Todas estas abordagens estão examinadas em maior detalhe num informe do Grupo de Trabalho Global para a Prevenção do HIV, chamado **Novas abordagens para a prevenção do HIV: acelerando a pesquisa e assegurando o acesso futuro.***

Os autores do informe ampliam as preocupações enunciadas pela dra. Pimenta sobre o fato de que o mundo não está preparado para assegurar amplo acesso para estas novas tecnologias de prevenção, e recomendam que cada país, agências internacionais e grandes organizações doadoras necessitam se preparar agora para a ampla e imediata introdução pública das novas abordagens de prevenção para o HIV, assim que tiverem sua capacidade comprovada em ensaios clínicos. Também observam que novas fontes de doação serão necessárias para pagar por estas ferramentas de prevenção, treinar funcionários de saúde, realizar campanhas públicas de educação e monitorar a efetividade.

O informe também enfatiza a importância de utilizar as novas estratégias de prevenção em combinação com as existentes.

Referência

Way, A. et al. “Is male circumcision protective of HIV infection?”. *Sixteenth International AIDS Conference*, Toronto, abstract TuPe0401, 2006. ■

PESQUISADORES LANÇAM BUSCA DE PESSOAS QUE CONTROLAM O HIV SEM MEDICAMENTOS

Traduzido e adaptado do artigo de Keith Alcorn, 17 de agosto de 2006, Aidsmap.

Um chamado internacional está em curso para achar pessoas que controlam o HIV com níveis muito baixos de carga viral sem medicamentos. Assim, procura-se entender como elas controlam o HIV e usar esta informação para desenhar potenciais vacinas.

O Consórcio de Controladores de HIV lançou sua procura nesta semana durante a XVI Conferência em Toronto, Canadá.

O Consórcio procura grupos de pessoas com HIV:

- Os assim chamados “controladores de elite”, ou seja, as pessoas que tiveram um diagnóstico de HIV há pelo menos um ano e carga viral inferior a 50 cópias/ml neste período sem tratamento algum.
- Controladores virais: pessoas que têm vivido com a infecção pelo HIV por pelo menos um ano e com carga viral inferior a 2000 cópias/ml durante este período sem tratamento.

O estudo é uma colaboração internacional entre pesquisadores da Austrália, Canadá, EUA e Europa e já identificou participantes de coortes existentes. Mas, segundo o professor Bruce Walker, da Universidade de Harvard, em uma coletiva de imprensa hoje, os estudos clínicos de não-progressores de longo prazo (NPLP) não vão fornecer número suficiente de pessoas.

“Estimamos que vamos ter de achar entre setecentas e oitocentas pessoas procurando fora das coortes clínicas existentes”, disse o prof. Walker.

Um chamado internacional está em curso para achar pessoas que controlam o HIV com níveis muito baixos de carga viral sem medicamentos.

A participação no estudo é simples: os pesquisadores precisam de uma amostra de sangue obtida pelo próprio médico, enviada por correio para análise. Um pequeno número de participantes será convidado para os EUA para estudos imunológicos mais intensivos.

Amostras de sangue serão analisadas para determinar características genéticas e imunológicas comuns que possam ter sido omitidas em estudos prévios e para examinar algumas das observações conflitivas sobre os NPLP.

A pesquisa de NPLP começou na década de 1990, quando pesquisadores de São Francisco observaram que tinham pacientes infectados entre 1978 e 1980, na fase mais inicial da epidemia, que ainda estavam saudáveis, com sistemas imunitários normais e níveis muito baixos de carga viral.

A pesquisa de Susan Buchbinder e colegas causou alvoroço na Conferência Internacional de AIDS

de 1993, em Berlim, e levou à realização de outros estudos no mundo. Também levou à conclusão de que o fenômeno era mais freqüente do que o esperado.

“Qualquer médico com 300 pessoas com HIV tem um destes pacientes”, afirmou o prof. Walker.

O período mediano de infecção das pessoas recrutadas no estudo até hoje é de 15 anos, mas o prof. Walker enfatizou que o Consórcio deseja recrutar pessoas com períodos inferiores de infecção para observar se os que são controladores de elite, logo após a infecção, sofrem de progressão para a doença e, neste caso, determinar a razão desta progressão.

Pequenos estudos como a coorte do Banco de Sangue da Austrália, que acompanha desde os anos 1980 pessoas infectadas por transfusão de sangue que veio de um NPLP, mostram que os não-progressores não têm um padrão uniforme de doença. Algumas pessoas começam a sofrer um declínio do sistema imunitário e um aumento da carga viral em algum momento, e o Consórcio tentará definir os eventos que levam a esta perda de controle. ■

Se você quiser aderir a esse estudo ou tiver pacientes nessas condições, pode contatar os pesquisadores escrevendo para Rachel Rosenberg no e-mail rrosenberg2@partners.org.

VACINA PARA AIDS: AINDA UM LONGO CAMINHO. PESQUISADORES E ESPECIALISTAS AINDA ESTÃO OTIMISTAS

16 de agosto de 2006.

A agência Reuters informa que pesquisadores manifestaram na terça-feira, dia 15, numa coletiva de imprensa, que estão otimistas sobre uma vacina potencial para HIV/AIDS, apesar de que nenhuma das vacinas em desenvolvimento parece proteger completamente as pessoas da transmissão do HIV. É difícil desenvolver uma vacina eficaz contra o HIV/AIDS porque o vírus infecta as células do sistema imunitário que usualmente seriam estimuladas por uma vacina, segundo Reuters (Fox, Reuters, 15/8). Além disso, Wayne Koff, chefe de pesquisa em vacinas da IAVI, disse que nenhuma candidata a vacina até o momento pode atingir todas as variedades de HIV (Bloomberg News, 15/8). Seth Berkley – presidente da IAVI, que na terça-feira lançou seu informe bienal sobre vacinas para HIV/AIDS – disse que Merck e Sanofi-Aventis têm candidatas a vacina em estágio avançado de pesquisa em seres humanos. Berkley disse: “O próximo marco no campo é provavelmente o resultado da Merck, que é um teste de imunidade celular” (Reuters, 15/8). A vacina da Merck, que de todas as vacinas em desenvolvimento é a mais avançada em estágio de ensaios clínicos, funciona melhorando a habilidade das células CD4 de “buscar e destruir células humanas

infectadas [pelo HIV]” para “prevenir o HIV... de causar doença”, Bloomberg News informa. A companhia espera ter resultados sobre a vacina em 2008 ou 2009 e planeja realizar um ensaio clínico com aproximadamente 3.000 pessoas na Austrália, no Caribe e na América do Norte e do Sul (Bloomberg News, 15/8). Berkley disse que, se a vacina da Merck reduzisse o número de novos casos esperados mesmo que levemente, os pesquisadores poderão avaliar os participantes do ensaio e usar seus achados para guiar a pesquisa futura. Se a vacina não for eficaz de modo algum, os pesquisadores deverão procurar abordagens diferentes (Reuters, 15/8). “O ensaio de prova de conceito é muito importante se funcionar porque será a primeira

vez que teremos realizado algo que funciona,” disse Robin Isaacs, diretor executivo da pesquisa em doenças infecciosas na Merck, e acrescentou, “abrirá as portas de uma corrente para tentar melhorar os resultados”. Glaxo SmithKline também trabalha com uma vacina que está em estágios iniciais de teste (Bloomberg News, 15/8).

COMENTÁRIOS

Berkley disse, “uma vacina para a AIDS é a única ferramenta que pode terminar com a epidemia. Toda a evidência sugere que uma vacina é possível. Há progresso em curso: lento mas constante” (Reuters, 15/8). Cate Hankins, da UNAIDS, disse que “Uma vacina será crítica no longo prazo para conter a epidemia. A menos que aconteça alguma surpresa que não podemos imaginar, provavelmente passarão mais de 10 anos antes de que uma vacina esteja disponível” (Bloomberg News, 15/8). Stephen Lewis, enviado especial da ONU para HIV/AIDS na África, disse: “Mesmo uma vacina modestamente eficaz poderia cortar pela terceira parte as infecções novas numa década, salvando dezenas de milhões de vidas” (Berman, VOA News, 16/8). Gerald Voss, chefe do Programa de Vacinas para AIDS de

A agência Reuters informa que pesquisadores manifestaram na terça-feira, dia 15, numa coletiva de imprensa, que estão otimistas sobre uma vacina potencial para HIV/AIDS, apesar de que nenhuma das vacinas em desenvolvimento parece proteger completamente as pessoas da transmissão do HIV.

GSK, disse: “Há otimismo, mas ao mesmo tempo as pessoas têm trabalhado por 20 anos nisto e não estamos perto de uma vacina” (*Bloomberg News*, 15/8). Segundo o informe da IAVI, os investimentos para a pesquisa de uma vacina de AIDS nos últimos cinco anos duplicaram para 759 milhões de dólares em 2005 (*VOA News*, 16/8).

PESQUISADORES AFIRMAM QUE UMA VACINA TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL PARA O HIV MOSTRA-SE PROMISSORA

Pesquisadores da Universidade de Pittsburgh disseram que uma vacina terapêutica experimental para o HIV que visa estimular o sistema imunitário das PVHIV/AIDS mostra-se promissora (*Fox News*). Charles Rinaldo e colegas da Escola de Saúde Pública da Universidade de Pittsburgh tiraram sangue de PVHIV e alteraram suas células dendríticas – que são as células que estimulam o sistema imunitário no corpo – para auxiliar as células CD4 a combater o vírus (*Fox News*). Um ensaio da vacina está programado para o ano próximo, dependendo da aprovação da FDA. “Embora não exista prova de que a vacina suspende a progressão da doença, é uma abordagem natural que oferece grande esperança”, expressou Stefano Vella, pesquisador de Roma. Acrescentou que, como a vacina deve ser feita para cada pessoa, pode ser muito cara para muitas pessoas (*Laino, Fox News*, 15/8).

Um ensaio desta vacina terapêutica está programado para o ano próximo, dependendo da aprovação da FDA.

NINGUÉM SABE SE PODERÁ SER DESENVOLVIDA UMA VACINA CONTRA O HIV. PESQUISADORA ESPERA CERTEZA “NESTE SÉCULO”

*Toronto, Canadá, 15 de agosto de 2006
(Rocio Sánchez, enviada da NotieSe).*

Após 25 anos de luta contra o HIV/AIDS, a comunidade científica não sabe se será ou não capaz de criar uma vacina preventiva contra a infecção, afirmou a dra. Françoise Barre-Sinoussi, pesquisadora do Instituto Pasteur da França. Não obstante, confiou em que “durante este século” a resposta será conhecida.

A cientista lembrou que, desde o primeiro teste de vacinas em 1987, realizaram-se 85 estudos que ficaram na Fase I, 30 que chegaram à Fase II e mais 39 atualmente estão em desenvolvimento.

As vacinas, explicou, estão desenhadas com base em dois princípios: bloquear a infecção ou eliminar as células infectadas. É importante, destacou Barre-Sinoussi, que os cientistas do mundo “ponham mais imaginação” no desenvolvimento de uma possível vacina, porque, se não for possível descobrir uma que evite a infecção, os esforços devem ser focados na criação de uma do segundo tipo.

Entre os principais obstáculos para desenvolver uma vacina contra o HIV, explicou a pesquisadora,

É importante, destacou a pesquisadora Barre-Sinoussi, que os cientistas do mundo “ponham mais imaginação” no desenvolvimento de uma possível vacina.

estão o desconhecimento da interação que existe entre a imunidade inata para o vírus e aquela que o organismo humano desenvolve ao entrar em contato com ele. De fato, das 16 vacinas existentes até agora para combater outras doenças, 12 agem contra infecções agudas e não contra infecções persistentes.

Da mesma forma, os cientistas conhecem pouco o mecanismo de transmissão do HIV entre uma e outra célula, desconhecem as alterações das células – infectadas ou não – numa pessoa que vive com o vírus. A isto devemos acrescentar as limitações que implicam ter de experimentar as vacinas em animais.

www.thebody.com/cdc/seach_cdc.html ■

É POSSÍVEL UMA VACINA PARA A AIDS? OS ESPECIALISTAS ESTÃO MAIS OTIMISTAS DEPOIS DA CONFERÊNCIA ANUAL

Traduzido e adaptado do artigo de Keith Alcorn, 5 de setembro de 2006, Aidsmap.

Em Amsterdã, Países Baixos, teve lugar de, 29 de agosto até 1º de setembro, a Conferência AIDS Vaccine 2006, sobre vacinas anti-HIV. O pessimismo que dominava o campo de vacinas depois da Conferência de Vacinas de 2004, em Lausanne, começou a melhorar. Especificamente, o pesquisador Larry Corey da HVTN declarou que 2006 foi um “ano de colheita para o desenvolvimento de vacinas”. Por que os pesquisadores estão mais otimistas?

A **primeira razão** está dada pelas importantes respostas imunitárias, ou imunogenicidade, demonstradas por, pelo menos, três vacinas no encontro. Após anos de tentativas infrutíferas de desenvolver vacinas que estimulam anticorpos neutralizantes amplamente protetores, para prevenir a infecção pelo HIV, os pesquisadores de vacinas começaram a se concentrar em vacinas que estimulam as respostas das células T. Eles esperam que estas vão prevenir a infecção pelo HIV (como nos indivíduos expostos mas não infectados) ou desacelerar em muito a progressão da doença (como observado nos NPLP, ou seja, não-progressores de longo prazo).

Estes resultados promissores sugerem que o sucesso da vacina baseada em adenovírus da Merck não é só



fogo de palha, e que a estratégia de usar um vetor fortemente imunogênico para estimular as respostas de células T está funcionando.

O que está menos claro é qual será o resultado final da vacinação: prevenção da infecção ou controle da progressão da doença pelo HIV?

Em 2008 ou 2009 ficaremos sabendo se esta vacina tem algum efeito protetor contra a transmissão do HIV. Neste caso, poderia passar para os ensaios muito maiores correspondentes à Fase III e necessários para o licenciamento.

No entanto, seu efeito na progressão para a doença em pessoas sem tratamento poderia levar mais tempo para ser determinado. Ensaios de “prova de conceito” obser-

varão os níveis de estabilização da carga viral dos vacinados que se infectarem durante o ensaio para determinar se este grupo tem um nível de carga viral significativamente inferior do que as pessoas que receberam placebo. A hipótese é que um nível inferior de carga viral nos indivíduos vacinados, assim como nos não vacinados, indica um curso de doença mais lento.

Também **outro estímulo** foram as pesquisas que mostram como é possível medir, na atualidade, a qualidade das respostas induzidas pelas vacinas de células T – ou polifuncionalidade – de modo mais abrangente. O controle viral, tanto em animais como em humanos com HIV, depende de que um amplo arranjo de funções das células T seja mantido em boa ordem de trabalho.

Porém, a determinação das respostas imunitárias que correspondem à proteção ainda constitui um enigma para os pesquisadores.

OBSERVE AS ORDENHADEIRAS

Jerald Sadoff, da Fundação Aeras para uma Vacina de TB Global (Aeras Global TB Vaccine Foundation), afirmou à Conferência

que, se bem que os indicadores de proteção ajudem em muito para mostrar que uma vacina funciona, “freqüentemente você não tem seu indicador até provar que ele funciona – você supõe que ele funciona até prová-lo”.

Qual é o conselho de Sadoff? “Observe suas ordenhadeiras; elas são seu prenúncio mais forte”, prosseguiu, referindo-se à observação de Edward Jenner em 1790 de que as ordenhadeiras expostas à varíola bovina estavam protegidas contra a varíola humana.

A busca pelas “ordenhadeiras” iniciou-se há 15 anos e, recentemente, entrou numa nova etapa com a formação da coorte de pesquisa dos controladores de elite pelo professor Bruce Walker e uma rede de colegas nos EUA e Europa.

Até agora, o único fator em comum entre as pessoas que controlam o HIV depois da infecção tem sido as fortes respostas de células T às proteínas **gag** do HIV, enquanto as pessoas com respostas fortes para as proteínas do envoltório do HIV tendem a ter níveis mais altos de carga viral. Isto talvez seja devido a que as respostas imunitárias às proteínas do envoltório do HIV fazem com que o vírus diversifique seu envoltório para escapar à detecção.

Este achado, junto com a recente descoberta de que as proteínas do envoltório – especificamente a **gp120** – deslocam a resposta do sistema imunitário para longe da ativação das células T específicas para o HIV, leva alguns pesquisadores a questionarem se as proteínas do envoltório devem ser incluídas em vacinas, segundo Jill Gilmour, da IAVI.

O professor John Moore, da Universidade de Cornell, concorda em que o envoltório do HIV é ainda um problema importante para o desenho de vacinas.

O professor John Moore, da Universidade de Cornell, concorda em que o envoltório do HIV é ainda um problema importante para o desenho de vacinas. “As respostas são fundamentalmente perversas. Temos de produzir uma vacina global para a *influenza* a cada ano para responder à variação; em comparação, a variação do envoltório do HIV é muito maior.”

No entanto, há anticorpos humanos neutralizantes que se ligam às pontas do envoltório, e a IAVI está financiando um consórcio para pesquisar mais intensamente por antígenos do HIV que gerem anticorpos neutralizantes. Os sítios mais conservados, porém, estão bem escondidos e são muito menos apresentados ao sistema imunitário, tornando muito difícil aplicar os anticorpos neutralizantes a estes sítios.

Outra razão para o otimismo é o desenvolvimento de um modelo em ratos “humanizados” para testagem de vacinas, conforme foi informado durante a Conferência por uma equipe da Universidade do Texas.

Falta ser decidido se será necessário que uma vacina eficaz contra o HIV suscite respostas de anticorpos neutralizantes junto com respostas de células T.



OUTRO MODELO ANIMAL

Outra razão para o otimismo é o desenvolvimento de um modelo em ratos “humanizados” para testagem de vacinas, conforme foi informado durante a Conferência por uma equipe da Universidade do Texas. Os modelos animais para a infecção pelo HIV estão limitados pelo fato de que o HIV é um vírus de imunodeficiência humana, e os primatas não são suscetíveis à infecção pelo HIV. Assim, os experimentos em primatas devem usar um vírus da imunodeficiência dos símios geneticamente modificado que carregue os genes do HIV, comumente chamado SHIV.

O grupo da Universidade do Texas conseguiu transplantar células-tronco humanas CD34+ em ratos imunodeficientes que já tinham recebido transplantes de tecido humano do fígado e do timo, levando à reconstituição com linfócitos humanos. A infecção pelo HIV dos ratos resulta num padrão previsível de progressão de doença, e o modelo de ratos, afirmam os pesquisadores, tem o potencial de permitir uma testagem mais rápida das candidatas a vacina. ■

VACINA PARA AIDS: FALTA DE PLANEJAMENTO SOBRE OS USOS DOS VETORES AMEAÇA OS GANHOS FUTUROS DA SAÚDE PÚBLICA

Traduzido e adaptado a partir de artigo de Keith Alcorn, 5 de setembro de 2006, Aidsmap.

 prof. Jaap Goudsmit, da Universidade de Amsterdã, afirmou que a falta de coordenação no campo do desenvolvimento internacional de vacinas poderia ameaçar a implementação de uma série de vacinas novas muito necessárias para os países em desenvolvimento. O eminente virologista advertiu, durante a Conferência de Vacinas 2006, que o entusiasmo atual pelo uso de adenovírus como vetores para várias vacinas – incluindo a do HIV – poderia sabotar a introdução seqüencial de vacinas para malária, tuberculose (TB) e HIV, especialmente se forem usadas as variedades erradas de adenovírus.

Os vetores virais são utilizados para as vacinas porque não se pensa na atualidade que seja possível usar uma forma atenuada do HIV como vacina do mesmo modo que em outras doenças virais.

No lugar disto, os pesquisadores usam vírus modificados, como os da varíola bovina e os adenovírus, para transportar os genes do HIV que estimulam uma resposta imunitária. A vacinas mais avançadas, em desenvolvimento pela Merck e pelos programas de pesquisa do governo dos EUA, usam adenovírus ou vírus da varíola dos canários.

Os pesquisadores usam vírus modificados, como os da varíola bovina e os adenovírus, para transportar os genes do HIV que estimulam uma resposta imunitária.

Os adenovírus, que causam os sintomas comuns do resfriado, são fortes estimuladores de respostas imunitárias e também expressam os genes implantados dentro deles. Eles podem ser administrados por uma variedade de modos, como, por exemplo, oral ou intranasal, e são fáceis de cultivar.

O problema com os adenovírus é que muitas pessoas têm imunidade a alguns deles. Até 80% da população de alguns países em desenvolvimento pode ter algum grau de imunidade ao adenovírus tipo 5 (Ad5), a variedade usada na vacina da Merck. Uma segunda vacina baseada em adenovírus, em ensaios patrocinados pela HVTN, está em avaliação para ver se a imunidade preexistente faz alguma diferença na resposta e se a imunidade a um tipo de adenovírus particular tem algum efeito na resposta.

Dan Barouch e colegas da Universidade de Harvard informaram, neste ano, na revista *Nature* que um adenovírus tipo 5 modificado conseguiu superar a imunidade preexistente ao adenovírus tipo 5 em animais.

Porém, Robin Isaacs, da Merck, afirma que os estudos em humanos conduzidos até o momento com a vacina baseada em adenovírus produzida pela companhia não foram afetados pela imunidade preexistente, mesmo na presença de altos títulos de anticorpos ao adenovírus.

Mesmo assim, o prof. Goudsmit adverte que a onda corrente de exploração de adenovírus pode ter outro aspecto negativo.

“No campo de vacinas há tendências – numa época eram as vacinas baseadas em vírus da varíola bovina, agora são os adenovírus. Precisamos prestar atenção ao risco de fadiga dos vetores – você não pode usar o mesmo vetor para outra vacinação.”

Na realidade, o prof. Goudsmit está preocupado com a possibilidade de que as vacinas de HIV, TB e malária interfiram entre si. Pesquisadores na Conferência estimam que uma vacina contra a malária infantil possa ser desenvolvida em cinco anos e uma para TB em dez anos.

Paradoxalmente, a empresa Crucell, na qual o prof. Goudsmit desempenha a função de chefe científico, desenvolve um vetor de adenovírus para uma vacina de malária, usando o infrequente tipo de adenovírus Ad35.

CruCell tem patrocínio da Fundação Global para uma Vacina de TB Aeras para desenvolver uma vacina de TB baseada também no Ad35. Sua tecnologia também está sendo utilizada no desenvolvimento da vacina da Merck baseada no Ad5. A companhia também tem patrocínio para desenvolver dois vetores de adenovírus – tipos 11 e 35 – pela IAVI (Iniciativa Internacional para a Vacina de AIDS).

Talvez seja um pouco tarde para o chefe científico da empresa levantar esses pontos.

A empresa CruCell argumenta que visa identificar tipos de adenovírus pouco frequentes para que se complementem nas diferentes vacinas em desenvolvimento.

CruCell também comprou a companhia Biotech com pesquisas no vírus do sarampo.

Os testes críticos para a vacina do HIV baseadas em adenovírus são os que estão em curso de Fase IIb. Mas estes testes não responderão sobre as conseqüências para outras vacinas baseadas em adenovírus, como a de malária em estudo pelo Centro de Pesquisa da Marinha dos EUA, ou a de malária do Instituto Walter Reed do Exército dos EUA em colaboração com a GlaxoSmithKline. ■

VACINA SUECA COM ADN DO HIV MOSTRA FORTES RESPOSTAS IMUNITÁRIAS

Traduzido e adaptado do artigo de Keith Alcorn, 1º de setembro de 2006, Aidsmap.

Uma candidata a vacina da Suécia desenvolvida com apoio da União Européia estimulou fortes respostas imunitárias em um pequeno ensaio de Fase I. O informe foi dado por Eric Sandstrom do Instituto Karolinska, durante a Conferência AIDS Vaccine 2006 em Amsterdã.

As vacinas de plasmídeos de DNA são candidatas promissoras a vacinas contra o HIV em razão do perfil, do custo e da robustez da resposta imunitária. Porém, a resposta imunitária é fraca quando administrada em forma isolada e como injeção intramuscular. Esta resposta pode ser aumentada de vários modos. A imunização intradérmica tem resultado em respostas mais fortes quando administrada com outras substâncias.

Uma candidata a vacina da Suécia desenvolvida com apoio da União Européia estimulou fortes respostas imunitárias em um pequeno ensaio de Fase I.

A administração intramucosa pode alcançar o mesmo resultado e, além disso, causar o funcionamento

da imunidade sistêmica e de mucosas. A resposta pode também ser reforçada com a administração mais tarde do mesmo antígeno num vetor vivo, não replicante, o MVA. Este é um vírus atenuado da varíola bovina. Esta combinação reduziu notavelmente a infecção pelo SIV em macacos imunizados.

A vacina sueca usa genes do envoltório do HIV, do **gag** e da transcriptase reversa derivados de subtipos E (**env**) da Tanzânia e do subtipo A (**gag** e **RT**) da Tailândia.

O ensaio recrutou 40 voluntários sem HIV na Suécia e Tanzânia que foram randomizados em quatro grupos:

- Injeção intradérmica
- Injeção intramuscular
- Injeção intradérmica com um adjuvante específico
- Injeção intramuscular com o mesmo adjuvante

Os participantes receberam três injeções nos meses 0, 1 e 3 de vacina primária, e depois foram randomizados para receber uma injeção do vetor MVA que incorporava os genes **env**, **gag** e **pol** no mês 9, em forma intradérmica ou intramuscular.

Mediante exames específicos demonstrou-se que 92% dos pacientes tiveram reação das células T depois do reforço e 97% dos participantes mostraram respostas proliferativas específicas para o HIV.

Eric Sandstrom afirmou que o estudo preliminar mostrou a alta imunogenicidade da vacina, apesar da exposição comum a vacinações contra a varíola entre os voluntários (o MVA é uma forma atenuada do vírus da varíola bovina), e não houve reações adversas à dose de reforço. Foram observados sintomas parecidos com aqueles da gripe nos braços do estudo que usaram o adjuvante específico.

Referência

Sandstrom, E. et al. "Multigene, multiclade HIV-1 plasmid DNA prime and MVA boost is safe and highly immunogenic in healthy human volunteers". *AIDS Vaccine 06*, Amsterdã, abstract A03-02, 2006. ■

ESTIMATIVAS PARA A DEMANDA DE VACINA ANTI-HIV. CONFERÊNCIA DE AMSTERDÃ 2006

Traduzido e adaptado do artigo de Margaret Harris Cheng, 8 de setembro de 2006, Aidsmap.

A pesar de que mais de 30 candidatas a vacina contra o HIV estejam em teste em 19 países diferentes, a informação sobre a demanda global e a recepção pelos grupos mais vulneráveis são inadequadas, segundo um artigo publicado no número de outubro de *PLoS Medicine*.

“Para que uma vacina faça uma diferença no controle da epidemia de AIDS, ela precisa ser amplamente acessível e disponível e ser recebida e procurada”, disseram Robert Hecht e Chutima Suraratdecha, no artigo “estimando a demanda para uma vacina preventiva contra o HIV: por que necessitamos melhorar.”

Algumas candidatas a vacina chegaram a testes de Fase III, como o que está ocorrendo na Tailândia. Outro ensaio (Fase IIb) que investiga uma vacina baseada em adenovírus está em teste em alguns milhares de voluntários na América Latina, Caribe, Europa e América do Norte.

O artigo informa sobre 18 estudos prévios de demanda de vacinas anti-HIV em países com uma epidemia significativa. Os autores afirmam que a primeira geração de vacinas anti-HIV deve ser bem cara e não muito efetiva, diminuindo as chances de uso amplo. “Mais ainda, o estigma associado com o HIV/AIDS, se não for abordado de forma adequada, pode reduzir a demanda por uma vacina.”

Por estas razões, os governos e planejadores de políticas de saúde necessitam pensar quem deveria ser o alvo e como assegurar que as pessoas que vão mais se beneficiar da vacinação serão alcançadas. “Se combinado eficazmente com análises paralelas do impacto da vacina, custo efetividade e estratégias para financiar e distribuir uma vacina contra o HIV, este trabalho adicional sobre a demanda de vacinas poderia ser uma contribuição importante para acelerar o desenvolvimento e o acesso a uma vacina”, afirmam os autores.

Globalmente, a demanda está projetada entre 200 e 300 milhões de doses anuais, especialmente nos anos iniciais de vacinação. Um autor estima uma necessidade de até 700 milhões de doses.

Quatro estudos no Brasil, Índia, África do Sul e Tailândia analisaram quais seriam as necessidades nacionais quando a vacina estiver disponível. Se o alvo for a população em geral, foi estimado que no Brasil mais de 121 milhões de doses seriam necessárias. No sul da Índia seriam necessárias 195 milhões de doses.

Porém, administrando a vacina a grupos mais vulneráveis, o número de doses requeridas seria dramaticamente inferior – 9,1 milhões de doses no Brasil e 9,6 milhões de doses no sul da Índia. O estudo africano estima que 1,3 milhão de doses seriam

necessárias para proteger estudantes de 15 anos na África do Sul. O estudo tailandês considerou que 5,9 milhões de doses cobririam os “grupos prioritários” enquanto seriam necessárias 1,3 milhão de doses anuais para manter esta cobertura.

Se a estratégia mais realista parece ser a de visar os grupos mais vulneráveis, os autores dizem que a pesquisa realizada até agora não forneceu muita informação sobre a demanda e recepção de vacinas nos grupos que mais seriam beneficiados por elas, como trabalhadores comerciais do sexo e usuários de drogas intravenosas. “Pouco se conhece sobre a aceitação de vacinas e outros serviços de saúde por adultos e grupos sociais marginalizados de países em desenvolvimento.”

Os estudos também realizaram hipóteses sobre custos (relativamente baixos) e eficácia (100% efetiva), que são bem irrealistas. Os estudos que analisaram os custos, e o quanto eles constituiriam uma barreira, determinaram que, quando o custo cresce, o interesse em tomar a vacina diminui. Porém, sabendo que uma vacina é eficaz, os respondedores disseram que eles estariam mais dispostos a pagar um preço maior. ■

Referência

Hecht, R.; Suraratdecha, C. Estimating the demand for a preventive HIV vaccine: why we need to do better. *PLoS Medicine* 3 (10), 2006.

VACINAS BASEADAS EM ADENOVÍRUS PRODUZEM FORTES RESPOSTAS IMUNITÁRIAS

Traduzido e adaptado do artigo de Keith Alcorn, 31 de agosto de 2006, Aidsmap.

Vacinas contra o HIV que usam adenovírus como vetores produzem fortes respostas imunitárias em estudos iniciais. Elas mostram também alguma evidência de estimular respostas imunitárias em diferentes subtipos de HIV-1, segundo estudos apresentados na Conferência AIDS Vaccine 2006.

Vacinas baseadas em adenovírus desenvolvidas pela Merck e por grupos de pesquisa sem fins lucrativos são das mais pesquisadas na atualidade porque constituem os vetores virais mais consistentemente imunogênicos. Outras vantagens são que elas podem ser produzidas e administradas em doses bem maiores do que as vacinas baseadas em vírus da varíola bovina, segundo o professor Larry Corey, da Rede de Ensaios de Vacinas para HIV dos EUA (HVTN). Ele expressou: “2006 tem sido um ano de ótimas colheitas para o desenvolvimento de vacinas”.

Ele apontou para os dados pré-clínicos em primatas sugerindo que uma vacina baseada em células T, administrada em forma injetável, pode moderar a perda massiva das células CD4 de memória dos intestinos,

Vacinas contra o HIV que usam adenovírus como vetores produzem fortes respostas imunitárias em estudos iniciais.

durante as primeiras semanas da infecção pelo SIV. Apontou também para a evidência de imunogenicidade informada a partir dos ensaios de Fase II de vacinas baseadas em células T.



As vacinas baseadas em células T visam estimular a resposta imunitária mediada por células que podem controlar a replicação do HIV, mediante as respostas das células CD4 e CD8. Estas vacinas podem proteger contra a infecção pelo HIV

ou contra a progressão da doença limitando a replicação viral inicial. Ninguém sabe qual abordagem funcionará, e serão necessários ensaios clínicos de grande escala antes que sua principal vantagem fique clara.

O estudo HVTN 054 testou qual dose de adenovírus 5 pode ser necessária para produzir uma resposta imunogênica e também testou a segurança de diferentes doses. Desde que até 90% da população adulta pode ter algum nível de anticorpos neutralizantes na África subsaariana, a HVTN queria testar se seria necessário e seguro usar uma alta dose de adenovírus (uma concentração de 10^{11} Unidades).

A vacina consistiu de quatro adenovetores diferentes expressando os genes **gag-pol-nef** do subtipo B e gene **env** dos subtipos A, B e C. Todos os participantes tinham um título de anticorpos contra o adenovírus 5 inferior a 1, 12 e foram randomizados com uma dose de 10^{10} ($n = 20$) ou placebo ($n = 4$). Depois que a primeira dose mostrou-se segura, mais 24 participantes foram randomizados do mesmo modo para uma dose de 10^{11} ou placebo.

A dose superior mostrou-se mais reactogênica, causando reações do tipo gripal ou no local da injeção

numa alta proporção dos que a receberam. Quatro participantes no braço da alta dose tiveram reações severas do tipo gripe dentro de um dia da injeção, apesar de que todas as culturas de adenovírus 5 do trato respiratório superior foram negativas. Reações sistêmicas e no local da injeção foram significativamente mais freqüentes ($p < 0,0225$ para cada sintoma) no grupo da dose inferior, mas provou-se igualmente imunogênica.

Do grupo da dose inferior 87% mostrou reações positivas para qualquer antígeno do HIV incluído na vacina no dia 28, apesar de que a proporção que registrou reações aos genes **gag**, **pol** e pelo menos um **env** não foi informada. Uma proporção similar (85%) mostrou imunogenicidade no braço da dose maior, levando os pesquisadores à conclusão de que a dose de 10^{10} Unidades deveria seguir adiante.

A vacina de adenovírus não replicante da Merck, em teste por três anos num grande ensaio de Fase IIb chamado STEP (ver neste *Boletim*), na América do Norte e do Sul e na Austrália, combina genes **gag**, **nef** e **pol** do subtipo B.

A análise dos participantes do ensaio de Fase I que receberam a vacina da Merck apresentados na Conferência Vaccines 2006 mostrou que ao redor de 70% dos participantes que produziram respostas de células CD8 ao HIV-1 subtipo B também tiveram respostas de células T para seqüências do subtipo A e C. A proporção de respondedores ao gene **nef** do subtipo B que também responderam ao gene **nef** dos subtipos A ou C foi muito menor, menos do que 30%.

No encontro, vários apresentadores enfatizaram a necessidade de observar as seqüências mais conservadas do tipo M do HIV-1, ao qual pertencem todos os subtipos men-

cionados para identificar os antígenos que deveriam ser o alvo de uma vacina. Bette Korber, de Los Alamos (EUA), disse que, à medida que os vírus recombinantes proliferam, faz mais sentido visar as similaridades no grupo M do que desenvolver vacinas para cada subtipo diferente. “Não há outro modo de enfrentar o assunto”, afirmou.

Ela explicou que a busca de sítios conservados e as diferenças críticas entre os vírus não precisam ser tão difíceis quanto alguma vez se imaginou.

“Nas proteínas do HIV conservadas, as posições em que as substituições são toleradas usualmente oscilam entre algumas substituições comuns”, ela disse. “As freqüências observadas são o resultado de um equilíbrio entre adaptação, escape viral e relações evolutivas das variedades de vírus.”

O grupo de pesquisa do prof. Andrew McMichael, na Universidade de Oxford, também procura construir uma vacina imunogênica para vários subtipos e informou, durante o encontro, que uma estrutura chamada HIVCON com as regiões mais conservadas dos subtipos A, B, C e D mostrou-se altamente imunogênica quando testada no plasma de voluntários saudáveis e pessoas com HIV. ■



Referências

Peiperl, L. et al. “Safety and reactogenicity of a multiclade adenovector HIV vaccine at two different doses: a randomized, placebo-controlled clinical trial (HVTN 054)”. *AIDS Vaccine 06*, Amsterdam, abstract OA03-06, 2006.

Casimiro, D. et al. “Breadth of the HIV-specific cellular immune responses to replication-defective adenovirus HIV vaccines in healthy subjects”. *AIDS Vaccine 06*, Amsterdam, abstract OA03-07, 2006.

Letorneau, S. et al. “Immunogenicity of HIVCON, a novel HIV-1 vaccine candidate based on conserved regions of clades A-D”. *AIDS Vaccine 06*, Amsterdam, abstract P09A-05, 2006.

CONFERÊNCIA SOBRE MEDICAMENTOS IMUNOMODULADORES PARA O TRATAMENTO DO HIV/AIDS

 *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)* dedicou o Suplemento 1 do volume 42(3), de julho de 2006, a artigos apresentados durante a Conferência ocorrida em Poiano (Itália) em 2004. O tema da Conferência era “Medicamentos Imunomoduladores para o Tratamento do HIV/AIDS”. Dos artigos publicados neste Suplemento escolhemos dois, que adaptamos.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM IMUNOMODULADORES E IMUNIZAÇÃO TERAPÊUTICA

José M. Gatell. Hospital de Clínicas, Barcelona, Espanha. Traduzido e adaptado de JAIDS.

Introdução

Foram revisadas estratégias de imunomodulação em combinação com interrupções estruturadas de tratamento (STI). É reconhecido que a TARV é um tratamento de vida, difícil de manter. Conseqüentemente, as estratégias que facilitem a interrupção do tratamento definitiva ou transitória com um mínimo rebote da carga viral (CV) devem constituir um objetivo e precisam ser exploradas em pacientes com infecção crônica pelo HIV.

Entre as diferentes estratégias estão a STI isolada e a STI mais me-

dicamentos imunomoduladores ou vacinas terapêuticas. Tem havido diferentes ciclos de interrupção seguidos de interrupção definitiva em diversas modalidades. Em geral, há uma pequena proporção (15%) de respondedores, uma proporção ainda menor de respondedores de longo prazo (2 anos) e preocupações sobre o desenvolvimento de resistência. A resposta nestes estudos tem sido relacionada com parâmetros imunitários no início (resposta proliferativa de CD4 e amplitude da resposta de CD8) e com a tendência à resistência.

Estudos

Discutiram-se estudos-piloto, com interrupções cíclicas seguidas de tratamento com um medicamento imunomodulador. No primeiro estudo, a hidroxiuréia foi mantida durante uma interrupção de seis meses. Dos 9 pacientes em hidroxiuréia, 8 mantiveram a CV inferior a 5.000 cópias/mL. No grupo controle somente 4 de 10 mantiveram baixa CV. Numa abordagem similar, usando ácido micofenólico em baixas doses (250 mg duas vezes por dia) como terapia de manutenção, 5 de 9 controlaram a CV no grupo que utilizou o ácido. Porém, corrigindo segundo níveis farmacocinéticos, 5 de 6 controlaram a CV; assim, a dosagem de 250 mg duas vezes por dia pode ser baixa.

Por último, foram apresentados dados preliminares sobre uma vacina

terapêutica que utiliza células dendríticas do paciente. Os voluntários foram randomizados para continuar a TARV (n = 6) ou para realizar uma interrupção seguida de 4 vacinações (a cada seis semanas) com células dendríticas estimuladas por vírus inativado do próprio paciente (n = 12). O tratamento foi interrompido permanentemente depois da última vacinação.

O desfecho primário do estudo era a proporção de pacientes com uma redução de mais de meio *log* na CV depois de uma interrupção de doze semanas comparados com a CV antes do início da TARV.

Esta vacina conseguiu controlar parcialmente e de forma transitória a replicação viral depois da interrupção da TARV em 4 de 12 casos e em nenhum dos controles.

É importante ressaltar que estas abordagens parecem muito promissoras, mas estão ainda em pesquisa.

VACINAS BASEADAS EM TAT

*Barbara Ensoli.
Istituto Superiore
di Sanità, Roma, Itália.
Traduzido e adaptado
de JAIDS.*

Foram discutidos vários testes realizados durante o desenvolvimento de uma nova vacina baseada no gene **Tat** do HIV-1 que recentemente entrou em ensaios de Fase I. A vacina foi estudada tanto

para controlar a replicação viral em indivíduos infectados (terapêutica) como em indivíduos não infectados. A vacina está sendo avaliada em seres humanos. Os estudos foram completados em junho de 2005. Os protocolos preventivos e terapêuticos são randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. Há dois braços: braço A, vacina subcutânea

com adjuvante; braço B, vacina intradérmica (sem adjuvante). Há quatro grupos em cada braço, com doses de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, ou placebo. A probabilidade de receber a vacina é de 75%.

Para o estudo de vacina preventiva foram selecionados voluntários de ambos os sexos sem HIV-1/HIV-2, de 18 a 50 anos, imunologicamente com-

petentes sem risco identificável para a infecção pelo HIV-1. Para o estudo de vacina terapêutica, foram selecionados voluntários de ambos os sexos com HIV-1, de 18 a 50 anos, com contagens de CD4 superiores a 400/mL e carga viral inferior a 50.000 cópias/mL.

Num futuro próximo serão iniciados estudos de Fase II na África do Sul e Itália. ■

DERMAVIR, UMA CANDIDATA A VACINA TERAPÊUTICA BASEADA EM EFEITOS SOBRE CÉLULAS DENDRÍTICAS

No Boletim da IATEC (junho de 2006), Franco Lori e Juliana Lisziewicz relatam o processo da pesquisa de Dermavir.

A partir de 1996 F. Lori e J. Lisziewicz acompanhavam uma coorte de pacientes em tratamento com TARV durante a infecção primária. Nesta coorte está incluído o assim chamado Paciente de Berlim, que foi tratado com hidroxiuréia, ddl e um inibidor da protease e que interrompeu seu tratamento duas vezes antes de suspendê-lo permanentemente. Depois de 8 anos desta suspensão, o paciente continua com carga viral indetectável a maior parte do tempo. Este caso forneceu a primeira demonstração de que o sistema imunitário de um indivíduo infectado pode ser alterado de forma a fornecer controle durável da replicação do HIV-1.

Dermavir é um plasmídeo com DNA do vírus HIV-1. Ele é aplicado numa formulação na superfície da

pele. Assim, ele é apresentado à rede de células dendríticas e ativa células T de memória especificamente para o HIV.

Houve três estudos em macacos, com diversas substâncias análogas. Num deles, os macacos infectados receberam TARV na forma de interrupção estruturada de tratamento

(3 semanas sim, três não) junto com vacinações por Dermavir.

Houve um teste de Fase I em pessoas com HIV, que mostrou a segurança e tolerabilidade da vacina. Um ensaio com tratamento repetido de Dermavir (ACTG5176) está em curso nos EUA. A aplicação pode ser mensal ou menos freqüente.

Os **plasmídeos** são moléculas circulares duplas de DNA que estão separadas do DNA cromossômico. Geralmente ocorrem em bactérias e também em outros organismos.

Os **plasmídeos** contêm em geral um ou dois genes que conferem uma vantagem seletiva à bactéria que os abriga, por exemplo, a capacidade de construir uma resistência aos antibióticos.

Os **plasmídeos** são ferramentas importantes nos laboratórios de genética e bioquímica, onde são usados rotineiramente para multiplicar (fazer muitas cópias de) ou expressar genes específicos. Há muitos **plasmídeos** disponíveis com esse fim. Inicialmente, o gene a ser replicado é inserido num **plasmídeo**. Este **plasmídeo** deverá conter, além do gene inserido, um ou mais genes capazes de conferir resistência antibiótica à bactéria que servir de hospedeiro. ■

CARACTERIZAÇÃO DE UM CTA PARA ESTRUTURAÇÃO DE NÚCLEO DE PESQUISA PARA TESTES COM INOVAÇÕES EM SAÚDE, COMO VACINAS ANTI-HIV/AIDS EM RIBEIRÃO PRETO

Fátima Regina de Almeida Lima Neves (enfermeira, coordenadora do Programa Municipal de DST e AIDS de Ribeirão Preto), Dario Henrique Teófilo Schezzi (psicólogo, coordenador da pesquisa sócio comportamental), Stella Maris Botelho (enfermeira, gerente do Centro de Referência/CTA), Mateus Russomano Martins (psicólogo, entrevistador), Elaine Calixto Caetano (digitadora).

A partir do Edital (carta-convite) de 2 de abril de 2003, o Programa Municipal de DST e AIDS de Ribeirão Preto, em parceria com o Programa de Atendimento Psicossocial da USP, enviou uma proposta de pesquisa para realizar em Ribeirão Preto uma caracterização sociocomportamental no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) do município. A proposta tinha como objetivo a caracterização local visando a preparação de sítios para testes de vacinas contra HIV/AIDS.

É interessante dizer que participamos da construção da metodologia da pesquisa junto com outros projetos similares, unificando e integrando as bases de dados, fazendo com que esta pesquisa possa ter uma análise multicêntrica. Através de uma rede de Capacitação em Pesquisa (RCP, www.rcp-hiv.org), núcleos em Porto Alegre (RS), Recife (PE), Curitiba (PR), São Paulo (SP), Itajaí (SC) e Ribeirão Preto (SP) têm desenvolvido ações similares.

Passados os procedimentos de registro e prazos de aprovação nos comitês pertinentes, iniciamos nossa coleta de dados em 8 de dezembro de 2003.

Procuramos abranger a população do município de Ribeirão Preto e da área correspondente à DIR XVIII, focando a população em geral, especificamente indivíduos que freqüentam o CTA para fazer testes sorológicos para HIV, sífilis e/ou hepatites.

Estabelecemos então os seguintes objetivos:

- Obter informações sociocomportamentais, sociodemográficas e epidemiológicas sobre a população de usuários escolhida.
- Estimar e caracterizar práticas de risco para infecção pelo HIV, incluindo sua freqüência.
- Conhecer melhor em quais populações específicas se concentram estes comportamentos.
- Estimar a prevalência e incidência do HIV nestas populações atendidas pelo serviço a ser pesquisado.

Justificamos a importância deste estudo pela necessidade de obtenção de dados em nossa região, a fim de integrar dados sociais, comportamentais, laboratoriais e clínicos.

Isto dentro de um serviço de testagem para HIV/sífilis que atende por ano em torno de 1.700 usuários e representa parte considerável da população local. Outro motivo que justifica esses estudos no município de Ribeirão Preto é o fato de ele ser um pólo que conta com a presença de grupos multidisciplinares de pesquisa do HIV/AIDS e áreas correlatas. A partir deste contexto, então, pretende-se gerar informações básicas e reforçar a infra-estrutura no Sistema Único de Saúde (SUS) que possibilitem estudos para o desenvolvimento e aplicação de vacinas e microbicidas, propiciando condições para gerar uma produção científica integrada na região.

Justificamos a importância deste estudo pela necessidade de obtenção de dados em nossa região, a fim de integrar dados sociais, comportamentais, laboratoriais e clínicos.

Outro aspecto relevante é o fato de que estas comunidades devem participar do debate sobre vacinas. O estudo que atua no serviço e na comunidade contribuirá diretamente para o debate sobre a prevenção do HIV pelos meios concretos disponíveis, ampliando e democratizando a discussão dos testes com microbicidas e vacinas contra o HIV/AIDS.

Os voluntários foram recrutados entre os indivíduos que comparecem ao serviço, por um dos seguintes motivos:

- Procura de sorologia para o HIV/VDRL e hepatites virais.
- Procura de tratamento em ambulatório de DST, tendo tido exposição e encaminhamento para sorologia HIV.

Foi oferecida sorologia para HIV/VDRL àqueles que não a realizaram antes da entrevista por procura espontânea. Os resultados dos exames foram ligados ao questionário apenas pelo número da pesquisa.

Como orientado pelo Comitê de Ética que julgou e aprovou nossa pesquisa, o psicólogo coordenador esteve disponível após o estudo por um período de no mínimo um mês para eventuais retornos. Os pacientes que necessitavam de apoio foram encaminhados ao serviço especializado.

A pesquisa foi apresentada durante o aconselhamento pré-teste e o questionário oferecido neste momento, para que fosse possível avaliar conhecimentos e comportamentos prévios ao processo de aconselhamento, podendo ser, também, caso o voluntário desejasse, agendado um dia mais adequado para a obtenção de dados. O questionário foi aplicado por um entrevistador previamente preparado.

Instrumentos de análise de representação social a respeito da compreensão e aceitação de testes com produtos microbicidas ou vacinais para HIV foram posteriormente adicionados ao questionário e oferecidos aos voluntários. Para entrevista, digitação e análises de dados foram treinados funcionários da instituição. Até o presente momento foram realizadas 162 entrevistas de entrada no projeto.

Foram agregados ao processo integrantes de algumas instituições com interesse no desenvolvimento de uma estrutura de estudos e pesquisas com vacinas anti-HIV, entre eles os pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, voltada para o estudo de coorte com voluntários soropositivos, permitindo até mesmo o acolhimento e seguimento de indivíduos infectados pelo HIV identificados na coorte sociocomportamental, do Hemocentro, do Laboratório Municipal de Ribeirão Preto e do Instituto Adolf Lutz local e central, estes últimos atuando na área de análise sorológica e molecular.

Dentro dessa perspectiva de envolvimento de novos pesquisadores em linhas correlatas, foram realizados alguns encontros com outros membros da Faculdade de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.

RESULTADOS

Sexo

88 homens (54%), 73 mulheres (45,1%) e um entrevistado (0,6%) referiram serem transexuais. Nenhuma das participantes declarou estar grávida. Destes, 12% declararam não residir em Ribeirão Preto, mas em cidades próximas.

Estado marital

44 declararam-se casados / com companheiro ou parceiro fixo no momento (27%) e 118 solteiros / sem companheiro ou parceiro fixo (73%).

Etnia

Foi solicitado para o participante se auto-identificar com determinado grupo: 80 (49%) definiram-se como brancos, 68 (42%) como pardos ou morenos, 12 (7,5%) como negros e uma pessoa (0,6%) não soube se definir em nenhum dos grupos.

Escolaridade

Nesta pesquisa, 76 pessoas (47%) relataram ter entre 8 e 11 anos de estudo; 41 (25%) entre 4 e 7 anos de estudo; 23 (14%) acima de 12 anos de estudo; 15 (9%) entre 1 e 3 anos; 3 pessoas relataram não ter estudado. Quatro pessoas relataram possuir pós-graduação.

Renda familiar

Neste item, 59 (36%) pessoas relataram um rendimento familiar entre 1 até 2,9 salários mínimos; 58 (35%) entre 3 e 5,9 salários mínimos; 25 (15%) entre 6 e 10,9; 9 (5%) mais de 11; 3 (1,8%) relataram ganhar menos de um salário mínimo; 3 pessoas relataram não ter rendimentos e 5 pessoas não responderam.

Número de pessoas na família

Entre os participantes, 13 (8,02%) relataram uma pessoa na família; 26 (16,05%) duas pessoas; 44 (27%) três; 35 (21,6%) quatro pessoas; 24 (14%) cinco; 12 (7,4%) seis; 4 pessoas (2%) relataram sete; 3 (1,85%) oito; e uma pessoa relatou morar numa família de dez pessoas. A mediana foi de três pessoas na família.

Situação profissional

Sobre essa questão, 79 (49%) participantes relataram ter emprego e salário; 34 (21%) eram autônomos; 21 (13%) desempregados, 11 (6%) estudantes; 9 deles (5%) relataram fazer algum tipo de trabalho informal. Quatro (2,5%) declararam-se “do lar” e três aposentados ou pensionistas do INSS.

Vida sexual ativa

A média de tempo de vida sexual ativa dos participantes é de 12 anos. Apenas uma pessoa declarou-se não ter vida sexual ativa, sem nenhum outro possível evento de risco para o HIV/AIDS.

Comportamento sexual

Entre os entrevistados, 86% deles (138 pessoas) disseram ser heterossexuais; 23 pessoas (14%) responderam ter práticas homossexuais e uma pessoa declarou práticas bissexuais.

Número de parceiros sexuais

Foi obtida uma média de uma relação no último mês e de duas nos últimos seis meses. Com relação ao período todo de vida, 24 (15%) pessoas responderam ter tido mais de 100 parceiros diferentes; 4 (2%) entre 50 e 99 parceiros; 49 (30%) entre 10 e 49 parceiros; 39 (24%) entre 5 e 9 parceiros sexuais; 3 (2%) responderam 4 parceiros; 14 (8%) responderam 3; 15 (9%) responderam 2 parceiros; 10 (6%) dos entrevistados 1 parceiro.

Idade da primeira relação sexual

A média da primeira relação sexual foi de 15 anos de idade.

Tipo de exposição

Em relação ao tipo de exposição foram obtidos os seguintes dados: 119 (73%) pessoas relataram acreditar ter tido algum risco para o HIV/AIDS no último mês; 40 (24%) relataram

não ter tido risco e 3 (2%) pessoas não quiseram responder a esta questão no último mês. Já nos últimos seis meses, 88% das pessoas relataram algum tipo de exposição e 94% alguma exposição há mais de seis meses.

Sobre o uso de drogas injetáveis: nesta questão não foi relatada a percepção do risco pelo uso de drogas em nenhum dos três períodos (porém, seis pessoas relataram ter compartilhado seringa ou outro material de uso de drogas).

Neste caso, 7 (4%) pessoas responderam ter tido transfusão sanguínea apenas no período de mais de seis meses. Não houve casos de hemofilia.

Para a questão de acidente ocupacional ou acidentes comunitários (como, por exemplo, acidentes em sacos de lixo públicos), 4 (2%) pessoas relataram algum acidente deste tipo há mais de seis meses.

Características do parceiro

Esta questão procurou retratar as percepções que os participantes tinham acerca de possibilidades de risco de seus parceiros. Quatro (2%) pessoas preferiram não responder a esta questão. Três pessoas relataram que tiveram parceiros usuários de drogas injetáveis no último mês; 10 pessoas nos últimos seis meses; 5 pessoas há mais de seis meses. Onze pessoas relataram relação sexual com homens que fazem sexo com outros homens no último mês; 13 nos últimos seis meses e 19 há mais de seis meses. Cinco (3%) pessoas relataram que tiveram parceiros que sabiam ser portadores do vírus HIV; 8 (5%) pessoas nos últimos seis meses; 11 (7%) pessoas há mais de seis meses. Quatro (2%) pessoas relataram relação sexual com uma pessoa que tivesse algum tipo de DST no último mês; 6 (3%) nos últimos seis meses;

32 (20%) há mais de seis meses. Nove (5%) pessoas relataram relação sexual com algum(a) profissional do sexo no último mês; 24 (14%) nos últimos seis meses; 48 (30%) há mais de seis meses.

Oito (5%) pessoas relataram relação sexual com alguma pessoa de instituição penitenciária no último mês; 11 (5%) nos últimos seis meses; 15 (9%) há mais de seis meses.

Referente à relação com caminhoneiros, 3 (2%) pessoas relataram relação sexual com algum(a) profissional do sexo no último mês; 5 (3%) nos últimos seis meses; 10 (6%) há mais de seis meses. Trinta e nove (24%) pessoas relataram relação sexual com mulheres sem estas características no último mês; 46 (28%) nos últimos seis meses; 28 (17%) há mais de seis meses. Quarenta (24%) pessoas relataram relação sexual com homens sem estas características no último mês; 38 (23%) nos últimos seis meses; 28 (17%) há mais de seis meses.

Número de relações sexuais por semana

Os entrevistados relataram uma média de três relações sexuais por semana no último mês e nos últimos seis meses. E uma média de cinco relações sexuais por semana no período sexualmente ativo na vida.

Prática sexual

A prática sexual mais comum relatada no último mês foi sexo oral e vaginal, em 32% dos casos, seguido de sexo vaginal em 24%. Mais de dois terços relataram algum tipo de prática de sexo anal durante a vida.

Uso de preservativos

As tabelas 1 A, 1 B, 1 C e 1 D apresentam uso de preservativos masculinos ou femininos com parceiro fixo ou eventual.

Tabela 1A: Uso de preservativos masculinos com parceiro estável / fixo

Uso de preservativos	Freq. no último mês	%	Freq. nos últimos 6 meses	%	Freq. há mais de 6 meses	%
Usou sempre	28	17,3	30	18,5	29	17,9
Usou mas nem sempre	27	16,7	45	27,8	63	38,9
Não usou	50	30,9	50	30,9	60	37,0
Não se aplica	40	24,7	30	18,5	8	4,9
Ignorado	17	10,5	6	3,7	2	1,2
Não quer responder	1	0,6	0	0,0	0	0,0

1 B: Uso de preservativos femininos com parceiro estável / fixo

Uso de preservativos	Freq. no último mês	%	Freq. nos últimos 6 meses	%	Freq. há mais de 6 meses	%
Usou sempre	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Usou mas nem sempre	0	0,0	0	0,0	3	1,9
Não usou	64	39,5	74	45,7	82	50,6
Não se aplica	90	55,6	82	50,6	73	45,1
Ignorado	5	3,1	3	1,9	2	1,2
Não quer responder	3	1,9	3	1,9	3	1,9

1 C: Uso de preservativos masculinos com parceiro eventual

Uso de preservativos	Freq. no último mês	%	Freq. nos últimos 6 meses	%	Freq. há mais de 6 meses	%
Usou sempre	26	16,0	40	24,7	48	29,6
Usou mas nem sempre	16	9,9	30	18,5	44	27,2
Não usou	14	8,6	16	9,9	21	13,0
Não se aplica	85	52,5	70	43,2	46	28,4
Ignorado	20	12,3	6	3,7	0	0,0
Não quer responder	0	0,0	0	0,0	2	1,2

1 D: Uso de preservativos femininos com parceiro eventual

Uso de preservativos	Freq. no último mês	%	Freq. nos últimos 6 meses	%	Freq. há mais de 6 meses	%
Usou sempre	0	0,0	1	0,6	1	0,6
Usou mas nem sempre	1	0,6	0	0,0	0	0,0
Não usou	41	25,3	46	28,4	56	34,6
Não se aplica	116	71,6	113	69,8	103	63,6
Ignorado	3	1,9	1	0,6	1	0,6
Não quer responder	1	0,6	1	0,6	1	0,6

A tabela 2 descreve alguns possíveis riscos / vulnerabilidades descritos pelos entrevistados.

Tabela 2: Outras possibilidades de risco

Outros eventos	Freqüência
Estupro/violência sexual	20 (12%)
DST	23 (14%)
Rompimento de preservativos	83 (51%)
Compartilhamento de seringas	6 (4%)
Prefere não responder	0
Ignorado	30 (19%)

Sorologia anti-HIV nesta entrevista

Dos entrevistados, 5 (3,1%) foram positivos e 159 negativos. A taxa é similar à prevalência do Centro de Testagem e Aconselhamento, que foi de 3,5% no ano de 2004.

Embora a maioria esteja vindo para a primeira sorologia, alguns voluntários já tinham realizado sorologia anteriormente. A tabela 3 apresenta o número de sorologias realizadas antes da entrevista.

Tabela 3: Sorologia anti-HIV anterior?

Quantidade de vezes do exame	Freq.
1	27(17%)
2 a 4	17(11%)
5 a 10	8(5%)
mais de 10	5(3%)
Sem sorologia reportada	105(65%)

Aceitaria participar de estudo ou pesquisa?

Dos entrevistados, 154 (95%) pessoas responderam que sim, que aceitam participar da continuidade deste estudo dentro da perspectiva de novas visitas a cada quatro meses para novo questionário, aconselhamento e coleta de sangue. Cinco por cento (5%) responderam que não gostariam de participar do estudo.

Entrevista realizada pré-aconselhamento?

Apenas com 18 pessoas (11%) o questionário foi realizado após o aconselhamento. Com os restantes 144 (88%), o questionário foi realizado antes do aconselhamento coletivo e individual.

A nossa proposta é a incorporação dessa prática de pesquisa às ações do Programa Municipal de DST e AIDS. Dentro desta nova etapa inclui-se a solicitação de retorno dos voluntários, a fim de dar continuidade à meta de avaliar a capacidade de retenção e de expansão da coleta para populações não atingidas pela pesquisa. Identificar grupos de maior vulnerabilidade permitirá em uma segunda fase concentrar as ações nessa população. Tem-se procurado incorporar essa ação às estratégias já

existentes de prevenção e assistência em DST e AIDS. Embora as análises estejam em fase preliminar, o uso de preservativo parece baixo, e as análises que visam caracterizar as populações (como em relação à renda, sexo etc.) que apresentam os piores índices devem ser alvo de um trabalho mais intenso. Também chama a atenção o grande número de eventos de rompimento de preservativo, que pode ser evitado mediante um maior esforço no esclarecimento sobre o uso correto. Algumas observações, como de violência sexual, reportada por 12% dos entrevistados, demandam uma integração com outras áreas para uma ação mais eficaz. Os dados de prevalência são similares aos observados no CTA em geral, sugerindo que os voluntários do projeto, pelo menos nesse aspecto, refletem a clientela do CTA. O estudo poderá contribuir para nortear as estratégias municipais de prevenção, fazendo parte dos treinamentos e capacitações dos profissionais de saúde do município e região.

Com base nos dados deste relatório, também pretendemos confeccionar um boletim informativo para garantir um retorno aos participantes do estudo, informando em especial como estes dados poderão ser úteis aos objetivos

deste projeto. Este boletim também será distribuído pelas instituições de saúde do município.

No momento, estamos dando continuidade às entrevistas com os participantes voluntários, buscando estender e adaptar esta coleta de dados a populações de difícil acesso, a partir da integração a um projeto de um CTA ambulante chamado “Viação Saúde”.

Para o corrente ano, projeta-se, com base em ações municipais dentro do orçamento do programa de AIDS, uma ampliação da coleta de dados, em bairros mais distantes, procurando informações ainda desconhecidas de determinadas populações-alvo. Há nesta coleta de dados direcionada a estas populações mais uma estratégia de conhecimento das vulnerabilidades locais e mais um modo de implantação de ferramentas públicas de promoção de saúde, para ajustar as práticas de prevenção às reais demandas da população.

Pretende-se ainda transpor este projeto de pesquisa para integrar intervenções em relação a outras populações-alvo, como populações sem acesso a serviços, profissionais do sexo, população homossexual, contando também com parcerias com ONGs.

Este procedimento de pesquisa mostrou inúmeras possibilidades de crescimento científico não apenas pela riqueza de dados, mas também pelo processo de aprendizado metodológico. Além da perspectiva de capacitação de pesquisa no SUS e da continuidade das articulações com instituições de pesquisa e com a comunidade, poderemos reforçar o processo de estruturação de um núcleo de estudos que permita, no futuro, testar ou monitorar insumos inovadores em saúde, como vacinas anti-HIV. ■

O SÍTIO DE VACINAS DO RIO GRANDE DO SUL

*Nêmora Tregnago Barcellos, médica internista do Serviço de Atenção Terapêutica, Hospital Sanatório Partenon (nemoratb@gmail.com).
Sandra Mello Perin, psicóloga e ativista do GAPA/RS (perin@terra.com.br).*

A EPIDEMIA DE AIDS NO RIO GRANDE DO SUL

Os dados da Secretaria Estadual de Saúde somam 29.574 casos acumulados de AIDS, notificados entre 1983 e dezembro de 2005, com cerca de 2.800 casos novos ao ano. A prevalência no ponto naquela data foi de 14.229 casos de AIDS. Do total de casos 75% se localizam em municípios da região metropolitana.

Com uma razão de “1,5 caso” entre homens para cada caso entre mulheres, observa-se tendência de redução nas faixas etárias até 29 anos de idade e aumento proporcional nas faixas acima dos 40 anos, com predomínio de casos na população de menor escolaridade.

OS SUBTIPOS VIRAIS

O HIV-1 é classificado em três grupos (M, de *major*, N, de *new*, e O, de *outlier*) que podem representar três introduções diferentes do vírus da imunodeficiência dos símios (SIV) em humanos. O grupo N se restringe à África centro-ocidental e o grupo O, identificado em Camarões, é extremamente raro. Mais de 90% das infecções pelo HIV no mundo se devem ao grupo M.

Dentro do grupo M, até o momento, são conhecidos nove subtipos (A-D, F-H, J e K). Quando dois ou mais subtipos se encontram dentro da célula de um portador do HIV, o material genético dos dois se mistura formando as chamadas “formas

recombinantes circulantes” (B/F, C/F, por exemplo). O subtipo descrito originalmente como E, com base em gens do envelope viral, após o seqüenciamento completo de seu genoma, mostrou ser similar ao subtipo A e, portanto, tem sido considerado também um recombinante.¹

OS SUBTIPOS DO HIV E SUA IMPLICAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS VACINAIS

O desenvolvimento de vacinas anti-HIV é afetada pela gama de subtipos virais existentes e pela ampla diversidade de populações que necessitam de proteção contra o HIV e que variam consideravelmente na sua estrutura genética e nas formas de exposição ao HIV. A identificação de superinfecções (infecções por mais de um subtipo viral)^{2,3} indica que a resposta imunológica desencadeada por estímulo de uma vacina que proteja contra a infecção por um subtipo pode não proteger da infecção causada por outro subtipo.

A maior parte das pesquisas na área de vacinas anti-HIV foi dirigida ao subtipo B, o subtipo predominante na América, Austrália, Japão e Europa Ocidental. Os subtipos predominantes na África subsaariana e na Ásia, locais mais atingidos pela epidemia, são o A, o C e o D, e não existe garantia de que uma vacina desenvolvida com base no subtipo B seja efetiva para os outros subtipos.⁴

OS NOSSOS SUBTIPOS

Desde as primeiras publicações referentes aos subtipos virais encontrados em nosso país,⁵ a região Sul e, em especial, o Rio Grande do Sul, se diferenciou do resto do país pela presença marcante do subtipo C do HIV-1 e pelo progressivo aumento da prevalência deste subtipo acompanhada de uma redução do número de isolados do HIV do subtipo B, predominante no resto do país.⁶

Nos dias atuais, no Rio Grande do Sul, praticamente a metade dos casos de infecção pelo HIV está relacionada com o subtipo C, que aparentemente surgiu depois do subtipo B, e está se espalhando no Brasil, a partir da região Sul, a exemplo do que ocorreu na África, em uma época mais remota.⁷

UM POUCO DA NOSSA HISTÓRIA RECENTE

A possibilidade do desenvolvimento de um produto vacinal que conseguisse interromper o processo de transmissão do HIV de forma objetiva e concreta, independentemente da adoção de práticas seguras, sempre atraiu todos que trabalham com o HIV e, em especial, a sociedade civil que representa os setores mais vulneráveis de nossa população. O GAPA/RS, por meio de sua representação no Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV, desde sua criação, trouxe para o Estado inquietações pela ausência mais efetiva do Rio Grande do

Sul nas ações sobre vacinas. Fomentou discussões na Sessão de Controle das DST/HIV/AIDS, na Comissão de DST/AIDS do Conselho Estadual de Saúde, no Fórum de ONG/AIDS/RS, entre outras, sobre a possibilidade de termos ações mais concretas ligadas a futuros testes de produtos vacinais. Estes debates culminaram na realização, entre 2 e 5 de maio de 2002, no município de Santa Cruz do Sul (RS) do *I Seminário Sul-brasileiro sobre Vacinas Anti-HIV*, que teve como *slogan*: “Informar e Mobilizar em Busca de Alternativas”. O Seminário foi financiado pelo Programa Nacional de DST/AIDS e pela Iniciativa Internacional para Vacina de AIDS (IAVI) de Nova York.⁸ Contou com a participação de 80 pessoas, entre ativistas, representantes de órgãos de controle social e de instâncias governamentais do Estado do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. No seu final, cada Estado planejou uma série de compromissos, entre os quais incluir o tema vacinas e o fomento a pesquisas em suas agendas de atividades e em encontros de ONG/AIDS. Neste Seminário voltou-se a questionar a ausência no Estado de uma ação mais efetiva em relação a vacinas. Essa ação exemplar da sociedade civil organizada desencadeou uma série de importantes atividades, entre as quais, em 2003, a criação do Comitê Comunitário de Acompanhamento em Pesquisa em HIV/AIDS do Rio Grande do Sul, que se constitui em outra relevante instância de discussão sobre as questões ligadas a pesquisas e a necessidade de criação de sítios no Estado.

O país poderia se organizar de acordo com as especificidades de cada região em relação às características das diferentes epidemias de HIV/AIDS e dos subtipos virais presentes, em uma grande rede que permitisse a participação de um número cada vez maior de estados.

O NÚCLEO DE PESQUISAS DO RIO GRANDE DO SUL

A idéia inicial de reunir esforços de diferentes estados na qualificação de locais que futuramente pudessem testar produtos vacinais contra a infecção pelo HIV partiu da Coordenação Nacional de DST/AIDS. O país poderia se organizar de acordo com as especificidades de cada região em relação às características das diferentes epidemias de HIV/AIDS e dos subtipos virais presentes, em uma grande rede que permitisse a participação de um número cada vez maior de estados. Esta rede abriria espaço para que instituições de fora do eixo Rio-São Paulo pudessem participar, efetivamente, de projetos de pesquisa em geral e, em especial, de estudos de produtos vacinais que viessem a surgir em um futuro próximo.

O Rio Grande do Sul, que até então, na maioria das vezes, apenas enviava amostras para estudos realizados por instituições e pesquisadores de fora do estado, respondeu prontamente e, em 16/8/2002, realizou a primeira reunião para a constituição de um Comitê Estadual de Vacinas e, ao mesmo tempo, de um Núcleo Estadual de Pesquisa.

As portarias (65/2002 e 66/2002) que oficializaram o Núcleo e o Comitê foram publicadas no *Diário Oficial do Estado* em 28/11/2002 e 2/12/2002, respectivamente.

O Comitê, constituído e legalizado, é formado por representantes das coordenações estadual e municipal, dos laboratórios das mesmas instâncias, por representantes dos hospitais que assistem portadores do HIV, do Conselho Estadual de Saúde, da Comissão Estadual de DST/AIDS e por representantes da sociedade civil organizada (membro do Comitê Nacional de Vacinas, do Fórum de ONGs/AIDS e do Comitê Comunitário de Acompanhamento em Pesquisa em HIV/AIDS – CCAP).

O plano desenvolvido pelo Comitê previa o envolvimento progressivo de outros municípios de referência na área do HIV e da AIDS do Rio Grande do Sul (como Viamão, Caxias do Sul, Rio Grande, Pelotas, Santa Maria, Passo Fundo, Uruguaiana etc.) de forma que o estado todo pudesse participar de estudos multicêntricos, ampliando assim a diversidade e a representatividade das populações estudadas.

A partir da primeira reunião, o Comitê passou a se encontrar periodicamente com o objetivo de desenvolver projetos iniciais que pudessem avaliar nossa capacidade de recrutamento de voluntários para pesquisas em vacinas e de retenção de participantes de pesquisas.

Dois projetos principais foram elaborados inicialmente:

- de seguimento de indivíduos soronegativos que se submetiam nos CTAs ao diagnóstico de hepatites virais, além do diagnóstico do HIV e que quando indicado eram encaminhados para a vacinação contra hepatite B;
- de seguimento de portadores do HIV com diagnóstico recente e CD4 \geq 350 para genotipagem e subtipagem inicial, realização de um teste anti-HIV de menor sensibilidade (detuned) para identificação de infecções recentes e acompanhamento clínico ao longo do tempo em um estudo de coorte.

Em princípio, para serem executados em dois serviços de Porto Alegre (Serviço de Atenção Terapêutica do Hospital Sanatório Partenon e Centro de Saúde Vila dos Comerciantes), os dois projetos foram se modificando ao longo do tempo e assumiram, em cada local, características distintas.

A sociedade civil, de sua parte, desenvolveu e executou um projeto para capacitação de seus pares na área de vacinas anti-HIV e de produção de material informativo sobre os sítios que poderiam, no futuro,

participar de testes de produtos vacinais contra o HIV e com estímulo à participação de voluntários em estudos desta natureza.

Em 2004, houve uma visita de avaliação da IAVI como parte do programa em parceria com o Programa Nacional de DST/AIDS e a instituição internacional (relatório disponível para envio – solicitações através do e-mail sathsp@saude.rs.gov.br). Reconhecendo o esforço local de organização, os representantes da IAVI apontaram os caminhos a serem trilhados com o objetivo de nos fortalecer como sítio de pesquisa. Entre as recomendações encontra-se a determinação das taxas de incidência de infecção pelo HIV na população em geral e em populações mais vulneráveis, informações hoje não disponíveis no estado, mas fundamentais para a participação em estudos que testam produtos vacinais.

Ainda em 2004, como resultado do esforço do Programa Nacional de DST/AIDS e dos técnicos de diversos locais do Brasil na constituição de uma rede nacional diferenciada de capacitação em pesquisa, foi realizado em Porto Alegre o **I Seminário de Integração da Rede Nacional**, com a participação de técnicos do PN DST/AIDS, de serviços de Fortaleza, Recife, São Paulo, Ribeirão Preto, Curitiba, Florianópolis, Itajaí e de Porto Alegre, e também ativistas envolvidos nos trabalhos dos sítios. Neste Seminário, além da apresentação dos trabalhos de cada local, diversos instrumentos para coleta de informações (características sociocomportamentais, instrumentos de coleta de dados clínicos e laboratoriais) foram desenvolvidos e posteriormente aprimorados, sendo, até hoje, usados em alguns dos serviços presentes ao Seminário. Um banco de dados ainda foi criado, na ocasião, para o armazenamento das informações obtidas pelos instrumentos finalizados.

Adicionalmente, durante o período de funcionamento pleno da Rede Nacional, foram capacitados, em instituições de São Paulo, como

o Instituto Adolfo Lutz, técnicos de diferentes serviços e de diferentes regiões nas áreas de bioinformática e biologia molecular, o que resultou em alguns novos projetos desenvolvidos por profissionais da área de laboratório e financiados pelo PN DST/AIDS.

O último encontro da Rede Nacional ocorreu no Rio de Janeiro (24 a 27 de julho de 2005), durante a III Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS). Desde então, muito pouco se evoluiu.

A mudança do governo estadual, ocorrida em 2003, a alteração do governo municipal de Porto Alegre, em 2005, e as mudanças internas ocorridas no Programa Nacional de DST/AIDS tiveram grande impacto em nossa organização. Algumas referências foram substituídas por outras, nem sempre tão envolvidas e/ou interessadas quanto as anteriores, algumas referências simplesmente se desfizeram, a comunicação entre as instâncias (municipal, estadual e federal) perdeu a fluidez.

Hoje, conseguimos apontar alguns profissionais ainda interessados, a rede nacional de informação e pesquisa e os projetos iniciados sendo sustentados unicamente pela coragem de pesquisadores que trabalham sem financiamento e, portanto, sem a garantia do futuro dos estudos já iniciados e da execução do plano desenvolvido a partir da visita da IAVI.

O DESAFIO DA PESQUISA EM SERVIÇO NO RIO GRANDE DO SUL

A particularidade do Rio Grande do Sul, em relação à sua disposição de se qualificar para participar de estudos com produtos vacinais, além das questões epidemiológicas descritas anteriormente neste artigo, reside no fato de que todos os técnicos comprometidos com o problema seguem atuando na sua área, seja nos Centros de Testagem e Aconse-

A esperança de linhas de financiamento mais constantes e regulares nos mantém trabalhando, alguns de nós até como voluntários.

lhamento (CTAs), seja nos Serviços de Assistência Especializada (SAEs), seja nos laboratórios públicos. O suporte político e a falta de financiamento não permitem a dedicação exclusiva à área da pesquisa. A “ponta” ainda é deficitária em recursos humanos e consome grande parte da energia dos profissionais da área.

A estratégia utilizada, para reduzir o impacto do acúmulo de funções, algumas vezes criticado, tem sido a abertura de agendas especiais para indivíduos participantes de estudos, mais leves do que as agendas regulares (quatro indivíduos por turno contra uma rotina de oito indivíduos por turno), mas, ainda assim, à custa de um aumento concreto da carga de trabalho dos pesquisadores.

A esperança de linhas de financiamento mais constantes e regulares nos mantém trabalhando, alguns de nós até como voluntários. Faltam coordenadores de estudo, auxiliares de pesquisa, secretárias e digitadores, o que compromete nossa equipe em termos de profissionalização e a possibilidade de participação mais efetiva em testes com produtos vacinais.

Mas isto faz parte da nossa luta. A luta contra a AIDS, também na área de vacinas, se consolida a partir de pessoas mobilizadas. Não são os governos que encabeçam políticas voltadas para o controle da epidemia do HIV e da AIDS. São indivíduos sem compromissos políticos, dentro e fora dos governos, que não se conformam, que acreditam que o futuro pode ser mudado e que, com muita teimosia, incomodam os governantes e fazem, à custa de muito trabalho, a máquina se mover. Os governos mudam; nossas convicções e compromissos permanecem.

Referências

1. HIV Sequence Database Web Site. Los Alamos National Laboratory. <http://hiv-web.lanl.gov> (consultado em outubro 2006).
2. Fultz PN. HIV-1 superinfections: omens for vaccine efficacy? *AIDS*. 2004 Jan 2; 18(1):115-9.
3. [No authors listed] HIV/AIDS disponível em www.who.int/immunization/topics/hiv/en/index1.html
4. Gross, K. L.; Porco, T. C., Grant, R. M. HIV-1 superinfection and viral diversity. *AIDS*. 2004 Jul 23; 18(11):1513-20.
5. [No authors listed] HIV type 1 variation in World Health Organization-sponsored vaccine evaluation sites: genetic screening, sequence analysis, and preliminary biological characterization of selected viral strains. WHO Network for HIV Isolation and Characterization. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994; 10(11):1327-43.
6. Soares, E. A.; Santos, R. P.; Pellegrini, J. A.; Sprinz, E.; Tanuri, A.; Soares, M. A. Epidemiologic and molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 in southern Brazil. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 15; 34(5):520-6.
7. Soares, E. A.; Martinez, A. M.; Souza, T. M.; Santos, A. F.; Da Hora, V.; Silveira, J.; Bastos, F. I.; Tanuri, A.; Soares, M. A. HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil. *AIDS*. 2005; 19 Suppl 4:S81-6.
8. Notícia disponível em www.aidsportugal.com/article.php?sid=1408 (consultado em 26/8/2006). ■

BRASÍLIA: PRIMEIRO ENCONTRO DA IBAS COM CHEFES DE ESTADO E DE GOVERNO

A partir de artigo em iavi.org (13-15 de setembro).

Líderes da África do Sul, Brasil e Índia (IBAS) reuniram-se em Brasília para acordar uma cooperação trilateral visando o combate a doenças globais negligenciadas. Também desejam reforçar a pesquisa e o desenvolvimento (P&D) de novas ferramentas de diagnóstico, medicamentos e vacinas, incluindo as vacinas para prevenção de HIV e AIDS.

O primeiro-ministro da Índia, Manmohan Singh, o presidente do Brasil, Luiz Inácio Lula da Silva, e o presidente da África do Sul, Thabo Mbeki, firmaram esses compromissos na Primeira Reunião de Cúpula do Índia-Brasil-África do Sul (IBSA por sua sigla em inglês ou IBAS em português) nos dias 13 a 15 de setembro. Especificamente, reconfirmaram seu desejo de trabalhar em conjunto nesta nova

estrutura para combater a AIDS, a malária e a tuberculose aumentando os investimentos na pesquisa e desenvolvimento de vacinas e melhorando o acesso a novas tecnologias médicas de prevenção por meio de mecanismos como o acordo TRIPS.

A Iniciativa Internacional para uma Vacina da AIDS (IAVI) forneceu apoio técnico para o Fórum de Diálogo do IBSA como veículo para estimular a cooperação do desenvolvimento de uma vacina para a AIDS entre países com capacidades crescentes de pesquisa e manufatura biomédicas. Anteriormente, os ministros de Ciência e Tecnologia desses países assinaram a Declaração do Rio de Janeiro, ressaltando as vacinas contra a AIDS como uma prioridade e urgindo as nações do G8 a expandir o apoio para a P&D de vacinas.

Índia, Brasil e África do Sul são participantes significativos no desenvolvimento e testagem de vacinas de AIDS. Nos últimos dois anos, a Índia iniciou dois ensaios de vacinas de AIDS em parceria com a Organização Nacional para o Controle da AIDS, o Conselho para a Pesquisa Médica da Índia e a IAVI. A África do Sul tem sua própria organização para vacinas, a Iniciativa Sul-Africana para uma Vacina da AIDS (SAAVI), e está testando na atualidade a segurança e a imunogenicidade de uma vacina preventiva baseada no subtipo de HIV mais prevalente em circulação na África meridional. O Brasil tem sido um forte propulsor dos esforços em prol das vacinas e participa de um grande ensaio para testar uma das candidatas a vacina de AIDS mais promissoras. ■

ESTUDO STEP – HVTN 502: UM PASSO IMPORTANTE EM DIREÇÃO A UMA VACINA ANTI-HIV

Gabriela Calazans

Educadora comunitária da Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV, Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo.

A Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS (CRT-DST/AIDS) da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo está em seu quinto ano de funcionamento, desde 2001 quando fomos convidados a integrar a HVTN – *HIV Vaccine Trials Network* (Rede de Pesquisas Clínicas de Vacinas Anti-HIV). Até o final deste ano teremos iniciado cinco estudos de produtos candidatos a vacina anti-HIV e acompanharemos aproximadamente 130 participantes voluntários destes estudos. Somente em agosto de 2006, iniciamos o recrutamento para dois novos estudos, os primeiros estudos de Fase II de vacinas preventivas anti-HIV e um estudo de Fase I tem previsão de início até o final do ano.

As atividades de pesquisas clínicas de vacinas anti-HIV têm se intensificado no Brasil desde que o CRT-DST/AIDS e o Projeto Praça Onze, da UFRJ, passaram a integrar a HVTN. Vivemos agora um de nossos maiores desafios e um importante desafio para nossa capacidade em contribuir com o desenvolvimento de pesquisas de vacinas no Brasil: a participação destes centros brasileiros no projeto de pesquisa mais promissor em desenvolvimento nesta rede de pesquisas de vacinas anti-HIV, até o momento. No Brasil, além do CRT e da UFRJ a Unifesp também participa do estudo STEP.

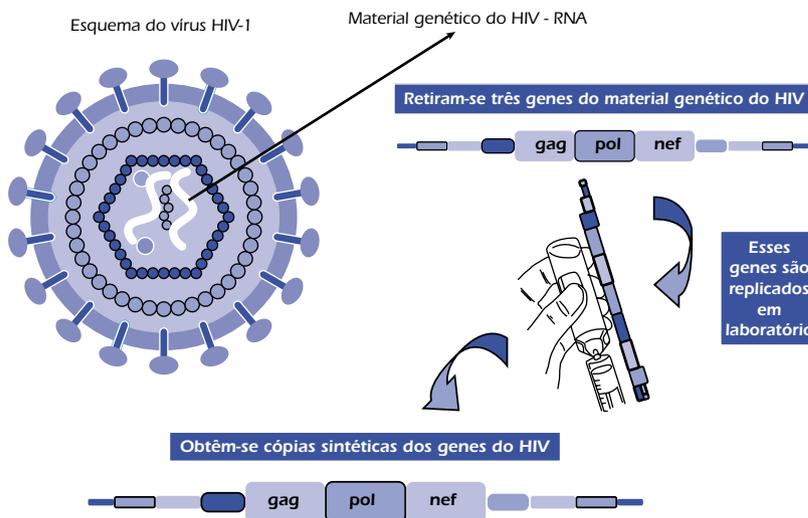
PROTOCOLO HVTN 502: ESTUDO STEP

Este novo estudo para o qual estamos iniciando o recrutamento de voluntários é caracterizado como um estudo de Fase II e de prova de conceito de uma vacina experimental. A vacina experimental anti-HIV em estudo é chamada MRKAd5 HIV-1 **gag/pol/nef**, ou trivalente. A sigla MRK refere-se ao laboratório Merck; Ad5 significa adenovírus do tipo 5, o vírus que causa resfriado e dores de garganta, modificado para não se reproduzir dentro do organismo; as abreviações **gag**, **pol** e **nef** se referem a genes (unidades biológicas básicas da hereditarieda-

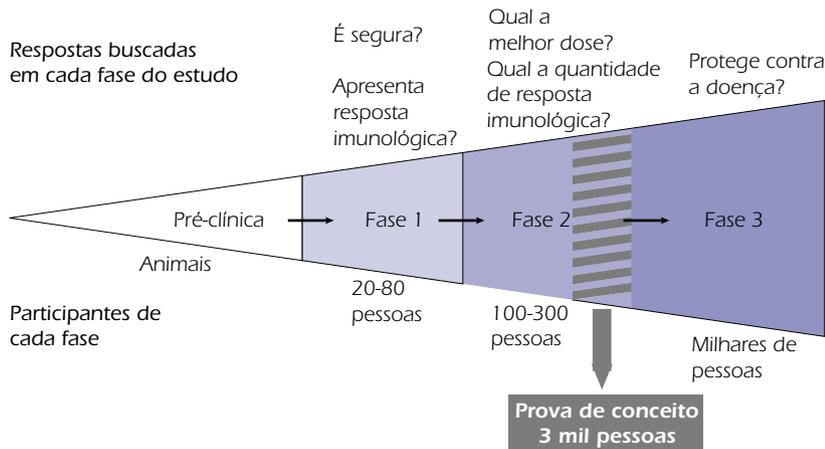
de responsáveis por instruir as células para que produzam proteínas) encontrados no HIV. Nesta vacina, esses genes são sintéticos, isto é, são cópias produzidas em laboratório dos genes do HIV. O adenovírus é usado como vetor, ou veículo, para transportar esses três genes sintéticos do HIV até as células do organismo, para que elas passem a produzir determinadas proteínas semelhantes às do HIV. Nem o vetor do vírus nem os genes do HIV podem causar HIV nem AIDS.

Um estudo é caracterizado como uma prova de conceito porque permite aos pesquisadores testar o conceito de que a vacina candidata previne a infecção pelo HIV, ou pelo

PRODUÇÃO DAS CÓPIAS SINTÉTICAS DOS GENES DO HIV



FASES DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS



menos resulta na diminuição dos níveis de HIV no sangue daqueles que podem vir a se infectar com o HIV durante o período de sua participação no estudo. Se o conceito for provado – o que significaria que os dados gerados pelo estudo mostrariam que a vacina candidata provê alguma proteção contra o HIV, ou atrasa ou diminui o curso da infecção pelo HIV –, estas informações guiarão o desenvolvimento de futuras pesquisas. Este estudo de Fase IIb terá duração aproximada de quatro anos e meio.

FASES DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

Todos os produtos na área da saúde, medicamentos e vacinas, são desenvolvidos em várias etapas durante muitos anos de pesquisa. Depois que o produto é desenvolvido em laboratório, os primeiros estudos são feitos com animais (etapa pré-clínica). Caso esses estudos com animais tenham se mostrado seguros e eficazes, os produtos experimentais passam a ser pesquisados em seres humanos (etapa clínica). A etapa clínica compreende, tradicionalmente, três fases distintas:

FASE I – Avalia principalmente a segurança do produto. Envolve um pequeno número de participantes voluntários e o estudo dura de 12 a 18 meses.

FASE II – Avalia, no caso das vacinas, a resposta imune, isto é, a produção de defesas que o produto provoca. Também continua a avaliar a segurança do produto em mais voluntários. O

número de voluntários é maior, e o estudo pode se estender por até dois anos. Os estudos de prova de conceito são também chamados de Fase IIb.

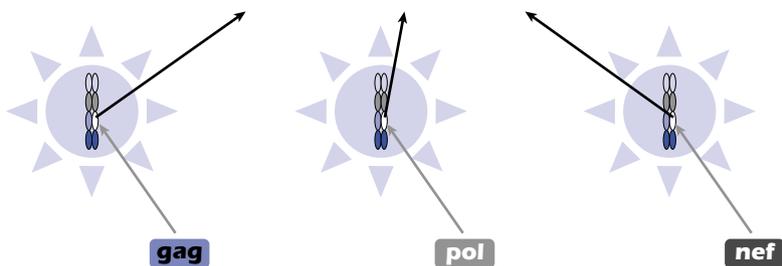
FASE III – Avalia a eficácia do produto, ou seja, verifica-se se ele protege contra a infecção e a doença. Também continua a avaliar a segurança do produto em mais voluntários. Milhares de voluntários participam desta etapa, que pode levar até cinco anos para apresentar resultados conclusivos.

No estudo STEP, espera-se poder avaliar a habilidade do produto em investigação (ou “conceito”) para prevenir a infecção pelo HIV e/ou manter uma baixa carga viral, caso algum voluntário venha a se infectar durante o período do estudo. Para que seja possível fazer esta avaliação serão comparados indivíduos que receberam a vacina em estudo com indivíduos que receberão um placebo. O placebo neste estudo é uma substância sem nenhum princípio ativo (solução salina).

PRODUÇÃO DA VACINA DO ESTUDO

A vacina é feita com três vetores de adenovírus. Cada adenovírus recebe um gene sintético do HIV.

Retira-se do material genético dos adenovírus a partícula responsável pela replicação viral da doença



Inserem-se no lugar dessa partícula os três genes sintéticos do vírus HIV

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE VACINAS ANTI-HIV

Os estudos de vacinas são sempre controlados por placebo, randomizados e duplo-cegos, mas o que isto significa?

Um estudo é:

- Controlado por placebo: pois sempre a avaliação dos resultados do estudo se dá pela comparação entre os dois grupos de participantes, os que receberam vacina e os que receberam placebo;

- ⌘ Randomizado: quando a participação no grupo que receberá vacina ou placebo se dá de forma aleatória, ou seja, como se fosse um sorteio;
- ⌘ Duplo-cego: pois nem o participante, nem a equipe sabem se o participante recebeu vacina ou placebo; esta informação só é sabida ao final do estudo para evitar que este conhecimento interfira nos resultados do estudo, no comportamento dos participantes ou da equipe.

RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO DE FASE I DESTA VACINA

Em estudos anteriores, nas fases pré-clínicas e no estudo de Fase I, a vacina do estudo se mostrou segura em animais e em seres humanos. Dezenove voluntários acompanhados aqui na Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS, já estão conosco há mais de um ano, receberam todas as doses de vacina e estão todos bem. Serão acompanhados por mais quatro anos.

OBJETIVOS DESTA ESTUDO

Avaliar a segurança da vacina em estudo é nosso objetivo principal, ou seja, saber se o uso deste produto não causa efeitos colaterais distintos dos efeitos esperados pela aplicação de uma vacina já em uso. Usualmente, espera-se que a aplicação de uma vacina possa causar dor e vermelhidão no local de aplicação da injeção, febre baixa e algum mal-estar, efeitos que desaparecem em um ou dois dias. Estudos anteriores com uma versão anterior desta vacina mostraram que o produto em estudo é seguro, tanto em animais como em seres humanos.

Além disso, buscamos indicações de que este produto possa ser eficaz, ou seja, possa proteger contra a infecção pelo HIV. Como ainda não sabemos se a vacina em estudo impede a infecção pelo HIV, encorajamos nossos voluntários a praticarem sexo seguro e os provemos de recursos como preservativos e gel lubrificante para que possam fazê-lo.

DESAFIOS NO RECRUTAMENTO DE VOLUNTÁRIOS

Como em outros estudos realizados na Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV, podem participar deste estudo pessoas saudáveis, HIV negativas, que vivam em São Paulo ou na região da Grande São Paulo e que tenham de 18 a 45 anos (em outros estudos já pudemos recrutar pessoas com até 50 anos).

No entanto, o principal desafio no recrutamento de participantes voluntários para este estudo é o recrutamento de pessoas com comportamento de alto risco para infecção pelo HIV. Como este estudo busca avaliar indicações de eficácia deste produto vacinal, estaremos recrutando pessoas que tenham tido experiências de exposição a situações de risco para a infecção pelo HIV nos últimos seis meses entre populações de *gays*, homens que fazem sexo com homens, travestis, transexuais e mulheres.

Como estamos desenvolvendo as atividades de recrutamento? Diferentemente dos recrutamentos já realizados aqui, não pretendemos desta vez centrar nossos esforços na divulgação por meio da mídia, em jornais, rádios e televisões voltados a população geral. Avaliamos que o recurso à mídia na divulgação deste protocolo pode ocorrer como forma de reforçar o trabalho de re-

crutamento realizado em atividades de campo e por meio da relação estratégia com serviços municipais de DST/AIDS e organizações não-governamentais.



Para isso, contamos neste recrutamento com parceiros estratégicos como os Programas Municipais de DST/AIDS de São Paulo, Santo André, São Bernardo do Campo e Diadema, por enquanto. Já realizamos visitas a 23 serviços de DST/AIDS vinculados à Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, além de treinamentos a profissionais de saúde e agentes de prevenção, divulgação de cartazes e folhetos informativos. Algumas organizações não-governamentais como a APTA com seu Projeto Rua Paim, também estão colaborando ao abrir seus campos de desenvolvimento de ações preventivas para grupos especialmente vulneráveis como espaços de divulgação da possibilidade de participação voluntária em estudos de vacinas. Articulações para a divulgação por meio de páginas da Internet também estão sendo feitas, envolvendo organizações não-governamentais como a Associação da Parada do Orgulho GLBTT, o Instituto Vida Nova, o Grupo Pela

Vidda, o Fórum de ONG/AIDS e a Rede GAPA, bem como envolvendo *websites* voltados a população GLBTT, como é o caso do MixBrasil e o Disponível.com.

Entendemos que a participação neste estudo é fundamental para avaliar a possibilidade de contribuição do CRT-DST/AIDS em estudos de eficácia de vacinas anti-HIV e, de alguma forma, para avaliar a possibilidade de que estes estudos possam ocorrer na cidade de São Paulo. Assim, convidamos a todos os interessados que se

engajem neste esforço. Você que está interessado na realização de estudos de vacinas anti-HIV, venha participar conosco. Há várias possibilidades de participação:

- ✂ como voluntário deste ou de outro estudo realizado no CRT-DST/AIDS,
- ✂ como divulgador voluntário de estudos de vacinas anti-HIV,
- ✂ como membro do Comitê de Acompanhamento Comunitário da Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV.

Estamos abertos à participação! Conheça mais sobre estudos de vacinas realizados no CRT-DST/AIDS: www.crt.saude.sp.gov.br/vacinas www.stepstudies.com/port

Entre em contato conosco:
Unidade de Pesquisa de Vacinas Anti-HIV – CRT-DST/AIDS
Rua Santa Cruz, 81 – Vila Mariana (próximo à Estação Santa Cruz do Metrô).
Tels.: 5082-3954 / 5573-1696
vacina@crt.saude.sp.gov.br ■

O PREÇO DA PREVENÇÃO

Recentemente foi liberada para comercialização uma vacina para alguns tipos de HPV (Vírus do Papiloma Humano; ver neste número do *Boletim Vacinas*). Ela serve para prevenir câncer de colo do útero porque tem ação contra alguns tipos de HPV. O preço nos EUA é de 360 dólares por dose. No Brasil, onde ela também foi testada em Fase III, por enquanto não há notícias de algum tipo de acesso diferenciado. Será acessível para nosso país e para tantos outros países em desenvolvimento? Até que ponto esta vacina é um exemplo do que pode acontecer com o acesso para uma vacina contra o HIV no Brasil e no mundo quando ela for produzida?

Trazemos este exemplo por sua relevância e para relacionar com outros produtos em pesquisa para prevenção do HIV, inclusive uma vacina contra o HIV.

Durante a Conferência de Toronto houve notícias sobre várias pesquisas de novas formas de prevenção do HIV: PrEP (Profilaxia Pré-Exposição), microbicidas, prevenção do HSV-2. Estes produtos estão sendo testados também em países em desenvolvimento.

Durante os testes de PrEP que utilizam tenofovir ou tenofovir mais emtricitabina, a pessoa deve tomar uma pílula diária destas medicações. Vale lembrar que o número de pessoas infectadas pelo HIV é – afortunadamente – muito menor do que as pessoas vulneráveis ao HIV. E também que estas medicações não estão disponíveis nos serviços públicos de saúde para as pessoas infectadas pelo HIV de alguns países onde estes testes se desenvolvem, nem na maior parte dos serviços de saúde do mundo. Será que nestes países há condições para que as comunidades afetadas tenham acesso a estas formas de prevenção? Se este não for o caso, está em marcha algum plano para tornar este produto acessível? Se isto não for assim, qual é o fundamento ético para conduzir ensaios deste tipo em comunidades afetadas que não terão acesso aos frutos destas pesquisas? Segundo o Parágrafo 19 da Declaração de Helsinki (2000) e segundo as Diretrizes 3 e 10 da CIOMS (2002) (versão em português em www.ufrgs.br/bioetica/) estes ensaios não têm fundamento ético. Qual é a sua opinião?

Imaginemos que esta estratégia de prevenção se mostre eficaz: o que aconteceria no mundo em geral? Como afirmado acima, atualmente há pouco acesso ao tenofovir como parte da TARV e ainda menos ao tenofovir mais emtricitabina para as pessoas com HIV. A título de exemplo, o Ministério da Saúde, que compra tenofovir por atacado para tratar pessoas com HIV, paga ao redor de 3,5 dólares por pílula. Como as pessoas vulneráveis ao HIV, mas não infectadas, são muitas mais do que as pessoas infectadas pelo HIV, o acesso parece que será ainda mais difícil. Se houvesse planejamento neste sentido, quantas novas fábricas destas medicações estariam em construção? Haveria transferência de tecnologia para a produção?

Algumas destas perguntas aplicam-se aos microbicidas e ao uso de aciclovir para a prevenção do HSV-2.

Estima-se entre 11.000 e 14.000 novas infecções pelo HIV por dia no mundo. Se a pesquisa estiver a serviço do bem-estar coletivo, está na hora de discutir a fundo estes problemas de acesso. ■

PRIMEIRA FASE DE TESTES DE VACINA CONTRA A AIDS É ENCERRADA COM SUCESSO NA EUROPA

Agência AIDS, 31/8/2006.

Um grupo de cientistas suíços encerrou com sucesso a primeira fase de testes de uma combinação de duas vacinas contra a AIDS, realizados simultaneamente em Londres e na cidade suíça de Lausanne, disse hoje o representante da pesquisa, Giuseppe Pantaleo.

“Os resultados vão além de nossas expectativas”, afirmou Pantaleo, chefe do Serviço de Imunologia do Hospital Vaudois, de Lausanne.

Em entrevista ao jornal *Le Temps*, o cientista disse que a combinação das duas vacinas – aplicadas em injeções separadas por um intervalo de 14 meses – provocou uma resposta imunológica à AIDS em 90% dos 20 voluntários que participaram dos testes.

Concretamente, a combinação das duas vacinas – a DNA HIV C e a NYVAC HIV C – conseguiu estimular as células capazes de eliminar as infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), causador da AIDS.

Os resultados representam um avanço, já que em um primeiro teste clínico – realizado em 2004 pelo mesmo grupo de cientistas – apenas uma das duas vacinas (a NYVAC HIV C) foi aplicada e somente 45% das pessoas que a receberam reagiram positivamente.

Calcula-se que, sem vacina, apenas uma de cada 100 mil células do sistema imunológico reage diante de um vírus desconhecido, como o HIV, enquanto depois da aplicação das duas vacinas, a taxa aumentou para uma de cada 100 células, afirmou Pantaleo.

Outro resultado positivo dos testes foi que “seis meses depois da última injeção, a resposta imunológica permaneceu praticamente igual”.

O médico anunciou que sua equipe prepara os testes da segunda fase com 200 voluntários, “o que permitirá confirmar os primeiros resultados e verificar a tolerância dos pacientes às vacinas”.

No entanto, “estes testes serão mais difíceis de organizar, já que deveriam ser desenvolvidos nos países onde a cepa do vírus sobre a qual trabalhamos (a C) está mais presente”, como as nações da África subsaariana e do Sudeste Asiático, disse Pantaleo.

Nestas regiões, a cepa C é causadora de 55% das infecções, informou o cientista.

Fonte: Agência EFE.

BRASIL PARTICIPA DE ESTUDO INTERNACIONAL QUE PRETENDE CRIAR NOVA FORMA DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

Agência AIDS, 21/8/2006.

Uma nova forma de impedir a transmissão do vírus HIV para bebês cujas mães não receberam o tratamento desde o início da gravidez está sendo testada em um estudo internacional com participação de oito instituições brasileiras. O tratamento consiste na administração de drogas anti-retrovirais logo após o nascimento da criança, já no primeiro dia de vida, e se estende

por no máximo seis semanas. Com o novo método, os pesquisadores esperam diminuir a taxa de transmissão do vírus, que é de 20% a 30% quando nenhuma medida profilática é tomada.

O bebê recebe os medicamentos depois de ter sido exposto ao contágio pelo vírus (profilaxia pós-exposição). São oferecidos três tipos de combinações de medicamentos, aplicados em períodos de duas a seis semanas de duração.

“Os medicamentos administrados nos bebês não são novos, pois já são utilizados por soropositivos. A novidade está em oferecer o mesmo remédio aos bebês, na tentativa de evitar que o vírus se desenvolva”, explica a infectologista Valdiléa Veloso, coordenadora nacional do estudo e diretora do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

De acordo com o Ministério da Saúde, das mais de 17 mil grávidas infectadas pelo HIV no Brasil por ano, apenas 38,5% são identificadas a tempo de receber a terapia anti-retroviral. “A transmissão pode acontecer em qualquer estágio da gravidez, mas é comum que ocorra a partir do terceiro trimestre”, diz Veloso. Por isso, a tendência é recomendar que as mulheres façam o teste de HIV no primeiro e no terceiro trimestre de gravidez, para evitar que uma eventual contaminação tardia seja detectada após o nascimento do bebê.

Segundo o médico Jorge Pinto, coordenador do estudo no Centro da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o ideal é o tratamento das gestantes soropositivas antes do nascimento do bebê. Essa terapia é capaz de diminuir a taxa de trans-

missão do vírus para menos de 3% se aplicada desde a 14ª semana de gravidez. “O problema é que uma parcela das grávidas não recebe esse tratamento, seja porque está fora do sistema de saúde ou porque se descobriu infectada tardiamente”, afirma Pinto. “É essa lacuna que nossa pesquisa pretende preencher. O objetivo é tornar a taxa de transmissão a menor possível.”

Os recém-nascidos que participam do estudo recebem acompanhamento dos médicos durante seis meses para que o desenvolvimento do vírus seja avaliado. “Fazemos testes regulares até o fim do tratamento. A estratégia é bloquear os vírus livres no organismo do bebê e impedir que se instalem nas células.”

Participação brasileira

O estudo começou em 2004 e envolve atualmente doze centros clínicos no mundo, dos quais oito no Brasil (os outros ficam na África do Sul e Argentina). Até agora, 659 bebês já receberam o tratamento (542 nos centros brasileiros), e a meta é ampliar o número para 1.700.

Os dados recolhidos pelos centros clínicos do país são analisados na Fiocruz, em parceria com o centro norte-americano que financia a pesquisa. A Fiocruz é responsável também pela distribuição dos medicamentos e dos testes rápidos de HIV no Brasil.

Nos testes realizados até aqui, os pesquisadores já chegaram a conclusões acerca da dosagem e da forma de administração dos medicamentos. No entanto, Valdiléa Veloso ressalta que ainda não é possível determinar o grau de eficácia da nova terapia. “Somente após analisar a amostragem completa poderemos ter resultados conclusivos quanto à eficiência do tratamento e aos eventuais efeitos colaterais que ele pode causar.”

Fonte: *Ciência Hoje on-line*.

MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTUDA DISTRIBUIÇÃO DE VACINA CONTRA HPV

www.agenciaaids.com.br/news_imagens/Aids8.jpg
30/8/2006 – 13h10

O Ministério da Saúde deve iniciar em setembro um estudo sobre o custo e a efetividade da vacina contra o vírus HPV, que no Brasil está relacionado a 90% dos casos de câncer de colo do útero, que mata cerca de 4 mil mulheres todos os anos. Segundo o secretário substituto de Vigilância em Saúde do Ministério, Fabiano Pimenta, o objetivo é avaliar a possibilidade de incluir a vacina no calendário nacional de vacinação. A análise deve ficar pronta até o final do ano.

Atualmente o preço é um dos fatores limitantes para incluir a vacina na lista de produtos oferecidos pela rede pública de saúde, de acordo com o secretário. Nos Estados Unidos, cada dose custa em média US\$ 120 (cerca de R\$ 257,80) no mercado privado, ele informou. São necessárias três doses para a imunização.

Fonte: Agência Brasil.

RESULTADOS INICIAIS DE ENSAIO DE VACINA PARA O HIV NA CHINA MOSTRAM QUE ELA É SEGURA, AFIRMA UMA AGÊNCIA GOVERNAMENTAL

23 de agosto de 2006.

Uma vacina experimental contra o HIV administrada a 49 voluntários na China em um teste de Fase I mos-

trou segurança. Os resultados iniciais indicam que ela pode ser eficaz na prevenção da transmissão do HIV-1, segundo um *release* deste mês da Administração de Medicamentos e Alimentação da China, informa *Bloomberg News*. De acordo com o *release*, a vacina experimental foi eficaz entre todos os participantes depois de ser administrada por 15 dias, e nenhum dos participantes que tomou a vacina mostrou efeitos adversos depois de 180 dias.

“Os ensaios iniciais mostram que esta vacina poderá ser efetiva”, diz o *release*, acrescentando, “porém, precisamos realizar mais ensaios clínicos para assegurar que esta vacina possa ser usada amplamente.” Segundo a *Bloomberg News*, a agência chinesa *Xinhua News* informou que mais de 300 pessoas poderão tomar parte em um ensaio de Fase II desta vacina experimental – que está em desenvolvimento desde 2003. E 500 participantes poderiam participar de um ensaio de Fase III.

ANVISA APROVA VACINA CONTRA CÂNCER DE COLO DO ÚTERO; MULHERES CO-INFECTADAS PELOS VÍRUS HIV E HPV TÊM MAIS CHANCE DE CONTRAIR ESSA DOENÇA UTERINA, INFORMAM ESPECIALISTAS

29/8/2006 – 10h30

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) forneceu a aprovação para a primeira vacina

contra o câncer de colo do útero. O imunizante que se mostrou ser eficaz até 70% dos casos de infecção do papilomavírus humano (HPV) será de extrema importância para as mulheres vivendo com HIV/AIDS.

Segundo o médico especialista em HPV, Julio J. M. de Carvalho, as mulheres co-infectadas pelos vírus HIV e HPV têm mais chance de desenvolvimento do câncer de colo do útero. “Já os filhos de mães com HIV estão mais propícios a contraírem o papiloma vírus humano”, acrescenta.

Carvalho destaca que as pessoas que vivem com HIV/AIDS e adquirem o HPV apresentam vírus mais agressivos, lesões exuberantes e numerosas e um tratamento mais difícil por causa do comprometimento da imunidade corporal.

O especialista já coordenou várias campanhas de prevenção ao HPV na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

VACINA CONTRA HPV

Em outubro, a única vacina aprovada contra o papilomavírus humano chegará à rede privada de saúde do país – clínicas, laboratórios e hospitais. A Gardasil, do laboratório Merck Sharp & Dohme, acaba de receber o aval da Anvisa.

A vacina combate quatro tipos de HPV – aqueles que respondem pelos casos de câncer de útero (tipos 16 e 18) e responsáveis por 90% das verrugas genitais (tipos 6 e 11). A Gardasil é indicada para mulheres de 9 a 26 anos de idade não infectadas. A aplicação é feita em três doses – a segunda é dada dois meses depois da primeira e a terceira, após seis meses da dose inicial.

O laboratório ainda não definiu valores. “Nas próximas semanas, saberemos preço e quantidade de doses que virão para o Brasil”, disse João

Sanches, diretor de Comunicação da Merck, em entrevista ao jornal *Folha de S. Paulo*. Nos Estados Unidos, onde foi aprovada em junho pelo FDA, órgão regulador de remédios do país, cada dose da Gardasil custa US\$ 120.

A esse preço, a chance de o produto entrar na rede pública é nula. “Estamos conversando com mais de um laboratório (a Glaxo-SmithKline tem a vacina em fase de teste clínico). Hoje (ontem), tive uma reunião com eles, mas, por enquanto, não há possibilidade”, diz Jarbas Barbosa, secretário de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. “Vamos avaliar a relação custo e efetividade e, então, sugerir um preço razoável.”

O tempo de imunização da Gardasil é de cinco anos. O prazo também é questionado pelo governo federal. “A duração da imunização ainda é muito pequena para que se pense em incluir no calendário oficial”, continua Barbosa. A ampliação da cobertura da vacina e sua eficácia em mulheres com mais de 27 anos estão em fase de estudo.

NÚMEROS

471 mil novos casos de câncer de colo do útero são registrados no mundo a cada ano, matando milhares de mulheres; 19,2 mil novos casos da doença surgem anualmente no Brasil. Cerca de 4 mil morrem de câncer de colo do útero por ano.

Quatro tipos de vírus são combatidos pela vacina aprovada contra HPV; 9 anos é a idade mínima que a mulher deve ter para ser imunizada. A idade máxima é de 26 anos.

Cinco anos é o tempo de imunização do produto aprovado pela Anvisa; 70% dos casos de câncer de colo do útero podem ser prevenidos com a aplicação da vacina.

VACINA CONTRA HPV ESTARÁ EM BREVE NO MERCADO E VAI CUSTAR CERCA DE R\$ 700

6/10/2006 – 10h50

De acordo com reportagem do jornal *O Estado de S. Paulo*, o imunizante pode ter o maior preço já visto nas clínicas de vacinação do país: de R\$ 500 a R\$ 700 a dose. Significa que a vacina completa da Gardasil, fabricada pelo laboratório Merck, poderá custar às brasileiras entre R\$ 1,5 mil e R\$ 2,1 mil, já que o fabricante recomenda três aplicações no período de seis meses.

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão do governo federal que regula os preços dos medicamentos no país, está em fase final de aprovação do valor definitivo pelo qual a Merck poderá vender o produto. Mas as negociações já começaram.

“O preço sugerido pelo fabricante vai ficar em torno de R\$ 500. Será muito difícil alguma clínica escapar da faixa de R\$ 550 a R\$ 700”, contou ao *O Estado de S. Paulo* Marco Aurélio Sáfy, pediatra e infectologista do Hospital e Maternidade São Luís, em São Paulo, e um dos sócios da clínica de vacinação Clinivac. Nos laboratórios da rede Delboni Auriemo, por exemplo, a previsão é que o valor do produto fique em pelo menos R\$ 500.

Hoje, a vacina mais cara no mercado é a pneumocócica conjugada (bactéria que causa pneumonia e um tipo de meningite), para crianças com menos de 1 ano. Preço médio: R\$ 220. Nos Estados Unidos, onde a Gardasil foi aprovada em junho deste ano, a dose custa US\$ 120.

Fonte: Redação da Agência de Notícias da AIDS.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunógeno: substância capaz de provocar uma resposta imunitária.

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

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

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

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

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

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

LAI: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SF: nome de uma cepa do vírus HIV.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Boletim Vacina Anti – HIV/AIDS
Dezembro de 2006**

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

Copidesque

Carol de Araujo

Conselho Editorial

Alexandre do Valle, Liandro Lindner, Roberto Chateaubriand, Rubens Raffo, Sandra Perin, Willian Amaral e Wladimir Reis

Diretoria do GIV

Presidente: Cláudio T. S. Pereira
Tesoureiro: Luiz Donizeti Rocha
Tesoureira suplente: Silvana C. de Menezes
Secretário: Jorge A. Beloqui
Secretário suplente: João Carlos Pires Casanova

Arte

Carlos José Takachi

Impressão e acabamento

Agil Gráfica

Tiragem

8.000 exemplares

Financiamento

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

Apoio

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

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

GIV, Grupo Pela Vidda/RJ, GTP+, RNP/PoA e GAPAMG.

GIV - Grupo de Incentivo à Vida

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

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

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

